

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nepexto 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.  
Nepexto 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.  
Nepexto 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Nepexto 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 25 mg etanercept.

Nepexto 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg etanercept.

Nepexto 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen indeholder 50 mg etanercept.

Etanercept er et humant tumornekrosefaktorreceptor p75 Fc-fusionsprotein, som er fremstillet ved rekombinant dna-teknologi i et mammalt ekspressionssystem fra kinesiske hamstres ovarier (CHO).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Opløsningen er klar til opaliserende, farveløs til gul og har en pH-værdi på  $6,3 \pm 0,2$ . Opløsningens osmolalitet er  $310 \pm 30$  mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Reumatoid artrit

Nepexto i kombination med methotrexat er indiceret til behandling af moderat til svær, aktiv reumatoid artrit hos voksne, hvor responset på sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler inkl. methotrexat (medmindre det er kontraindiceret), har været utilstrækkeligt.

Nepexto kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for methotrexat, eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig.

Nepexto er også indiceret til behandling af svær, aktiv og progressiv reumatoid artrit hos voksne, som ikke tidligere har været behandlet med methotrexat.

Nepexto, alene eller i kombination med methotrexat, er vist at reducere udviklingen af ledskader, målt ved hjælp af røntgen, og at forbedre den fysiske funktion.

#### Juvenil idiopatisk artrit

Behandling af polyartrit (reumafaktor-positiv eller -negativ) eller udvidet oligoartrit hos børn og unge i alderen fra 2 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerans over for methotrexat.

Behandling af psoriasisartrit hos unge i alderen fra 12 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerans over for methotrexat.

Behandling af enthesitis-relateret artrit hos unge i alderen fra 12 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerans over for konventionel behandling.

#### Psoriasisartrit

Behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne, hvor responset på tidligere sygdomsmodificerende antireumatisk medicinsk behandling har været utilstrækkeligt. Hos patienter med psoriasisartrit har etanercept vist sig at forbedre den fysiske funktion og at reducere udviklingen af perifere ledskader, målt ved hjælp af røntgen, hos patienter med polyartikulære, symmetriske undertyper af sygdommen.

#### Aksial spondylartrit

##### *Ankyloserende spondylitis*

Behandling af voksne med svær, aktiv ankyloserende spondylitis, hvor responset på konventionel behandling har været utilstrækkeligt.

##### *Non-radiografisk aksial spondylartrit*

Behandling af voksne med svær, non-radiografisk aksial spondylartrit med objektive tegn på inflammation, indikeret ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans-scanning (MRI), der har vist utilstrækkeligt respons på non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

#### Plaque psoriasis

Behandling af voksne med moderat til svær plaque psoriasis, som har vist utilstrækkeligt respons på, eller vist sig at være intolerante over for, anden systemisk behandling, inklusive ciclosporin, methotrexat eller psoralen og ultraviolet-A lys (PUVA), eller hvor den systemiske behandling inklusive ciclosporin, methotrexat eller PUVA er kontraindiceret (se pkt. 5.1).

#### Pædiatrisk plaque psoriasis

Behandling af kronisk svær plaque psoriasis hos børn og unge i alderen fra 6 år, som er utilstrækkeligt behandlede med eller intolerante over for andre systemiske behandlinger eller lysbehandlinger.

## **4.2 Dosering og administration**

Behandling med Nepexto bør iværksættes og overvåges af specialister med erfaring i diagnosticering og behandling af reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis, non-radiografisk aksial spondylartrit, plaque psoriasis eller pædiatrisk plaque psoriasis. Patienter i behandling med Nepexto bør få udleveret et eksemplar af 'Patientkort'.

Nepexto fås i styrkerne 25 og 50 mg.

## Dosering

### *Reumatoid artrit*

25 mg etanercept, indgivet to gange om ugen, er den anbefalede dosis. Alternativt kan 50 mg indgives én gang om ugen, hvilket har vist sig at være sikkert og effektivt (se pkt. 5.1).

### *Psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og non-radiografisk aksial spondylartrit*

Den anbefalede dosis er 25 mg etanercept indgivet to gange om ugen eller 50 mg indgivet én gang om ugen.

For de ovenfor nævnte indikationer tyder tilgængelige data på, at klinisk respons normalt opnås i løbet af 12 uger. Fortsat behandling bør nøje revideres hos patienter, som ikke responderer inden for dette tidsrum.

### *Plaque psoriasis*

Den anbefalede dosis er 25 mg etanercept indgivet to gange om ugen eller 50 mg indgivet én gang om ugen. Alternativt kan 50 mg to gange om ugen indgives i op til 12 uger, efterfulgt af, hvis nødvendigt, en dosis på 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen. Behandlingen med Nepexto bør fortsættes, indtil remission er nået, i op til 24 uger. Fortsat behandling ud over 24 uger kan være relevant for visse voksne patienter (se pkt. 5.1). Behandlingen bør stoppes hos patienter, som ikke viser respons efter 12 uger. Ovenstående anbefalinger vedrørende behandlingsvarighed bør følges, hvis gentagen behandling med Nepexto er indiceret. Dosis bør være 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen.

## Særlige populationer

### *Nyre- eller leversvækkelse*

Der kræves ingen dosisjustering.

### *Ældre*

Der kræves ingen dosisjustering. Dosering og administration er den samme som hos voksne på 18-64 år.

### *Pædiatrisk population*

Nepexto fås kun som 25 mg fyldt injektionssprøjte, 50 mg fyldt injektionssprøjte og 50 mg fyldt pen.

Det er derfor ikke muligt at administrere Nepexto til pædiatriske patienter, som har brug for mindre end en fuld dosis på 25 mg eller 50 mg. Pædiatriske patienter, som har brug for en anden dosis end en fuld dosis på 25 mg eller 50 mg, bør ikke have Nepexto. Hvis der er brug for en anden dosis, bør der anvendes andre etanercept-præparater, der giver mulighed for den pågældende dosering.

Doseringen af etanercept er baseret på legemsvægt for pædiatriske patienter. Patienter, som vejer under 62,5 kg, skal doseres nøjagtigt ud fra mg/kg med anvendelse af præparater i form af pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning eller pulver til injektionsvæske, opløsning (se herunder for dosering til specifikke indikationer). Patienter, som vejer 62,5 kg eller derover, kan doseres ved hjælp af en fyldt injektionssprøjte eller pen med fast dosis.

Nepextos sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 2 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

### *Juvenil idiopatisk artrit*

Den anbefalede dosis er 0,4 mg/kg (op til maksimalt 25 mg per dosis) indgivet to gange ugentligt som subkutan injektion med et interval på 3-4 dage mellem doserne, eller 0,8 mg/kg (op til maksimalt 50 mg per dosis) indgivet én gang om ugen. Seponering bør overvejes hos patienter, som ikke viser noget respons efter 4 måneder.

Et hætteglas med 10 mg kan være bedre egnet til administration til børn med JIA, der vejer mindre end 25 kg.

Der er ikke gennemført formelle kliniske forsøg hos børn i alderen 2-3 år. Begrænsede sikkerhedsdata fra et patientregister tyder dog på, at sikkerhedsprofilen hos børn i alderen 2-3 år svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne og børn på 4 år og derover ved doser på 0,8 mg/kg s.c. ugentligt (se pkt. 5.1).

Generelt er anvendelse af etanercept til børn under 2 år med juvenil idiopatisk artrit ikke relevant.

#### Pædiatrisk plaque psoriasis (fra 6 år og ældre)

Den anbefalede dosis er 0,8 mg/kg (op til et maksimum på 50 mg per dosis) én gang om ugen i op til 24 uger. Behandlingen bør seponeres hos patienter, som ikke viser noget respons efter 12 uger.

Ovenstående anbefalinger vedrørende behandlingsvarighed bør følges, hvis gentagen behandling med Nepexto er indiceret. Dosis bør være 0,8 mg/kg (op til et maksimum på 50 mg per dosis) én gang om ugen.

Generelt er anvendelse af etanercept til børn under 6 år med plaque psoriasis ikke relevant.

#### Administration

Nepexto er til subkutan anvendelse (se pkt. 6.6).

Detaljeret vejledning i administration findes i indlægssedlen, afsnit 7, "Brugervejledning". Detaljeret vejledning om utilsigtede afvigelser i dosis eller doseringsinterval, herunder også glemte doser, findes i indlægssedlens afsnit 3.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Sepsis eller risiko for sepsis.

Behandling med Nepexto bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner, inkl. kroniske eller lokaliserede infektioner.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

#### Infektioner

Patienterne bør undersøges for infektioner før, under og efter behandling med Nepexto under hensyntagen til, at middeleliminationshalveringstiden for etanercept er ca. 70 timer (spændende fra 7 til 300 timer).

Der er blevet rapporteret om alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infektioner, herunder invasive svampeinfektioner, listeriose og legionærsygdom, i forbindelse med brugen af etanercept (se pkt. 4.8).

Disse infektioner skyldtes bakterier, mykobakterier, svampe, vira og parasitter (herunder protozoer). I visse tilfælde blev især svampeinfektioner og andre opportunistiske infektioner ikke diagnosticeret, hvilket resulterede i forsinket instituering af relevant behandling og i visse tilfælde død. Når

patienterne bliver vurderet med hensyn til infektioner, bør patientens risiko for relevante opportunistiske infektioner (f.eks. eksponering for endemisk mykose) tages med i overvejelserne.

Patienter, som udvikler en ny infektion, mens de gennemgår behandling med Nepexto, bør overvåges nøje. Indgivelse af Nepexto skal ophøre, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion. Etanercepts sikkerhed og virkning hos patienter med kroniske infektioner er ikke blevet vurderet. Læger skal være forsigtige, når de overvejer brug af Nepexto til patienter, der har en anamnese med tilbagevendende eller kroniske infektioner eller med tilgrundliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne til infektioner, for eksempel fremskreden eller dårligt kontrolleret diabetes.

### Tuberkulose

Der er indberettet tilfælde af aktiv tuberkulose, herunder miliær tuberkulose og tuberkulose med ekstrapulmonal position, hos patienter i behandling med etanercept.

Før behandling med Nepexto påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose. Dette studie bør omfatte en detaljeret anamnese om tuberkulose eller mulig, tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller nuværende behandling med immunsuppressiva. Der bør udføres hensigtsmæssige screeningstests, dvs. tuberkulintest og røntgen af thorax, på alle patienter (nationale anbefalinger kan være gældende). Det anbefales, at udførelsen af disse tests noteres i patientens 'Patientkort'. Receptudstedernes opmærksomhed henledes på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulintesten, specielt hos patienter, som er alvorligt syge eller immunforsvarskompromitterede.

Hvis diagnosen aktiv tuberkulose stilles, må behandling med Nepexto ikke påbegyndes. Hvis diagnosen inaktiv (latent) tuberkulose stilles, skal behandling af latent tuberkulose påbegyndes med antituberkulosebehandling i overensstemmelse med nationale anbefalinger, før behandling med Nepexto påbegyndes. I denne situation bør risk/benefit-forholdet ved behandlingen med Nepexto overvejes meget nøje.

Alle patienter skal informeres om at søge lægelig rådgivning, hvis der viser sig tegn/symptomer, som kunne tyde på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vægtøgning/vægttab, let feber) under eller efter behandling med Nepexto.

### Hepatitis B-reakivering

Der er indberetninger om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som tidligere havde været inficeret med hepatitis B-virus (HBV), og som samtidig fik behandling med TNF-antagonister, herunder etanercept. Dette omfatter rapporter om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som var anti-HBc-positive, men HBsAg-negative. Patienter bør testes for HBV-infektion inden opstart af behandling med Nepexto. Patienter, der testes positive for HBV-infektion, bør konsultere en læge med ekspertise i behandling af hepatitis B. Der bør udvises forsigtighed, hvis Nepexto gives til patienter, der tidligere har været inficeret med HBV. Disse patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem hele behandlingsforløbet og i flere uger efter, at behandlingen er afsluttet. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra HBV-inficerede patienter, der har fået antiviral behandling samtidig med TNF-antagonistbehandling. Patienter, der udvikler HBV-infektion, bør stoppe behandlingen med Nepexto og starte effektiv antiviral behandling med passende understøttende behandling.

### Forværring af hepatitis C

Der er indberetninger om forværring af hepatitis C hos patienter i behandling med etanercept. Nepexto skal anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med hepatitis C.

### Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administration af etanercept og anakinra er blevet forbundet med en øget risiko for alvorlige infektioner og neutropeni sammenlignet med etanercept alene. Denne kombination har ikke vist øget klinisk værdi. Derfor anbefales denne kombinerede brug af Nepexto og anakinra ikke (se pkt. 4.5 og 4.8).

#### Samtidig behandling med abatacept

I kliniske studier resulterede samtidig administration af abatacept og etanercept i en øget forekomst af alvorlige bivirkninger. Denne kombination har ikke vist øget klinisk udbytte. Denne brug frarådes (se pkt. 4.5).

#### Allergiske reaktioner

Allergiske reaktioner associeret med indgivelse af etanercept er rapporteret med hyppigheden 'almindelig'. Allergiske reaktioner har inkluderet angioødem og urticaria; alvorlige reaktioner er forekommet. Hvis der opstår en alvorlig allergisk reaktion eller anafylaksi, skal behandling med Nepexto ophøre med det samme, og en egnet behandling skal begynde.

#### Immunsuppression

Der er mulighed for, at TNF-antagonister, herunder etanercept, kan påvirke patientens modstandsdygtighed over for infektioner og maligniteter, eftersom TNF medierer betændelse og modulerer celleimmunrespons. I et studie med 49 voksne patienter med reumatoid artrit, som blev behandlet med etanercept, var der ingen tegn på nedsættelse af tardiv overfølsomhed, nedsættelse af immunglobulinniveauer eller ændring i optællingen af effektorcellepopulationer.

To patienter med juvenil idiopatisk artrit udviklede varicellainfektion og tegn og symptomer på aseptisk meningitis, som forsvandt uden følgetilstande. Patienter, som er signifikant udsat for varicellavirus, bør midlertidigt stoppe behandlingen med Nepexto, og profylaktisk behandling med varicella zoster-immunglobulin bør overvejes.

Etanercepts sikkerhed og virkning hos patienter med immunsuppression er ikke blevet vurderet.

#### Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

##### *Solide og hæmatopoietiske maligniteter (eksklusive hudkræft)*

Efter markedsføringen er der modtaget rapporter om forskellige maligniteter (herunder bryst- og lungekarcinom og lymfom) (se pkt. 4.8).

I de kontrollerede dele af de kliniske studier med TNF-antagonister blev der observeret flere tilfælde af lymfom blandt patienter, der fik en TNF-antagonist, sammenlignet med kontrolpatienterne. Forekomsten var dog sjælden, og opfølgningstiden for placebo-patienter var kortere end for patienter, der fik TNF-antagonistbehandling. Efter markedsføring af lægemidlet er der rapporteret leukæmitilfælde hos patienter, der har fået behandling med TNF-antagonister. Der er en øget baggrundsrisiko for lymfom og leukæmi hos patienter med reumatoid artrit med langvarig, meget aktiv inflammatorisk sygdom, hvilket komplicerer risikovurderingen.

På baggrund af den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi eller andre hæmatopoietiske eller solide maligniteter hos patienter behandlet med en TNF-antagonist ikke udelukkes. Det bør udvises forsigtighed, hvis behandling med en TNF-antagonist overvejes hos patienter med malign sygdom i anamnesen, eller hvis det overvejes at fortsætte behandlingen hos patienter, der udvikler maligne tilstande.

Efter markedsføring er der rapporteret om maligniteter, heraf nogle letale, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), der er behandlet med TNF-antagonister (start på behandling  $\leq$  18 år), herunder etanercept. Cirka halvdelen af disse tilfælde var lymfomer. De resterende tilfælde omfattede en række andre maligniteter, herunder sjældne maligniteter, der typisk er forbundet med immunsuppression. Det

kan ikke udelukkes, at der er en risiko for udvikling af maligniteter hos børn og unge behandlet med TNF-antagonister.

### Hudkræft

Der er indberetninger om melanom og non-melanom-hudkræft (NMSC) hos patienter behandlet med TNF-antagonister, herunder etanercept. Efter markedsføringen er der i meget sjældne tilfælde rapporteret om Merkelcellekarcinom hos patienter behandlet med etanercept. Regelmæssige hudundersøgelser anbefales for alle patienter, og især for patienter med risikofaktorer for hudkræft.

Ved kombination af resultater fra kontrollerede kliniske forsøg blev der observeret flere tilfælde af NMSC hos patienter behandlet med etanercept, specielt psoriasispatienter, sammenlignet med kontrolpatienterne.

### Vaccinationer

Levende vacciner bør ikke gives samtidigt med Nepexto. Der foreligger ingen data om sekundær transmission af infektion via levende vacciner hos patienter, som får etanercept. I et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret klinisk studie med voksne patienter med psoriasisartrit modtog 184 af patienterne også en multivalent pneumokok-polysakkarid-vaccine i uge 4. I dette studie var de fleste psoriasisartrit-patienter behandlet med etanercept i stand til at rejse et effektivt B-celle-immunrespons mod pneumokok-polysakkarid-vaccine, men aggregattitrene var moderat lavere, og få patienter havde dobbelt stigning i titrene i sammenligning med patienter, som ikke fik etanercept. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

### Dannelse af autoantistof

Behandling med Nepexto kan resultere i dannelse af autoimmune antistoffer (se pkt. 4.8).

### Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni og meget sjældne tilfælde af aplastisk anæmi, nogle med dødeligt udfald, er rapporteret hos patienter i behandling med etanercept. Der bør udvises forsigtighed hos patienter i behandling med Nepexto, som tidligere har haft bloddyskrasi. Alle patienter og forældre/plejere skal informeres om, at hvis patienten udvikler tegn eller symptomer, som kan pege på bloddyskrasi eller infektioner (f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning og bleghed), mens de er i behandling med Nepexto, skal de omgående søge læge. Sådanne patienter skal undersøges øjeblikkeligt, inkl. fuldstændig blodtælling. Hvis bloddyskrasi bekræftes, skal Nepexto-behandlingen ophøre.

### Neurologiske sygdomme

Der har været sjældne rapporter om CNS-demyeliniseringslidelser hos patienter behandlet med etanercept (se pkt. 4.8). Derudover har der i sjældne tilfælde været rapporteret om perifere demyeliniserende polyneuropatier (herunder Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati). Selvom der ikke er gennemført kliniske studier for at evaluere etanercept-behandling hos patienter med multipel sklerose, har kliniske studier af andre TNF-antagonister hos patienter med multipel sklerose vist forøgelse i sygdomsaktiviteten. En omhyggelig risiko/benefit-evaluering, inkl. neurologisk vurdering, anbefales, når Nepexto udskrives til patienter med eksisterende eller begyndende demyeliniserings sygdomme, eller til patienter som vurderes at have en øget risiko for at udvikle demyeliniserings sygdom.

### Kombinationsbehandling

I et kontrolleret klinisk studie af to års varighed med patienter med reumatoid artrit resulterede kombinationen etanercept og methotrexat ikke i uventede sikkerhedsfund, og sikkerhedsprofilen for etanercept givet i kombination med methotrexat var den samme som de profiler, der er rapporteret fra



studier med etanercept og methotrexat alene. Der er langtidsstudier i gang til vurdering af sikkerheden ved kombinationsbehandlingen. Sikkerheden på lang sigt ved etanercept-behandling i kombination med andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARD) er ikke klarlagt.

Brugen af etanercept i kombination med andre systemiske behandlinger eller med lysbehandling til behandling af psoriasis er ikke undersøgt.

#### Nedsat nyre- eller leverfunktion

Baseret på farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) er dosisjustering til patienter med renal eller hepatisk svækkelse ikke nødvendig; klinisk erfaring med disse patienter er begrænset.

#### Kongestiv hjerteinsufficiens (kongestivt hjertesvigt)

Læger bør udvise forsigtighed ved brug af Nepexto hos patienter med kongestiv hjerteinsufficiens (CHF). Der har været postmarketing-rapporter om forværring af CHF, med og uden identificerbare fremskyndende faktorer, hos patienter, der tager etanercept. Der har også været sjældne (< 0,1 %) rapporter om nyopstået CHF, herunder CHF hos patienter uden kendt forudeksisterende hjerte-kar-sygdom. Nogle af disse patienter har været under 50 år. To store kliniske forsøg, der evaluerede brugen af etanercept i behandlingen af CHF, blev afsluttet før tiden på grund af manglende effekt. Selvom de ikke er endelige, antyder data fra ét af disse forsøg en mulig tendens til forværret CHF hos de patienter, der var anvist til etanercept-behandling.

#### Alkoholisk hepatitis

I et randomiseret, placebokontrolleret fase II-forsøg med 48 indlagte patienter, der blev behandlet med etanercept eller placebo for moderat til svær alkoholisk hepatitis, var etanercept ikke effektivt, og mortaliteten for patienter behandlet med etanercept var signifikant højere efter 6 måneder. Nepexto bør derfor ikke anvendes til behandling af patienter med alkoholisk hepatitis. Læger bør udvise forsigtighed ved behandling med Nepexto hos patienter, som også har moderat til svær alkoholisk hepatitis.

#### Wegeners granulomatose

Et placebokontrolleret studie, hvor 89 voksne patienter blev behandlet med etanercept sammen med standardbehandling (inkl. cyclophosphamid eller methotrexat, og glukokortikoider) i gennemsnitlig 25 måneder, viste ikke, at etanercept var effektivt til behandling af Wegeners granulomatose. Forekomsten af ikke-kutane maligniteter af forskellig type var signifikant højere hos patienter behandlet med etanercept end i kontrolgruppen. Nepexto anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose.

#### Hypoglykæmi hos patienter i diabetesbehandling

Der har været indberetninger om, at hypoglykæmi er opstået, efter behandling med etanercept er påbegyndt hos patienter, der får medicin mod diabetes, hvilket har nødvendiggjort en nedsættelse af dosis af den antidiabetiske medicin hos nogle af disse patienter.

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

I fase 3-forsøgene med reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis blev der ikke observeret nogen overordnede forskelle i bivirkninger, alvorlige bivirkninger og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år, som fik etanercept, sammenlignet med yngre patienter. Der skal dog udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter, specielt med henblik på forekomst af infektioner.

## *Pædiatrisk population*

### Vaccinationer

Det anbefales, at pædiatriske patienter om muligt bringes ajour med al immunisering i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering, før behandling med etanercept påbegyndes (se Vaccinationer ovenfor).

### Nepexto indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Samtidig behandling med anakinra

For voksne patienter i behandling med etanercept og anakinra blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med patienter behandlet med enten etanercept eller anakinra alene (historiske data).

I et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med voksne patienter, der fik baggrundsbehandling med methotrexat, blev patienterne behandlet med etanercept og anakinra desuden observeret at have en større hyppighed af alvorlige infektioner (7 %) og neutropeni end patienterne behandlet med etanercept (se pkt. 4.4 og 4.8). Kombinationen af etanercept og anakinra har ikke vist øgede kliniske fordele og anbefales derfor ikke.

### Samtidig behandling med abatacept

I kliniske studier resulterede samtidig administration af abatacept og etanercept i en øget forekomst af alvorlige bivirkninger. Denne kombination har ikke vist øget klinisk udbytte. Denne brug frarådes (se pkt. 4.4).

### Samtidig behandling med sulfasalazin

I et klinisk studie med voksne patienter i behandling med sulfasalazin, hvortil etanercept blev tilføjet, havde patienterne i kombinationsgruppen et statistisk signifikant fald i middelværdierne for hvide blodlegemer sammenlignet med grupperne, der blev behandlet med enten etanercept eller sulfasalazin alene. Den kliniske betydning af denne interaktion er ukendt. Læger skal være forsigtige, når de overvejer kombinationsbehandling med sulfasalazin.

### Samtidig behandling, hvor interaktioner ikke er observeret

Der er ikke observeret nogen interaktioner i kliniske forsøg, hvor etanercept blev indgivet sammen med glukokortikoider, salicylater (undtaget sulfasalazin), non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), smertestillende midler eller methotrexat. Se pkt. 4.4 om råd om vaccination.

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydende farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner i studier med methotrexat, digoxin og warfarin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal overveje at anvende sikker kontraception under behandlingen med Nepexto og i 3 uger efter behandlingen for at undgå graviditet.

## Graviditet

Udviklingstoksicitetsstudier på rotter og kaniner har ikke afsløret nogen tegn på skader på fostre eller nyfødte rotter på grund af etanercept. To observationskohortestudier har undersøgt etanercepts virkning på graviditet. Ét observationsstudie viste, at der var en øget hyppighed af alvorlige medfødte misdannelser hos kvinder eksponeret for etanercept (n < 370) i første trimester sammenlignet med kvinder, der ikke var blevet eksponeret for etanercept eller andre TNF-antagonister (n = 164) under graviditeten (justeret odds ratio 2,4; 95 % CI: 1,0-5,5). Typerne af de alvorlige medfødte misdannelser svarede til dem, der hyppigst blev rapporteret i den almene befolkning, og der blev ikke fundet et bestemt mønster i abnormiteterne. Studiet påviste ikke en øget hyppighed af spontan abort, dødfødsel eller mindre misdannelser. Et andet observationsregisterstudie omfattende flere lande sammenlignede risikoen for negative graviditetsudfald hos kvinder, der blev eksponeret for etanercept i de første 90 dage af graviditeten (n = 425), sammenlignet med dem, der blev eksponeret for ikke-biologiske lægemidler (n = 3497), og her blev der ikke observeret en øget risiko for alvorlige fødselsdefekter (ujusteret odds ratio [OR] = 1,22, 95 % CI: 0,79-1,90; justeret OR = 0,96, 95 % CI: 0,58-1,60 efter justering for land, maternel sygdom, paritet, maternel alder og rygning tidligt i graviditeten). Studiet viste heller ingen øget risiko for mindre alvorlige fødselsdefekter, for tidlig fødsel, dødfødsel eller infektioner i det første år for børn, der er født af kvinder eksponeret for etanercept under graviditeten. Nepexto bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt.

Etanercept passerer placenta og er påvist i serum hos spædbørn født af kvinder, der er blevet behandlet med etanercept under graviditeten. Den kliniske effekt af dette er ikke kendt, men spædbørnene kan have en øget risiko for infektioner. Administration af levende vacciner til spædbørn inden for 16 uger efter moderens sidste Nepexto-dosis anbefales generelt ikke.

## Amning

Etanercept udskilles i human mælk efter subkutan administration. Efter subkutan administration til diegivende rotter blev etanercept udskilt i mælken og påvist i serum hos ungerne. Da immunglobuliner ligesom mange andre lægemidler kan udskilles i human mælk, skal der tages en beslutning om, hvorvidt amning skal ophøre, eller behandling med Nepexto skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

## Fertilitet

Der foreligger ikke prækliniske data angående peri- og postnatal etanercept-toksicitet, eller hvad angår etanercepts virkning på fertilitet og generel reproduktionsevne.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Nepexto påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger er reaktioner på injektionsstedet (som smerte, hævelse, kløe, rødme og blødning på indstiksstedet), infektioner (som infektioner i de øvre luftveje, bronkitis, blærebetændelse og hudinfektioner), hovedpine, allergiske reaktioner, udvikling af autoantistoffer, kløe og feber.

Der er også rapporteret om alvorlige bivirkninger for etanercept. TNF-antagonister som etanercept påvirker immunsystemet, og brugen af dem kan påvirke kroppens forsvar mod infektioner og cancer. Alvorlige infektioner ses hos færre end 1 ud af 100 patienter, der behandles med etanercept. Rapporterne har omfattet letale og livstruende infektioner og sepsis. Der er også rapporteret om forskellige maligniteter i forbindelse med brugen af etanercept, herunder bryst- og lungecancer samt cancer i hud og lymfekirtler (lymfom).

Der er også rapporteret om alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune reaktioner. Disse inkluderer sjældne rapporter om pancytopeni og meget sjældne rapporter om aplastisk anæmi. Centrale og perifere demyeliniserende hændelser er blevet set henholdsvis sjældent og meget sjældent i forbindelse med brug af etanercept. Der har været sjældne rapporter om lupus, lupus-relaterede sygdomme og vaskulitis.

### Bivirkninger opstillet i tabelform

Følgende liste over bivirkninger er baseret på erfaringer fra kliniske forsøg med voksne og på postmarketing-erfaring.

Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opført under overskrifter om hyppighed (antal patienter, der forventes at komme ud for reaktionen). De følgende kategorier benyttes: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan klasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Meget sjælden $< 1/10.000$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (inklusive øvre luftvejsinfektion, bronkitis, blærebetændelse, hudinfektion)*		Alvorlige infektioner (inklusive lungebetændelse, cellulitis, bakteriel arthritis, sepsis og parasitinfektion)*	Tuberkulose, opportunistisk infektion (herunder invasive fungale, protozoale, bakterielle, atypiske mykobakterielle og virale infektioner samt Legionella-infektion)*		Hepatitis B-reakivering, listeria
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Ikke-melanom-hudkræft* (se pkt. 4.4)	Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukæmi		Merkelcellekarcinom (se pkt. 4.4), Kaposi sarkom
Blod og lymfesystem			Thrombocytopeni, anæmi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anæmi*	Hæmfagocytisk histiocytose (makrofagaktiveringssyndrom)*
Immunsystemet		Allergiske reaktioner (se Hud og subkutane væv), dannelse af autoantistoffer*	Vaskulitis (inkl. anti-neutrofil cytoplasmatiske antistof-positiv vaskulitis)	Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaktioner (inklusive angioødem, bronkospasme), sarkoidose		Forværring af symptomer på dermatomyositis

Systemorgan klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):
Nervesystemet	Hovedpine			CNS-demyeliniseringsstilfælde, som antyder multipel sklerose, eller lokaliserede demyeliniseringsforhold som for eksempel opticusneuritis og transversel myelitis (se pkt. 4.4). Perifere demyeliniserende hændelser, herunder Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati (se pkt. 4.4), anfald		
Øjne			Uveitis, scleritis			
Hjerte			Forværring af kongestiv hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).	Nyopstået kongestiv hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).		
Luftveje, thorax og mediastinum				Interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose)*		
Mave-tarmkanalen			Inflammatorisk tarmsygdom			
Lever og galdeveje			Forhøjede leverenzymmer*	Autoimmun hepatitis*		

Systemorgan klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):
Hud og subkutane væv		Pruritus, udslæt	Angioødem, psoriasis (herunder nyt udbrud eller forværring og pustuløst, primært håndflader og fodsåler), urticaria, psoriasisagtigt udslæt	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vasculitis (inkl. hypersensitivitetsvaskulitis), erythema multiforme, lichenoid reaktioner	Toksisk epidermal nekrolyse	
Knogler, led, muskler og bindevæv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-lignende syndrom		
Almene symptomer og reaktioner på administration sstedet	Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, erytem, kløe, smerte, hævelse)*	Pyreksi				

\* Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger nedenfor.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme*

Der er observeret 129 nye maligniteter af forskellig type hos 4.114 patienter med reumatoid artrit, som i kliniske forsøg blev behandlet med etanercept i op til ca. 6 år, inklusive 231 patienter behandlet med etanercept i kombination med methotrexat i det toårige aktivt kontrollerede forsøg. De observerede hyppigheder og forekomster i disse kliniske forsøg svarede til dem, der forventedes for den behandlede gruppe. Der blev rapporteret om i alt 2 maligniteter i kliniske studier af ca. 2 års varighed omfattende 240 patienter med psoriasisartrit behandlet med etanercept. I kliniske studier af mere end 2 års varighed med 351 patienter med ankyloserende spondylitis blev der rapporteret om 6 maligniteter hos patienter behandlet med etanercept. I dobbeltblinde og åbne studier af op til 2,5 års varighed omfattende 2.711 patienter med plaque psoriasis behandlet med etanercept blev der rapporteret om 30 maligniteter og 43 tilfælde af ikke-melanom-hudkræft.

Der blev rapporteret om 18 tilfælde af lymfom hos 7.416 patienter behandlet med etanercept i kliniske studier omfattende reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og psoriasis.

Rapporter om forskellige maligniteter (inkl. bryst- og lungekarcinom og lymfom) er blevet modtaget i postmarketing-perioden (se pkt. 4.4).

#### *Reaktioner på injektionsstedet*

Sammenlignet med placebo var der en betydeligt højere forekomst af reaktioner på injektionsstedet blandt patienter med reumatiske sygdomme, som blev behandlet med etanercept (36 % vs. 9 %). Reaktioner på injektionsstedet forekom som regel i den første måned. Den gennemsnitlige varighed var ca. 3 til 5 dage. Der blev ikke givet nogen behandling for størstedelen af reaktionerne på injektionsstedet i etanercaptbehandlingsgrupperne, og størstedelen af de patienter, som fik behandling, modtog topiske præparater, som for eksempel kortikosteroider, eller antihistaminer til oral indtagelse.

Derudover udviklede nogle patienter fornyede injektionsstedsreaktioner, som var karakteriseret af en hudreaktion på det nyeste injektionssted og en samtidig fremkomst af injektionsstedsreaktioner på tidligere injektionssteder. Disse reaktioner var generelt forbigående og opstod ikke igen efter behandling.

I kontrollerede studier med patienter med plaque psoriasis fik ca. 13,6 % af patienterne behandlet med etanercept reaktioner på injektionsstedet i løbet af de første 12 ugers behandling sammenlignet med 3,4 % af patienterne behandlet med placebo.

#### *Alvorlige infektioner*

I placebokontrollerede forsøg blev der ikke observeret nogen stigning i forekomsten af alvorlige infektioner (dødelige, livstruende, eller som kræver hospitalsindlæggelse eller intravenøs antibiotikabehandling). Alvorlige infektioner forekom hos 6,3 % af patienterne med reumatoid artrit, som blev behandlet med etanercept i op til 48 måneder. Disse infektioner omfattede f.eks. absces (forskellige steder), bakteriæmi, bronkitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarré, diverticulitis, endocarditis (mistænkt), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, sår på benene, infektioner i munden, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumoni, pyelonephritis, sepsis, septisk arthritis, sinusitis, hudinfektion, sår på huden, urinvejsinfektion, vasculitis og sårinfektion. I det toårige aktivt kontrollerede forsøg, hvor patienterne blev behandlet med enten etanercept alene, methotrexat alene eller etanercept i kombination med methotrexat, var hyppigheden af alvorlige infektioner den samme i behandlingsgrupperne. Det kan dog ikke udelukkes, at kombinationen etanercept og methotrexat kan være forbundet med en stigning i infektionsraten.

Der var ingen forskel i infektionsraten blandt patienter behandlet med etanercept og patienter, som fik placebo, mod plaque psoriasis i placebokontrollerede studier af op til 24 ugers varighed. Blandt de alvorlige infektioner, som patienter i behandling med etanercept oplevede, var cellulitis, gastroenteritis, pneumoni, kolecystit, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, streptokok-fasciitis, myositis, septisk chok, diverticulitis og absces. I de dobbeltblinde og åbne studier med psoriasisartrit indberettede én patient en alvorlig infektion (pneumoni).

Alvorlige og dødelige infektioner er blevet rapporteret ved brug af etanercept. Rapporterede patogener omfatter bakterier, mykobakterier (herunder tuberkulose), vira og svampe. Nogle forekom i løbet af et par uger efter start af behandling med etanercept hos patienter, som har tilgrundliggende sygdomsforhold (for eksempel diabetes, kongestiv hjerteinsufficiens, patienthistorie med aktive eller kroniske infektioner) ud over reumatoid artrit (se pkt. 4.4). Nepextobehandling kan forøge dødeligheden hos patienter med etableret sepsis.

Der er rapporteret om opportunistiske infektioner i forbindelse med etanercept, herunder invasive svampeinfektioner samt parasitinfektioner (herunder forårsaget af protozoer), virale (inkl. herpes zoster) og bakterielle (herunder *Listeria* og *Legionella*) og atypiske mykobakterielle infektioner. Data fra flere kliniske studier viste, at den samlede forekomst af opportunistiske infektioner var 0,09 % for de 15.402 patienter, som blev behandlet med etanercept. Den eksponeringsjusterede hyppighed var 0,06 tilfælde per 100 patientår. Erfaringer efter markedsføring viser, at cirka halvdelen af alle indberetninger om opportunistiske infektioner på verdensplan var invasive svampeinfektioner. De mest almindeligt indberettede invasive svampeinfektioner var forårsaget af *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Invasive svampeinfektioner stod for mere end halvdelen af dødsfaldene blandt patienter, som udviklede opportunistiske infektioner. Hovedparten af tilfældene med dødelig udgang var hos patienter med *Pneumocystis*-pneumoni, uspecifikke systemiske svampeinfektioner og aspergillose (se pkt. 4.4).

#### *Autoantistoffer*

Voksne patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på flere tidspunkter. Af de patienter med reumatoid artrit, som blev evalueret for antinukleare antistoffer (ANA), var den procentdel af patienter, som udviklede nye positive antinukleare antistoffer ( $\geq 1:40$ ), højere hos patienter, som modtog behandling med etanercept (11 %), end hos patienter i placebo-behandling (5 %). Den procentdel af patienter, som udviklede nye positive antistoffer mod dobbeltstregen DNA, var også højere ved radioimmunbestemmelse (15 % af de patienter, der blev behandlet med etanercept,

sammenlignet med 4 % af de patienter, der fik placebo) og ved *Crithidia luciliae*-bestemmelse (3 % af de patienter, der blev behandlet med etanercept, sammenlignet med ingen af de patienter, der fik placebo). Den andel af patienter, der fik behandling med etanercept, og som udviklede anticardiolipin-antistoffer, steg i samme omfang som for patienter, der fik placebo. Det vides ikke, hvilken virkning en langvarig behandling med etanercept vil have på udviklingen af autoimmunsygdomme.

Der har været sjældne rapporter om patienter, herunder reumafaktor-positive patienter, som har udviklet andre autoantistoffer i forbindelse med lupus-lignende syndrom eller udslæt, som er kompatible med subakut kutan lupus eller diskoid lupus ved klinisk præsentation og biopsi.

#### *Pancytopeni og aplastisk anæmi*

Der har været rapporter efter markedsføring om pancytopeni og aplastisk anæmi, hvoraf visse havde dødelig udgang (se pkt. 4.4).

#### *Interstitiel lungesygdom*

I kontrollerede kliniske studier med etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden (kumulativ incidens) af interstitiel lungesygdom hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,06 % (hyppighed 'sjælden'). I de kontrollerede kliniske studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden (kumulativ incidens) af interstitiel lungesygdom 0,47 % (hyppighed 'ikke almindelig'). Der er efter markedsføring rapporteret om interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose), nogle med dødelig udgang.

#### *Samtidig behandling med anakinra*

I studier, hvor voksne patienter blev behandlet samtidig med etanercept og anakinra, blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med etanercept alene, og 2 % af patienterne (3/139) udviklede neutropeni (absolut neutrofil-tælling < 1.000/mm<sup>3</sup>). En patient med neutropeni udviklede cellulitis, som svandt efter hospitalsindlæggelse (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### *Forhøjede leverenzzymer*

I de dobbeltblinde perioder i kontrollerede kliniske studier af etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden (kumulativ incidens) af bivirkningen 'forhøjede leverenzzymer' hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,54 % (hyppighed 'ikke almindelig'). I de dobbeltblinde perioder i kontrollerede studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden (kumulativ incidens) af bivirkningen 'forhøjede leverenzzymer' 4,18 % (hyppighed 'almindelig').

#### *Autoimmun hepatitis*

I kontrollerede kliniske studier af etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden (kumulativ incidens) af autoimmun hepatitis hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,02 % (hyppighed 'sjælden'). I kontrollerede studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden (kumulativ incidens) af autoimmun hepatitis 0,24 % (hyppighed 'ikke almindelig').

### Pædiatrisk population

#### *Bivirkninger hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit*

Generelt var bivirkningerne hos de pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit af samme hyppighed og type som dem, man så hos voksne patienter. Forskellene i forhold til de voksne og andre specielle faktorer omtales i følgende afsnit.

Typerne af infektioner, som blev observeret i kliniske studier med patienter med juvenil idiopatisk artrit i alderen 2 til 18 år, var generelt milde til moderate og svarende til dem, som almindeligvis ses hos ambulante, pædiatriske populationer. Alvorlige rapporterede bivirkninger omfattede varicella med tegn og symptomer på aseptisk meningitis, som forsvandt uden eftervirkninger (se også pkt. 4.4), appendicitis, gastroenteritis, depression/personlighedsforstyrrelse, sår på huden, øsofagitis/gastritis, gruppe A-streptokok-forårsaget septisk chok, type 1-diabetes mellitus samt infektion af bløddeler eller post-operative sår.



I et studie med børn i alderen 4 til 17 år med juvenil idiopatisk artrit fik 43 ud af 69 (62 %) børn en infektion, mens de fik etanercept i løbet af studiets 3 måneder (del 1, open-label), og hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner var ens hos 58 patienter, som gennemførte 12 måneders ublindt forlænget behandling. Typerne og andelen af bivirkninger hos patienter med juvenil idiopatisk artrit var de samme som dem, man så i studier med etanercept hos voksne patienter med reumatoid artrit, og hovedparten var milde. Flere bivirkninger blev rapporteret hyppigere hos 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fik etanercept i 3 måneder, i sammenligning med 349 voksne patienter med reumatoid artrit. Disse omfattede hovedpine (19 % af patienterne, 1,7 hændelser pr. patientår), kvalme (9 %, 1,0 hændelse pr. patientår), abdominalsmerter (19 %, 0,74 hændelser pr. patientår) og opkastning (13 %, 0,74 hændelser pr. patientår).

I kliniske studier af juvenil idiopatisk artrit var der 4 indberetninger om makrofagaktiveringssyndrom.

#### *Bivirkninger hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis*

I et studie af 48 ugers varighed med 211 børn i alderen 4 til 17 år med pædiatrisk plaque psoriasis var de indberettede bivirkninger de samme som dem, man havde set i tidligere studier hos voksne med plaque psoriasis.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der blev ikke observeret dosisbegrænsende toksiciteter under kliniske forsøg med patienter med reumatoid artrit. Den største dosis, der er blevet evalueret, var en intravenøs støddosis på 32 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af subkutane doser på 16 mg/m<sup>2</sup>, indgivet to gange ugentligt. En patient med reumatoid artrit tog ved en fejltagelse 62 mg etanercept subkutant to gange om ugen i tre uger uden at registrere bivirkninger. Der er ingen kendt modgift mod etanercept.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor-alfa (TNF- $\alpha$ )-hæmmere.  
ATC-kode: L04AB01

Nepexto er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Tumornekrosefaktor (TNF) er et dominerende cytokin i betændelsesprocessen ved reumatoid artrit. Forhøjede TNF-niveauer er også fundet i synovia og psoriasis-plaques hos patienter med psoriasisartrit og i serum og synovialvæv hos patienter med ankyloserende spondylitis. Ved plaque psoriasis fører infiltration med inflammatoriske celler, inklusive T-celler, til forhøjede TNF-niveauer i psoriasis-læsionerne sammenlignet med niveauerne i ikke-angrebet hud. Etanercept er en kompetitiv inhibitor af TNF-binding til celleoverfladereceptorer og hæmmer dermed TNF's biologiske aktivitet. TNF og lymfotoksin er pro-inflammatoriske cytokiner, som binder sig til to adskilte celleoverfladereceptorer: 55-kilodalton (p55) og 75-kilodalton (p75) tumornekrosefaktorreceptorer (TNFR). Begge TNF-receptorer eksisterer naturligt i membranbundne og opløselige former. Opløselige TNF-receptorer menes at regulere biologisk TNF-aktivitet.

TNF og lymfotoksin eksisterer hovedsageligt som homotrimerer, og deres biologiske aktivitet er afhængig af tværbinding af celleoverflade-TNF-receptorer. Dimeriske opløselige receptorer, som for

eksempel etanercept, har en højere affinitet for TNF end monomeriske receptorer og er betydeligt mere potente kompetitive inhibitorer af TNF-binding til cellereceptorerne. Derudover bibringer brugen af en immunglobulin Fc-region som et fusionselement i opbyggelsen af en dimerisk receptor en længere serum-halveringstid.

### Virkningsmekanisme

Meget af den fælles patologi inden for reumatoid arthritis og ankyloserende spondylitis og hudpatologien ved plaque psoriasis medieres af pro-inflammatoriske molekyler, som er bundet i et netværk, der kontrolleres af TNF. Etanercepts virkningsmekanisme menes at være dens kompetitive hæmning af TNF-bindingen til celleoverflade-TNF-receptorer, hvilket forhindrer TNF-medierede cellereaktioner ved at gøre TNF biologisk inaktiv. Etanercept kan også modulere biologiske reaktioner, som kontrolleres af yderligere downstream-molekyler (f.eks. cytokiner, adhesionsmolekyler eller proteinaser), som forårsages eller reguleres af TNF.

### Klinisk virkning og sikkerhed

Dette afsnit indeholder data fra fire randomiserede, kontrollerede studier hos voksne med reumatoid arthritis, et studie hos voksne med psoriasisarthritis, et studie hos voksne med ankyloserende spondylitis, to studier hos voksne med non-radiografisk aksial spondylarthritis, fire studier hos voksne med plaque psoriasis, tre studier hos patienter med juvenil idiopatisk arthritis og et studie hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis.

#### *Voksne patienter med reumatoid arthritis*

Etanercepts virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie. Studiet evaluerede 234 patienter med aktiv reumatoid arthritis, hvor behandlingen var mislykkedes med mindst ét men ikke flere end fire sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARD). Der blev givet doser på 10 mg eller 25 mg etanercept eller placebo subkutant to gange om ugen i 6 måneder i træk. Resultaterne af dette kontrollerede forsøg blev angivet i procentvis forbedring af reumatoid arthritis ved anvendelse af American College of Rheumatology's (ACR) kriterier for respons.

ACR 20- og 50-respons var højere hos patienter, der blev behandlet med etanercept, ved 3 og 6 måneder, end hos patienter 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 på alle tidspunkter for både ACR 20- og ACR 50-respons).

Ca. 15 % af de forsøgspersoner, der fik etanercept, opnåede ACR 70-respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre end 5 % af forsøgspersonerne i placebogruppen. Blandt de patienter, der fik etanercept, viste det kliniske respons sig generelt inden for 1-2 uger efter påbegyndelse af behandlingen og indtrådte næsten altid senest måned 3. Man så et dosisrespons: resultater med 10 mg lå mellem placebo og 25 mg. Etanercept var betydeligt bedre end placebo i alle dele af ACR-kriterierne såvel som andre mål for sygdomsaktiviteten af reumatoid arthritis, der ikke er medtaget i ACR-responskriterierne, som f.eks. morgenstivhed. Der blev besvaret et spørgeskema om helbredstilstand (SHT), omfattende invaliditet, vitalitet, mental sundhed, generel sundhedstilstand og helbredsstatus for arthritis-afhængige underområder hver 3. måned under forsøget. Alle underområder i SHT'et blev forbedret hos patienter, der blev behandlet med etanercept, ved 3 og 6 måneder sammenlignet med kontrolpersonerne.

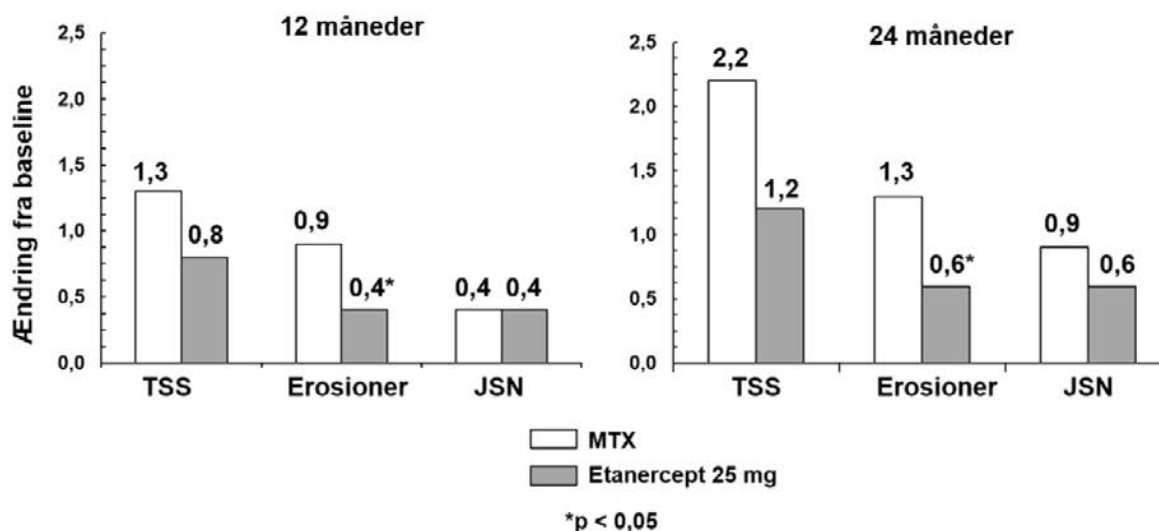
Efter ophør med etanercept vendte symptomerne på arthritis almindeligvis tilbage inden for en måned. Genoptaget behandling med etanercept efter ophør i op til 24 måneder resulterede i samme størrelse af respons som hos patienter, som fik etanercept uden behandlingsafbrydelse, baseret på resultater fra åbne studier. Fortsat, varigt respons er set i op til 10 år i åbne, forlængede studier hos patienter, som fik etanercept uden afbrydelse.

Etanercepts virkning blev sammenlignet med methotrexat i et randomiseret, aktivt kontrolleret forsøg med blindet radiografisk evaluering som primært endepunkt hos 632 voksne patienter med aktiv reumatoid arthritis (< 3 års varighed), som ikke tidligere var blevet behandlet med methotrexat. Doser à

10 mg eller 25 mg etanercept blev administreret subkutan (s.c.) to gange om ugen i op til 24 måneder. Methotrexatdoser blev gradvist øget fra 7,5 mg/uge til en maksimal dosis på 20 mg/uge over de første 8 uger af forsøget og fortsatte herefter i op til 24 uger. Den kliniske bedring, inkl. virkningsstart inden for 2 uger for etanercept 25 mg, var den samme, som man havde set i de tidligere forsøg, og blev opretholdt i op til 24 måneder. Ved baseline havde patienterne en moderat grad af invaliditet, med en gennemsnitlig score på 1,4 til 1,5 ud fra deres spørgeskema om helbredstilstand (SHT). Behandling med etanercept 25 mg resulterede i betydelig bedring efter 12 måneder, hvor omkring 44 % af patienterne havde opnået en normal SHT-score (mindre end 0,5). Denne bedring opretholdtes i år 2 af studiet.

I dette forsøg blev strukturel ledske vurderet radiografisk og udtrykt som ændring i Total Sharp Score (TSS) og dets bestanddele, erosionsscore og score for forsnævring af ledspalter (JSN). Røntgenbilleder af hænder/håndled og fødder blev vurderet ved baseline og efter hhv. 6, 12 og 24 måneder. Dosen på 10 mg etanercept havde gennemgående mindre effekt på den strukturelle skade end dosen på 25 mg. Etanercept 25 mg var signifikant bedre end methotrexat med hensyn til erosionsscore efter både 12 og 24 måneder. Forskellene i TSS og JSN mellem methotrexat og etanercept 25 mg var ikke statistisk signifikante. Resultaterne er skitseret i figuren nedenfor.

### Radiografisk progression: Sammenligning af etanercept vs. methotrexat hos patienter med reumatoid artrit af < 3 års varighed



I et andet aktivt kontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret studie blev klinisk effekt, sikkerhed og radiografisk progression hos patienter med reumatoid artrit behandlet med etanercept alene (25 mg to gange om ugen), methotrexat alene (7,5 til 20 mg om ugen, median dosis 20 mg) og en kombination af etanercept og methotrexat påbegyndt samtidig, sammenlignet hos 682 voksne patienter med aktiv reumatoid artrit af 6 måneders til 20 års varighed (median 5 år), som havde et mindre end tilfredsstillende respons på mindst et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD) bortset fra methotrexat.

Gruppen af patienter i behandling med etanercept i kombination med methotrexat havde signifikant højere ACR 20-, ACR 50-, ACR 70-respons og forbedring af DAS- og SHT-score ved både 24 og 52 uger end patienterne i hver af monoterapigrupperne (resultater vises nedenfor). Signifikante fordele ved etanercept i kombination med methotrexat sammenlignet med etanercept-monoterapi og methotrexat-monoterapi blev også observeret efter 24 måneder.

**Resultater for klinisk effekt efter 12 måneder: Sammenligning af etanercept vs. methotrexat vs. etanercept i kombination med methotrexat hos patienter med reumatoid artrit af 6 måneder til 20 års varighed**

Endepunkt	Methotrexat (n = 228)	Etanercept (N = 223)	Etanercept + methotrexat (N = 231)
<b>ACR-respons<sup>a</sup></b>			
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
<b>DAS</b>			
Baselinescore <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Uge 52-score <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 †,φ
Remission <sup>c</sup>	14 %	18 %	37 % †,φ
<b>SHT</b>			
Baseline	1,7	1,7	1,8
Uge 52	1,1	1,0	0,8 †,φ

<sup>a</sup>: Patienter, som ikke gennemførte 12 måneder af studiet, blev betragtet som ikke-responderende.

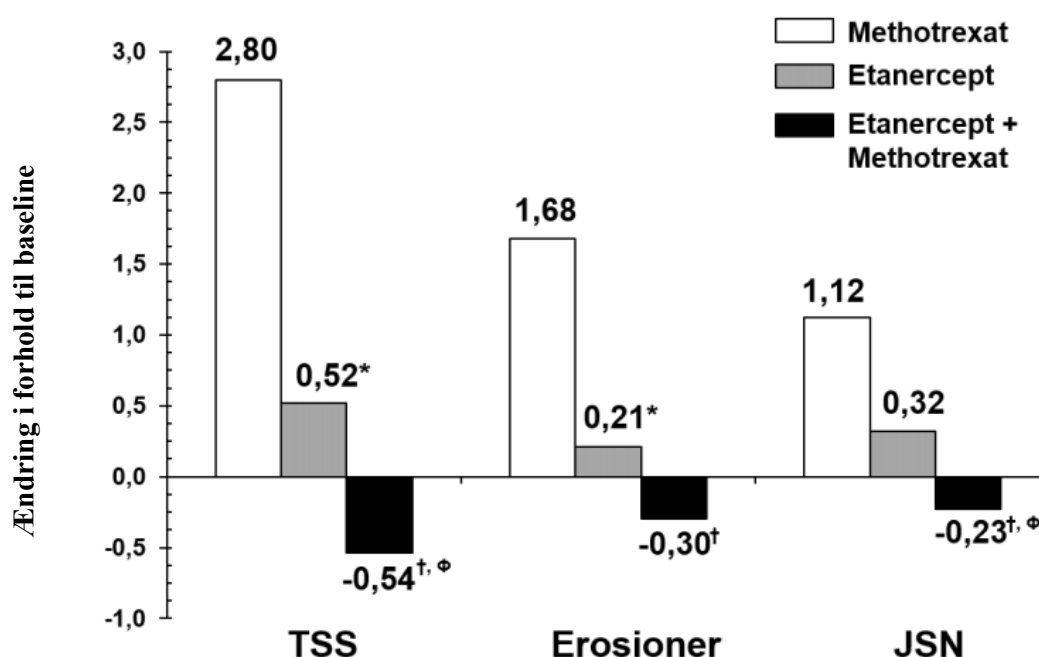
<sup>b</sup>: Værdier for sygdomsaktivitetsscore (Disease Activity Score, DAS) er middelværdier.

<sup>c</sup>: Remission er defineret som DAS

Parvis sammenligning af p-værdier: † =  $p < 0,05$  for sammenligning af etanercept + methotrexat vs. methotrexat, og φ =  $p < 0,05$  for sammenligning af etanercept + methotrexat vs. etanercept.

Radiografisk progression var signifikant mindre i etanercept-gruppen end i methotrexat-gruppen ved 12 måneder, hvorimod kombinationen var signifikant bedre end begge monoterapier til at forsinke radiografisk progression (se nedenstående figur).

**Radiografisk progression: Sammenligning af etanercept vs. methotrexat vs. etanercept i kombination med methotrexat hos patienter med reumatoid artrit af 6 måneder til 20 års varighed (12 måneders resultater)**



Parvis sammenligning af p-værdier: \* =  $p < 0,05$  for sammenligning af etanercept vs. methotrexat, † =  $p < 0,05$  for sammenligning af etanercept + methotrexat vs. methotrexat, og φ =  $p < 0,05$  for sammenligning af etanercept + methotrexat vs. etanercept.

Signifikante fordele ved etanercept i kombination med methotrexat sammenlignet med etanercept-monoterapi og methotrexat-monoterapi blev også observeret efter 24 måneder. Tilsvarende blev der også observeret signifikante fordele ved etanercept-monoterapi sammenlignet med methotrexat-monoterapi efter 24 måneder.

I en analyse, hvor alle patienter, som uanset grund udgik af studiet, blev anset for at have progression, var procentdelen af patienter uden progression (TSS-ændring  $\leq 0,5$ ) efter 24 måneder højere i gruppen, som fik etanercept i kombination med methotrexat, sammenlignet med grupperne som fik etanercept alene og methotrexat alene (henholdsvis 62 %, 50 %, og 36 %;  $p < 0,05$ ). Forskellen mellem etanercept alene og methotrexat alene var også signifikant ( $p < 0,05$ ). Blandt patienter, som gennemførte studiets 24 måneders behandling, var ikke-progressionsraterne henholdsvis 78 %, 70 % og 61 %.

Sikkerhed og virkning af 50 mg etanercept (to gange 25 mg subkutan injektion) indgivet én gang om ugen blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med 420 patienter med aktiv reumatoid artrit. I dette studie fik 53 patienter placebo, 214 patienter fik 50 mg etanercept én gang om ugen, og 153 patienter fik 25 mg etanercept to gange om ugen. Sikkerheds- og effektprofilerne af de to etanercept-behandlingsregimer var sammenlignelige ved uge 8 med hensyn til effekten på tegn og symptomer ved reumatoid artrit; data fra uge 16 viste ikke sammenlignelighed (non-inferioritet) mellem de to behandlingsformer.

#### *Voksne patienter med psoriasisartrit*

Etanercepts virkning blev bedømt i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterne var mellem 18 og 70 år gamle og havde aktiv psoriasisartrit ( $\geq 3$  svulne led og  $\geq 3$  ømme led) i mindst én af følgende former: (1) i distale interfalangeale led, (2) polyartikulær artrit (ingen reumatoide knuder og tilstedeværelse af psoriasis), (3) arthritis mutilans, (4) asymmetrisk psoriasisartrit eller (5) spondylitis-lignende ankylose. Patienterne havde også plaque psoriasis med et læsionsmål på  $\geq 2$  cm i diameter.

Patienterne var tidligere blevet behandlet med NSAID (86 %), DMARD (80 %) og kortikosteroider (24 %). Patienter, som var i gang med methotrexatbehandling (stabile  $\geq 2$  måneder), kunne fortsætte på en fast dosis på  $\geq 25$  mg/uge methotrexat. Doser på 25 mg etanercept (baseret på dosisstudier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo blev indgivet subkutan to gange om ugen i 6 måneder. Ved afslutningen af det dobbeltblinde studie kunne patienterne indgå i et langsigtet, åbent, forlænget studie med en samlet varighed på op til 2 år.

Klinisk respons blev udtrykt som procentdel af patienter, som opnåede ACR 20-, 50- eller 70-respons, og procentdel med forbedring i Psoriatic Arthritis Respons Criteria (PsARC). Resultaterne er opsummeret i nedenstående tabel.

## Respons hos patienter med psoriasisartrit i placebokontrolleret forsøg

Psoriasisartrit-respons		Procentdel af patienter	
		Placebo n = 104	Etanercept <sup>a</sup> n = 101
ACR 20	Måned 3	15	59 <sup>b</sup>
	Måned 6	13	50 <sup>b</sup>
ACR 50	Måned 3	4	38 <sup>b</sup>
	Måned 6	4	37 <sup>b</sup>
ACR 70	Måned 3	0	11 <sup>b</sup>
	Måned 6	1	9 <sup>c</sup>
PsARC	Måned 3	31	72 <sup>b</sup>
	Måned 6	23	70 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 25 mg etanercept subkutant to gange om ugen

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , etanercept vs. placebo

<sup>c</sup>  $p < 0.01$ , etanercept vs. placebo

Blandt patienter med psoriasisartrit, som fik etanercept, var det kliniske respons tydeligt på tidspunktet for første besøg (4 uger) og blev opretholdt gennem 6 måneders behandling. Etanercept var signifikant bedre end placebo på alle mål for sygdomsaktivitet ( $p < 0,001$ ), og responset var det samme med og uden samtidig methotrexatbehandling. Livskvaliteten hos patienterne med psoriasisartrit blev bedømt på hvert tidspunkt ved brug af SHT-invaliditetsindekset. Scoren på invaliditetsindekset blev signifikant forbedret på alle tidspunkter hos patienter med psoriasisartrit i behandling med etanercept i sammenligning med placebo ( $p < 0,001$ ).

I psoriasisartritstudiet blev de røntgenologiske forandringer bedømt. Der blev taget røntgenbilleder af hænder og håndled ved baseline og måned 6, 12 og 24. Den modificerede TSS ved 12 måneder vises i tabellen nedenfor. I en analyse, hvor alle patienter, som uanset grund udgik af studiet, blev anset for at have progression, var procentdelen af patienter uden progression (TSS-ændring  $\leq 0,5$ ) efter 12 måneder højere i gruppen, som fik etanercept, sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 73 % og 47 %,  $p \leq 0,001$ ). Etanercepts effekt på den røntgenologiske progression blev fastholdt hos de patienter, som fortsatte med behandling i løbet af det andet år. Den forsinkede skade på perifere led blev observeret hos patienter med polyartikulær, symmetrisk artrit.

### Middel (SE) ændring fra *Baseline* i *Total Sharp Score* på årsbasis

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

SE = standardfejl

<sup>a</sup>  $p = 0,0001$

Behandling med etanercept resulterede i forbedret fysisk funktion i den dobbeltblinde studieperiode, og denne bedring blev fastholdt i det forlængede studie på op til 2 år.

Der er ikke tilstrækkeligt bevis for etanercepts virkning hos patienter med ankyloserende spondylitis-lignende og arthritis mutilans-psoriatiske artropatier på grund af det lille antal patienter, der er undersøgt.

Der er ikke udført studier af doseringsregimet med 50 mg én gang om ugen hos patienter med psoriasisartrit. Evidens for effekt af behandlingen med én ugentlig dosis hos denne patientgruppe er baseret på data fra studiet hos patienter med ankyloserende spondylitis.

### *Voksne patienter med ankyloserende spondylitis*

Etanercepts virkning på ankyloserende spondylitis blev bedømt i 3 randomiserede, dobbeltblinde studier, hvor indgivelse af 25 mg etanercept to gange om ugen blev sammenlignet med placebo. I alt

401 patienter blev inkluderet, af hvilke 203 blev behandlet med etanercept. Det største af disse studier (n = 277) inkluderede patienter mellem 18 og 70 år, som havde aktiv ankyloserende spondylitis, defineret som visuel analogskala (VAS)-score på  $\geq 30$  for gennemsnitsvarighed og -intensitet af morgenstivhed, plus VAS-score på  $\geq 30$  for mindst 2 af følgende 3 parametre: Patientens almene bedømmelse, gennemsnit af VAS-værdier for natlig rygsmerte og total rygsmerte, gennemsnit af 10 spørgsmål på Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Patienter i behandling med DMARD, NSAID eller kortikosteroider kunne fortsætte med disse på stabile doser. Patienter med total spinal ankylose blev ikke inkluderet i studiet. Doser på 25 mg etanercept (baseret på dosisstudier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo blev indgivet subkutant to gange om ugen i 6 måneder hos 138 patienter.

Det primære mål for effekt (ASAS 20) var en forbedring  $\geq 20\%$  i mindst 3 af 4 af responskriterierne i Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (patientens helhedsvurdering, rygsmerte, BASFI og inflammation) og ingen forringelse i det sidste af kriterierne. De samme responskriterier blev anvendt ved ASAS 50 og 70 med en forbedring på henholdsvis 50 % forbedring eller 70 %.

Sammenlignet med placebo resulterede behandling med etanercept i signifikante forbedringer i ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 så tidligt som 2 uger efter påbegyndelse af behandling

### Respons hos patienter med ankyloserende spondylitis i et placebokontrolleret studie

Ankyloserende spondylitis-respons	Procentdel af patienter	
	Placebo n = 139	Etanercept N = 138
<b>ASAS 20</b>		
2 uger	22	46 <sup>a</sup>
3 måneder	27	60 <sup>a</sup>
6 måneder	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50</b>		
2 uger	7	24 <sup>a</sup>
3 måneder	13	45 <sup>a</sup>
6 måneder	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70</b>		
2 uger	2	12 <sup>b</sup>
3 måneder	7	29 <sup>b</sup>
6 måneder	5	28 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , etanercept vs. placebo

<sup>b</sup>  $p = 0,002$ , etanercept vs. placebo

Hos patienter med ankyloserende spondylitis, som fik etanercept, var det kliniske respons synligt på tidspunktet for første besøg (2 uger) og blev opretholdt gennem 6 måneders behandling. Responset var det samme hos patienter med og uden samtidig behandling ved baseline.

Lignende resultater blev opnået i de 2 mindre studier af ankyloserende spondylitis.

I et fjerde studie blev sikkerhed og virkning af 50 mg etanercept (to gange 25 mg subkutane injektioner) indgivet én gang om ugen versus 25 mg etanercept indgivet to gange om ugen vurderet i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med 356 patienter med aktiv ankyloserende spondylitis. Profilerne for sikkerhed og effekt for 50 mg én gang ugentligt og 25 mg to gange ugentligt var ens.

### Voksne patienter med non-radiografisk aksial spondylartrit

#### Studie 1

Etanercepts virkning hos patienter med non-radiografisk aksial spondylartrit (nr-AxSpa) blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret studie, der var dobbeltblindet i 12 uger. I studiet blev 215 voksne patienter (modificeret intent-to-treat-population) i alderen 18 til 49 år med aktiv nr-AxSpa, defineret som de patienter, der opfyldte ASAS-klassifikationskriterierne for aksial spondylartrit, men

ikke opfyldte de modificerede New York-kriterier for AS, vurderet. Patienterne skulle desuden have utilstrækkeligt respons på eller være intolerante over for to eller flere NSAID. I den dobbeltblindede periode fik patienterne etanercept 50 mg ugentligt eller placebo i 12 uger. Det primære effektmål (ASAS 40) var en forbedring på 40 % i mindst tre af de fire ASAS-domæner og ingen forværring i det resterende domæne. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben studieperiode, hvor alle patienter fik etanercept 50 mg ugentligt i op til yderligere 92 uger. Sakroiliakalet og rygsøjlen blev MR-scannet for at vurdere inflammation ved baseline og i uge 12 og 104.

I sammenligning med placebo gav behandlingen med etanercept en statistisk signifikant forbedring i ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6. Der blev også iagttaget en signifikant forbedring for ASAS på partiel remission og BASDAI 50. Resultaterne fra uge 12 er vist i tabellen nedenfor.

### Effektrespons i placebokontrolleret nr-AxSpa-studie: Procentdel af patienter, der opnåede endepunkterne

Dobbeltblindet klinisk respons i uge 12	Placebo N = 106 til 109*	Etanercept N = 103 til 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
ASAS partiel remission	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Nogle patienter leverede ikke fuldstændige data for alle endepunkter

\*\*ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

\*\*\*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  og c:  $< 0,05$  mellem henholdsvis etanercept og placebo

I uge 12 var der en statistisk signifikant forbedring i SPARCC-scoren (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) for SI-leddet målt ved hjælp af MR hos patienter, der fik etanercept. Den korregerede gennemsnitlige ændring fra baseline var 3,8 for patienter i etanercept-armen ( $n = 95$ ) i forhold til 0,8 for patienter i placebo-armen ( $n = 105$ ) ( $p < 0,001$ ). I uge 104 var den gennemsnitlige ændring fra baseline i SPARCC-scoren målt ved hjælp af MR hos alle patienter, der fik etanercept, 4,64 for SI-leddet ( $n = 153$ ) og 1,40 for rygsøjlen ( $n = 154$ ).

Etanercept viste en statistisk signifikant større forbedring fra baseline til uge 12 sammenlignet med placebo i de fleste helbredsrelaterede vurderinger af livskvalitet og fysisk funktion, herunder BASFI-funktionsindekset (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) og EuroQol 5D-spørgeskemaerne Overall Health State Score og SF-36 Physical Component Score.

Det kliniske respons hos nr-AxSpa-patienter, der blev behandlet med etanercept, var tydeligt ved det første besøg (2 uger) og blev opretholdt gennem 2 års behandling. Forbedringer i helbredsrelaterede vurderinger af livskvalitet og fysisk funktion blev også opretholdt gennem 2 års behandling. Data for de 2 år afslørede ingen nye sikkerhedsresultater. I uge 104 var der 8 patienter, som havde forværring til en bilateral score grad 2 ved røntgen af rygsøjlen jf. den modificerede New York Radiological Grade, hvilket tyder på aksial spondylartropati.

#### Studie 2

Dette åbne fase 4-multicenterstudie med 3 perioder evaluerede afbrydelse og genoptagelse af behandlingen med etanercept hos patienter med aktiv nr-AxSpa, som opnåede et tilstrækkeligt respons (inaktiv sygdom defineret som ASDAS-score (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) (ASDAS) C-reaktivt protein (CRP) mindre end 1,3) efter 24 ugers behandling.

209 voksne patienter med aktiv nr-AxSpa (i alderen 18 til 49 år), defineret som de patienter, der opfyldte ASAS-klassifikationskriterierne (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) for aksial spondyloartrit (men ikke opfyldte de modificerede New York-kriterier for AS), som havde positive fund ved MR-scanning (aktiv inflammation på MR-scanning, som kraftigt tyder på sacroiliitis associeret med SpA) og/eller positiv hsCRP (defineret som højfølsomt C-reaktivt protein [hsCRP]



> 3 mg/l), og aktive symptomer defineret ved en ASDAS CRP større end eller lig med 2,1 ved screeningsbesøget, fik åben etanercept 50 mg ugentligt plus stabil baggrunds-NSAID ved den optimalt tolererede antiinflammatoriske dosering i 24 uger i periode 1. Det var også et krav, at patienterne havde et utilstrækkeligt respons eller var intolerante over for to eller flere NSAID'er. Ved uge 24 opnåede 119 (57 %) patienter inaktiv sygdom, hvorefter de indtrådte i periode 2, en 40-ugers fase uden behandling, hvor forsøgspersonerne seponerede etanercept, men vedblev med baggrunds-NSAID. Det primære effektmål var forekomsten af opblussen (defineret som en ASDAS erythrocytsedimentationsrate (ESR) større end eller lig med 2,1) inden for 40 uger efter seponering af etanercept. Patienter, der havde opblussen, blev igen sat i behandling med etanercept 50 mg ugentligt i 12 uger (periode 3).

I periode 2 øgedes andelen af patienter, der oplevede  $\geq 1$  opblussen, fra 22 % (25/112) i uge 4 til 67 % (77/115) i uge 40. I alt oplevede 75 % (86/115) af patienterne en opblussen på et eller andet tidspunkt i løbet af de 40 uger, der fulgte efter seponeringen af etanercept.

Det sekundære nøgleformål med studie 2 var at estimere tid til opblussen efter seponering af etanercept og yderligere at sammenligne tid til opblussen med patienter fra studie 1, som opfyldte kravene til at deltage i fasen uden behandling i studie 2 og fortsatte behandlingen med etanercept.

Mediantiden til opblussen efter seponering af etanercept var 16 uger (95 % CI: 13-24 uger). Mindre end 25 % af de patienter i studie 1, som ikke fik behandlingen seponeret, oplevede en opblussen over de tilsvarende 40 uger som i periode 2 i studie 2. Tiden til opblussen var statistisk signifikant kortere hos forsøgspersoner, som afbrød behandlingen med etanercept (studie 2), sammenlignet med forsøgspersoner, der fik kontinuerlig behandling med etanercept (studie 1),  $p < 0,0001$ .

Af de 87 patienter, som deltog i periode 3 og genoptog behandlingen med etanercept 50 mg ugentligt i 12 uger, genopnåede 62 % (54/87) inaktiv sygdom. Af disse genopnåede 50 % dette inden for 5 uger (95 % CI: 4-8 uger).

#### *Voksne patienter med plaque psoriasis*

Patienter, som etanercept anbefales til, er defineret i pkt. 4.1. Patienter, som "ikke responderede" i målpopulationen er defineret ved utilstrækkeligt respons (PASI < 50 eller PGA mindre end god) eller forværring af sygdommen under behandling med mindst én af de systemiske behandlinger i tilstrækkelige doser og af tilstrækkelig varighed til at opnå respons.

Etanercepts virkning versus andre systemiske behandlinger til patienter med moderat til svær psoriasis (responderende på andre systemiske behandlinger) er endnu ikke evalueret i direkte sammenlignende studier med etanercept over for andre systemiske behandlinger. Etanercepts sikkerhed og virkning er i stedet blevet evalueret i fire randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede studier. Det primære endepunkt for effekt var i alle fire studier andelen af patienter i hver gruppe, som opnåede PASI 75 (dvs. en forbedring på mindst 75 % i Psoriasis Area and Severity Index-scoren i forhold til baseline) efter 12 ugers behandling.

Studie 1, som var et fase 2-studie med patienter med aktiv, men klinisk stabil, plaque psoriasis omfattende  $\geq 10$  % af kroppens overfladeareal. Patienterne var  $\geq 18$  år. Et hundrede og tolv (112) patienter blev randomiseret til at få 25 mg etanercept ( $n = 57$ ) eller placebo ( $n = 55$ ) to gange om ugen i 24 uger.

Studie 2 evaluerede 652 patienter med kronisk plaque psoriasis. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 1 med den tilføjelse, at patienterne havde et minimum Psoriasis Area and Severity Index (PASI) på 10 ved screeningen.

Etanercept blev givet i doser på 25 mg én gang om ugen, 25 mg to gange om ugen eller 50 mg to gange om ugen i 6 på hinanden følgende måneder. I de første 12 uger af den dobbeltblinde behandlingsperiode fik patienterne placebo eller en af ovennævnte tre etanercept-doser. Efter 12 ugers behandling begyndte patienterne i placebogruppen behandling med blindet etanercept (25 mg to gange

om ugen). Patienter i grupperne med aktiv behandling fortsatte til uge 24 på den dosis, de oprindeligt blev randomiseret til.

Studie 3 evaluerede 583 patienter. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 2. Patienterne i dette studie fik en dosis etanercept på 25 mg eller 50 mg eller placebo 2 gange om ugen i 12 uger, og derefter fik alle patienter åben behandling med 25 mg etanercept to gange om ugen i yderligere 24 uger.

Studie 4 evaluerede 142 patienter og havde samme inklusionskriterier som studie 2 og 3. I dette studie fik patienterne en dosis etanercept på 50 mg eller placebo én gang om ugen i 12 uger, og derefter fik alle patienterne åben behandling med etanercept 50 mg én gang om ugen i yderligere 12 uger.

I studie 1 var der efter 12 uger en signifikant større andel af patienter med PASI 75-respons i den etanercept-behandlede gruppe (30 %) sammenlignet med den placebo-behandlede gruppe (2 %) ( $p < 0,0001$ ). Efter 24 uger havde 56 % af patienterne i den etanercept-behandlede gruppe opnået PASI 75 sammenlignet med 5 % i den placebo-behandlede gruppe. De vigtigste resultater fra studie 2, 3 og 4 er vist nedenfor.

### Respons hos patienter med psoriasis i studie 2, 3 og 4

Respons (%)	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg 2 x uge		50 mg 2 x uge			25 mg 2 x uge	50 mg 2 x uge		50 mg 1 x uge	50 mg 1 x uge
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
uge 12	uge 12	uge 24 <sup>a</sup>	uge 12	uge 24 <sup>a</sup>	uge 12	uge 12	uge 12	uge 12	uge 12	uge 24 <sup>a</sup>	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> klar eller næsten klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

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

<sup>a</sup> Der blev ikke foretaget nogen statistisk sammenligning med placebo ved uge 24 i studie 2 og 4, fordi den oprindelige placebo-gruppe begyndte at få etanercept 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen fra uge 13 til uge 24.

<sup>b</sup> Dermatologist Static Global Assessment. Klar eller næsten klar, defineret som 0 eller 1 på en skala fra 0 til 5.

Hos patienter med plaque psoriasis, som blev behandlet med etanercept, var der ved første besøg (2 uger) signifikant respons sammenlignet med placebo. Dette blev opretholdt gennem 24 ugers behandling.

I studie 2 var der også en periode uden behandling, hvor patienter, som efter 24 uger havde opnået en forbedring på mindst 50 % på PASI, fik stoppet behandlingen. Patienterne blev observeret uden behandling for at se forekomsten af rebound ( $PASI \geq 150\%$  i forhold til baseline) og se tiden til recidiv (defineret som tab af mindst halvdelen af forbedringen opnået mellem baseline og uge 24). I den behandlingsfrie periode vendte symptomerne på psoriasis gradvist tilbage med en mediantid til sygdomsrecidiv på 3 måneder. Der blev ikke observeret nogen rebound-opblussen af sygdommen og ingen psoriasis-relaterede alvorlige bivirkninger. Der var tegn på, at patienter, som initialt responderede på behandlingen, havde gavn af en genoptagelse af etanercept-behandling.

I studie 3 opretholdt hovedparten af de patienter (77 %), som initialt blev randomiseret til 50 mg to gange om ugen, og som fik nedsat deres etanercept-dosis til 25 mg to gange om ugen efter 12 uger, deres PASI 75-respons til og med uge 36. For patienter, som fik 25 mg to gange om ugen igennem hele studiet, fortsatte PASI 75-responset med at forbedres mellem uge 12 og 36.

I studie 4 havde gruppen, som blev behandlet med etanercept, en højere andel af patienter med PASI 75 i uge 12 (38 %) sammenlignet med gruppen, som fik placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). For de patienter, som fik 50 mg én gang om ugen i hele studiet, fortsatte effekt-responset med at forbedres, så 71 % opnåede PASI 75 i uge 24.

I åbne langtidsstudier (op til 34 måneder), hvor etanercept blev givet uden afbrydelser, blev det kliniske respons opretholdt, og sikkerheden var den samme som i korttidsstudier.

En analyse af data fra de kliniske studier afslørede ingen baseline-sygdomskaraktistika, som kunne understøtte klinikerens valg af bedste dosering (intermitterende eller kontinuerlig). Valget af intermitterende eller kontinuerlig behandling skal derfor baseres på lægens bedømmelse og den enkelte patients behov.

#### *Antistoffer mod etanercept*

Antistoffer mod etanercept er blevet konstateret i sera hos nogle patienter i behandling med etanercept. Disse antistoffer har generelt været ikke-neutraliserende og forbigående. Der synes ikke at være nogen sammenhæng mellem antistofdannelse og klinisk respons eller bivirkninger.

#### Pædiatrisk population

##### *Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit*

Etanercepts sikkerhed og virkning blev vurderet i et todelt studie med 69 børn med et polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit, som havde forskellige begyndelsestyper af juvenil idiopatisk artrit (polyartrit, pauciartrit, systemisk frembrud). Patienterne, der indgik i studiet, var i alderen 4 til 17 år med moderat til svært aktivt polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit og var refraktære eller intolerante over for methotrexat. Patienterne fik fortsat en stabil dosis af et enkelt non-steroid antiinflammatorisk præparat og/eller prednison ( $< 0,2$  mg/kg/dag eller maksimum 10 mg). I første del af studiet fik alle patienter 0,4 mg/kg (maksimum 25 mg per dosis) etanercept subkutant to gange om ugen. I anden del blev patienterne med klinisk respons på dag 90 randomiseret til at forsætte med etanercept eller få placebo i fire måneder for at evaluere, om sygdommen blussede op. Responset blev målt ved brug af ACR Pedi 30, defineret som  $\geq 30$  % forbedring af mindst tre af seks og  $\geq 30$  % forværring af højst ét af seks JRA-kernekræterier, inkl. tælling af aktive led, begrænsning af motion, lægens og patientens/forældrenes almene bedømmelse, funktionsbedømmelse og erythrocytsedimentationshastighed (ESR). Sygdomsopblussen blev defineret som en  $\geq 30$  % forværring af tre af seks JRA-kernekræterier og  $\geq 30$  % forbedring i højst ét af seks JRA-kernekræterier, og et minimum af to aktive led.

I første del af studiet viste 51 ud af 69 (74 %) patienter klinisk respons og deltog i anden del. I anden del fik 6 af 25 (24 %) patienter, som fortsatte med etanercept, sygdomsopblussen sammenlignet med 20 af 26 (77 %) patienter, som fik placebo ( $p = 0,007$ ). Fra anden dels begyndelse var mediantiden til sygdomsopblussen  $\geq 116$  dage for patienter, som fik etanercept, og 28 dage for patienter, som fik placebo. Af de patienter, som viste klinisk respons efter 90 dage og indgik i anden del af studiet, fortsatte forbedringen hos nogle af patienterne, som fortsatte med etanercept, fra måned 3 til og med måned 7, mens de patienter, der fik placebo, ikke blev bedre.

I et åbent, forlænget sikkerhedsstudie fortsatte 58 pædiatriske patienter fra ovenstående studie (i alderen fra 4 år ved studiestart) med at få etanercept i op til 10 år. Hyppigheden af alvorlige bivirkninger eller alvorlige infektioner steg ikke ved langvarig behandling.

Langtidssikkerheden for etanercept som monoterapi ( $n = 103$ ), etanercept plus methotrexat ( $n = 294$ ) eller methotrexat som monoterapi ( $n = 197$ ) blev vurderet i op til 3 år i et register med 594 børn i alderen 2-18 år med juvenil idiopatisk artrit; heraf var 39 i alderen 2-3 år. Generelt blev der hyppigere indberettet infektioner hos patienter, som blev behandlet med etanercept, i forhold til methotrexat alene (3,8 % versus 2 %), og de infektioner, der var forbundet med brug af etanercept, var alvorligere.

I et andet åbent, enkeltarmet studie ( $n=127$ ) blev 60 patienter med udvidet oligoartrit (EO) (15 patienter i alderen 2-4 år, 23 patienter i alderen 5-11 år og 22 patienter i alderen 12-17 år),

38 patienter med enthesitis-relateret artrit (i alderen 12-17 år) og 29 patienter med psoriasisartrit (i alderen 12-17 år) behandlet med 0,8 mg/kg etanercept (op til maksimalt 50 mg per dosis) indgivet én gang om ugen i 12 uger. For hver JIA-undertype opfyldte størstedelen af patienterne ACR Pedi 30-kriteriet og viste en klinisk forbedring på sekundære endepunkter, herunder antallet af ømme led og lægernes samlede vurdering. Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra andre JIA-studier.

Af de 127 patienter i det oprindelige studie deltog 109 i det åbne forlængelsesstudie, hvor de blev fulgt i 8 år. Ved afslutningen af forlængelsesstudiet havde 84/109 (77 %) patienter gennemført studiet: 27 (25 %) mens de aktivt tog etanercept, 7 (6 %) havde trukket sig fra behandlingen på grund af lav sygdomsaktivitet/inaktiv sygdom, 5 (5 %) havde genoptaget etanercept efter en tidligere behandlingsafbrydelse og 45 (41 %) havde stoppet etanercept (men forblev under observation). 25/109 (23 %) patienter afbrød deltagelsen i studiet permanent. De forbedringer i klinisk status, som blev opnået i det oprindelige studie, blev generelt opretholdt for alle endepunkter for effekt under hele opfølgingsperioden. Patienter, som aktivt tog etanercept, kunne deltage i en frivillig periode med afbrydelse og genoptagelse af behandlingen én gang i løbet af forlængelsesstudiet baseret på investigators bedømmelse af klinisk respons. 30 patienter deltog i perioden med afbrydelse af behandlingen. Der blev rapporteret om opblussen hos 17 patienter (defineret som  $\geq 30$  % forværring af mindst 3 af de 6 ACR Pedi-komponenter med  $\geq 30$  % forbedring af maksimalt 1 af de resterende 6 komponenter og et minimum af 2 aktive led). Den mediane tid til opblussen efter seponering af etanercept var 190 dage. 13 patienter genoptog behandlingen, og den mediane tid til genoptagelse fra afbrydelse blev estimeret til 274 dage. På grund af det lave antal datapunkter skal disse resultater tolkes med forsigtighed.

Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra det oprindelige studie.

Der er ikke udført studier med patienter med juvenil idiopatisk artrit til evaluering af virkningen af fortsat etanerceptbehandling hos patienter, som ikke responderede inden for 3 måneder efter påbegyndelse af etanerceptbehandling. Desuden er der ikke gennemført studier til vurdering af reduktion af den anbefalede dosis ved langvarig behandling af patienter med JIA.

#### *Pædiatriske patienter med plaque psoriasis*

Etanercepts virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med 211 pædiatriske patienter i alderen 4 til 17 år med moderat til svær plaque psoriasis (defineret ved en sPGA-score  $\geq 3$ , omfattende  $\geq 10$  % af BSA og PASI  $\geq 12$ ). Egnede patienter havde tidligere fået lysbehandling eller systemisk behandling, eller de havde haft utilstrækkelig effekt af topisk behandling.

Patienterne fik 0,8 mg/kg etanercept (op til 50 mg) eller placebo én gang om ugen i 12 uger. Efter 12 uger havde flere patienter, der var randomiseret til etanercept, positivt effekt-respons (f.eks. PASI 75) end patienter, der var randomiseret til placebo.

#### **Resultater for pædiatrisk plaque psoriasis efter 12 uger**

	Etanercept 0,8 mg/kg 1 gang om ugen (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) <sup>a</sup>	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) <sup>a</sup>	24 (23 %)
sPGA "klar" eller "minimal", n (%)	56 (53 %) <sup>a</sup>	14 (13 %)

Forkortelse: sPGA: static Physician Global Assessment

<sup>a</sup>. p < 0,0001 sammenlignet med placebo

Efter den 12 uger lange dobbeltblinde behandlingsperiode fik alle patienter 0,8 mg/kg etanercept (op til 50 mg) én gang om ugen i yderligere 24 uger. Det observerede respons i den åbne studieperiode var det samme som det, der blev observeret i den dobbeltblindede periode.

I løbet af en randomiseret behandlingsfri periode fik signifikant flere patienter, som var gen-randomiseret til placebo, sygdomstilbagefald (tab af PASI 75-respons) sammenlignet med patienter, som var gen-randomiseret til etanercept. Med fortsat behandling blev responset fastholdt i op til 48 uger.

Langtidssikkerhed og -virkning af etanercept 0,8 mg/kg (op til 50 mg) én gang ugentligt blev vurderet i et ublindt forlængelsesstudie med 181 pædiatriske patienter med plaque psoriasis i op til 2 år ud over det 48-ugers studie, der er nævnt herover. Erfaringerne fra langtidsstudiet med etanercept var generelt sammenlignelige med det oprindelige 48-ugers studie og gav ingen nye sikkerhedsresultater.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Etanercept-serumværdier blev bestemt med en ELISA-enzymimmunanalyse, som kan påvise ELISA-reaktive spaltningsprodukter såvel som moderstoffet.

### Absorption

Etanercept absorberes langsomt fra det sted, hvor den subkutane injektion foretages, og når op på den maksimale koncentration ca. 48 timer efter en enkelt dosis. Den absolutte biotilgængelighed er 76 %. Med to ugentlige doser forventes det, at steady state-koncentrationerne er ca. to gange så høje som dem, der observeres efter enkelte doser. Efter en enkelt subkutan dosis med 25 mg etanercept var den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration, som blev observeret hos raske frivillige,  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , og arealet under kurven var  $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{t/ml}$ .

Middelserumkoncentrationsprofilerne ved steady-state hos behandlede patienter med reumatoid artrit var henholdsvis  $C_{\text{max}}$  på 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  på 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l og partielt AUC på  $297 \text{ mg} \times \text{t/l}$  vs.  $316 \text{ mg} \times \text{t/l}$  for 50 mg etanercept én gang om ugen ( $n = 21$ ) vs. 25 mg etanercept to gange om ugen ( $n = 16$ ). I et åbent, enkelt-dosis-, dobbeltbehandlings-, crossover-studie med raske frivillige blev etanercept, givet som en enkelt 50 mg/ml injektion, fundet at være bioækvivalent med to samtidige injektioner af 25 mg/ml.

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med ankyloserende spondylitis var etanercepts steady state-AUC henholdsvis  $466 \mu\text{g} \times \text{t/ml}$  og  $474 \mu\text{g} \times \text{t/ml}$  for 50 mg etanercept én gang om ugen ( $n = 154$ ) og 25 mg to gange om ugen ( $n = 148$ ).

### Fordeling

Der kræves en biexponentiel kurve for at beskrive koncentrationstidskurven for etanercept. Den centrale fordelingsvolumen for etanercept er 7,6 l, mens fordelingsvolumen ved steady-state er 10,4 l.

### Elimination

Etanercept udskilles langsomt fra kroppen. Halveringstiden er lang, ca. 70 timer. Clearance er ca. 0,066 l/t hos patienter med reumatoid artrit, hvilket er noget lavere end værdien på 0,11 l/t, som blev observeret hos raske frivillige. Herudover er etanercepts farmakokinetik den samme for patienter med reumatoid artrit, ankyloserende spondylitis og plaque psoriasis.

Der er ingen klar farmakokinetisk forskel mellem mænd og kvinder.

### Linearitet

Dosisproportionalitet er ikke blevet evalueret formelt, men der er tilsyneladende ingen mætning af clearance hen over dosisområdet.

## Særlige populationer

### *Nedsat nyrefunktion*

Selvom der elimineres radioaktivitet i urinen efter indgivelse af radioaktivt mærket etanercept til patienter og frivillige, blev der ikke observeret øgede etanercept-koncentrationer hos patienter med akut nyresvigt. Dosisjustering bør ikke være nødvendig ved nedsat nyrefunktion.

### *Nedsat leverfunktion*

Der blev ikke set øgede etanercept-koncentrationer hos patienter med akut leversvigt. Dosisjustering bør ikke være nødvendig ved nedsat leverfunktion.

### *Ældre*

Indvirkningen af fremskreden alder blev undersøgt i den farmakokinetiske populationsanalyse af etanercept-serumkoncentrationer. Clearance- og volumenvurderinger hos patienter mellem 65 og 87 år svarede til vurderinger hos patienter, som var under 65 år.

## Pædiatrisk population

### *Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit*

I et forsøg med etanercept til patienter med et polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit fik 69 patienter (i alderen 4 til 17 år) 0,4 mg etanercept/kg to gange om ugen i tre måneder. Serumkoncentrationsprofilerne svarede til dem, der blev registreret hos voksne patienter med reumatoid artrit. De yngste børn (på 4 år) havde nedsat clearance (øget clearance ved normalisering i forhold til vægt) sammenlignet med ældre børn (12 år gamle) og voksne. Dosissimulering antyder, at mens ældre børn (10-17 år gamle) vil have serumniveauer tæt på dem, der ses hos voksne, vil yngre børn have væsentligt lavere niveauer.

### *Pædiatriske patienter med plaque psoriasis*

Patienter med pædiatrisk plaque psoriasis (i alderen 4 til 17 år) fik indgivet 0,8 mg/kg (op til en maksimumdosis på 50 mg om ugen) etanercept én gang om ugen i op til 48 uger. De gennemsnitlige dalkoncentrationer i serum ved steady-state varierede fra 1,6 til 2,1 mikrogram/ml ved uge 12, 24 og 48. Disse middelkoncentrationer hos patienter med pædiatrisk plaque psoriasis var de samme som de koncentrationer, der blev observeret hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlet med 0,4 mg/kg etanercept to gange om ugen, op til en maksimumdosis på 50 mg om ugen). Disse middelkoncentrationer var de samme som dem, der blev observeret hos voksne patienter med plaque psoriasis behandlet med 25 mg etanercept to gange om ugen.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I de toksikologiske studier med etanercept var der ingen tydelig dosisbegrænsende toksicitet eller målorgantoksicitet. Etanercept blev anset for at være non-genotoksisk på grundlag af en serie *in vitro*- og *in vivo*-studier. Karcinogenicitetsstudier samt standardvurderinger af fertilitet og postnatal toksicitet blev ikke udført med etanercept på grund af udvikling af neutraliserende antistoffer hos gnavere.

Etanercept forårsagede ikke letalitet eller bemærkelsesværdige tegn på toksicitet hos mus eller rotter efter en enkelt subkutan dosis på 2.000 mg/kg eller en enkelt intravenøs dosis på 1.000 mg/kg. Etanercept fremkaldte ikke dosisbegrænsende toksicitet eller målorgantoksicitet hos cynomolgus-aber efter subkutan indgivelse to gange ugentligt i 4 eller 26 uger i træk med en dosis (15 mg/kg), som resulterede i AUC-baserede serumkoncentrationer af stoffet, der var over 27 gange højere end dem, der blev opnået hos mennesker ved den anbefalede dosis på 25 mg.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Natriumcitrat  
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat  
Glycin  
Saccharose  
Natriumchlorid  
Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### 6.3 Opbevaringstid

3 år.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)  
Må ikke nedfryses.  
Opbevar den fyldte injektionssprøjte eller pennen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Nepexto kan opbevares ved temperaturer op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. Nepexto skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

#### Nepexto 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Sprøjten er fremstillet af klart type 1-glas med en kanyle af rustfrit stål i størrelsen 27 Gauge med stiv kanylehætte og FluroTec-belagt prop af bromobutylgummi og indeholder 0,5 ml opløsning. Nepexto fås i pakninger, der indeholder 4 fyldte injektionssprøjter, pakninger der indeholder 12 fyldte injektionssprøjter, multipakning der indeholder 8 fyldte injektionssprøjter (2 pakninger med 4 fyldte injektionssprøjter) og multipakning der indeholder 24 fyldte injektionssprøjter (2 pakninger med 12 fyldte injektionssprøjter). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### Nepexto 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Sprøjten er fremstillet af klart type 1-glas med en kanyle af rustfrit stål i størrelsen 27 Gauge med stiv kanylehætte og FluroTec-belagt prop af bromobutylgummi og indeholder 1 ml opløsning. Nepexto fås i pakninger, der indeholder 4 fyldte injektionssprøjter, og i pakninger, der indeholder 12 fyldte injektionssprøjter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### Nepexto 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Fyldt pen med fyldt injektionssprøjte med Nepexto. Sprøjten inden i pennen er fremstillet af klart type 1-glas med en kanyle af rustfrit stål i størrelsen 27 Gauge med stiv kanylehætte FluroTec-belagt prop af bromobutylgummi og indeholder 1 ml opløsning.

Nepexto fås i pakninger, der indeholder 4 fyldte penne, og i pakninger, der indeholder 12 fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

### 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte og 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Før injektion bør den fyldte injektionssprøjte med Nepexto til engangsbrug efterlades ved stuetemperatur (ca. 30 minutter). Opløsningen må ikke opvarmes på nogen anden måde. Herefter bør opløsningen anvendes med det samme. Nålehætten skal ikke fjernes, imens den fyldte injektionssprøjte opnår stuetemperatur. Opløsningen skal være klar til opaliserende, farveløs til gul og kan indeholde små, gennemsigtige eller hvide proteinpartikler.

Detaljeret vejledning i administration findes i indlægssedlen, afsnit 7, ”Brugervejledning”.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Før injektion bør den fyldte pen med Nepexto til engangsbrug efterlades ved stuetemperatur (ca. 30 minutter). Nålehætten skal ikke fjernes, imens den fyldte pen opnår stuetemperatur. Set gennem inspektionsvinduet skal opløsningen skal være klar til opaliserende, farveløs til gul og kan indeholde små, gennemsigtige eller hvide proteinpartikler.

Detaljeret vejledning i administration findes i indlægssedlen, afsnit 7, ”Brugervejledning”.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1436/001  
EU/1/20/1436/002  
EU/1/20/1436/003  
EU/1/20/1436/004  
EU/1/20/1436/005  
EU/1/20/1436/006  
EU/1/20/1436/007  
EU/1/20/1436/008

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. maj 2020



## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

McDermott Laboratories Ltd T/A Mylan Dublin Biologics  
Newenham Court  
Northern Cross  
Malahide Road  
Dublin 17

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden markedsføring af etanerecept i hver medlemsstat, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) aftale indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og andre aspekter af programmet, med den relevante nationale myndighed. Materialet består af et patientkort, der skal udleveres til patienter, som bruger Nepexto. Uddannelsesprogrammet har til formål at minimere risikoen for alvorlige infektioner og kongestivt hjerteinsufficiens.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hver medlemsstat, hvor etanerecept markedsføres, sørge for, at alle læger og sundhedspersonale, som forventes at ordinere etanerecept, har adgang til/modtager følgende uddannelsespakke:

Patientkort

- Etanereceptbehandling kan øge risikoen for infektion og kongestiv hjerteinsufficiens hos voksne
- Tegn og symptomer på sikkerhedsproblematik, og hvornår der skal søges hjælp fra en sundhedsprofessionel
- Kontaktoplysninger på den læge, der har ordineret etanerecept.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON MED FYLDTE SPRØJTER 25 MG – Emballage med 4 og 12**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nepexto 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
etanercept

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fyldt injektionssprøjteindeholder 25 mg etanercept

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: natriumcitrat, natriumdihydrogenphosphat dihydrat, glycin, sukrose, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

4 fyldte sprøjter

12 fyldte sprøjter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke fryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36

Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13

DUBLIN

Irland

D13 R20R

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1436/001 4 fyldte injektionssprøjter

EU/1/20/1436/002 12 fyldte injektionssprøjter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nepexto 25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC



SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON MED FYLDTE SPRØJTER 25 MG – (UDEN BLÅ BOKS) KOMPONENT I MULTIPAKNING – 12 ELLER 4 FYLDTE SPRØJTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nepexto 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte etanercept

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fyldt injektionssprøjteindeholder 25 mg etanercept

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: natriumcitrat, natriumdihydrogenphosphat dihydrat, glycin, sukrose, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

12 fyldte sprøjter

4 fyldte sprøjter

Komponent i en multipakning, kan ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke fryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36

Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13

DUBLIN

Irland

D13 R20R

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1436/007 24 (2 pakninger med 12 fyldte injektionssprøjter)

EU/1/20/1436/008 8 (2 pakninger med 4 fyldte injektionssprøjter)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nepexto 25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

Ikke relevant

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON MED FYLDTE SPRØJTER 25 MG – (MED BLÅ BOKS) MULTIPAKNING – 24 (2X12 FYLDTE SPRØJTER) ELLER 8 (2X4 FYLDTE SPRØJTER)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nepexto 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte etanercept

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fyldt injektionssprøjteindeholder 25 mg etanercept

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: natriumcitrat, natriumdihydrogenphosphat dihydrat, glycin, sukrose, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Multipakning: 24 (2 pakninger med 12 fyldte sprøjter)

Multipakning: 8 (2 pakninger med 4 fyldte sprøjter)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke fryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36

Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13

DUBLIN

Irland

D13 R20R

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1436/007 24 (2 pakninger med 12 fyldte injektionssprøjter)

EU/1/20/1436/008 8 (2 pakninger med 4 fyldte injektionssprøjter)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nepexto 25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET (25 mg FYLDT SPRØJTE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Nepexto 25 mg injektionsvæske  
etanercept  
s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

0,5 ml

**6. ANDET**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON MED FYLDTE SPRØJTER 50 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nepexto 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
etanercept

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fyldt injektionssprøjteindeholder 50 mg etanercept

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: trinatriumcitrat dihydrat, natriumdihydrogenphosphat dihydrat, glycin, sukrose, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte sprøjter

12 fyldte sprøjter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke fryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring

Opbevares den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36

Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13

DUBLIN

Irland

D13 R20R

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1436/003 4 fyldte injektionssprøjter

EU/1/20/1436/004 12 Fyldte injektionssprøjter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nepexto 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET (50 MG FYLDT SPRØJTE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Nepexto 50 mg injektionsvæske  
etanercept  
s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON MED FYLDT PENNE 50 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nepexto 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionspen  
etanercept

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fyldt injektionspen indeholder 50 mg etanercept

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: natriumcitrat, natriumdihydrogenphosphat dihydrat, glycin, sukrose, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte penne

12 fyldte penne

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke fryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36

Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13

DUBLIN

Irland

D13 R20R

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1436/005 4 fyldte injektionspenne

EU/1/20/1436/006 12 fyldte injektionspenne

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nepexto 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC

SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET (50 MG FYLDT PEN)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Nepexto 50 mg injektionsvæske  
etanercept  
s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

50 mg/1 ml

**6. ANDET**



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Nepexto 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte Nepexto 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte etanercept

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

#### Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et 'Patientkort', som indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på før og under behandlingen med Nepexto.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Nepexto
3. Sådan skal du bruge Nepexto
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugervejledning

### 1. Virkning og anvendelse

Nepexto indeholder det aktive stof etanercept.

Nepexto er et lægemiddel fremstillet af to proteiner, som findes naturligt hos mennesker. Det blokerer aktiviteten af et andet protein i kroppen, som forårsager betændelse. Dette lægemiddel virker ved at reducere betændelsen i forbindelse med visse sygdomme.

Hos voksne (18 år eller derover) kan Nepexto anvendes til:

- moderat til svær **leddegigt** (langvarig autoimmun sygdom, der primært rammer leddene);
- **psoriasisgigt** (en type betændelsesagtig gigt, der kan ramme alle led i kroppen);
- svær **aksial spondylartrit** (en type kronisk betændelsesagtig gigt, der rammer rygsøjlen og/eller sakroiliakaleddene), herunder **rygsøjlegigt** (en type gigt, der rammer rygsøjlen);
- moderat eller svær **psoriasis** (hævede, røde, skællende plamager på huden).

Nepexto bruges sædvanligvis, når andre gængse behandlinger har været utilstrækkelige eller ikke er egnede til dig.

Dette lægemiddel anvendes oftest i kombination med methotrexat til behandling af **leddegigt**. Det kan dog også anvendes alene, hvis behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig for dig. Hvad enten Nepexto anvendes alene eller i kombination med methotrexat, kan hastigheden, hvormed leddene beskadiges på grund af leddegigt, nedsættes, og dermed forbedres din evne til at udføre daglige aktiviteter.

Hos patienter med **psoriasisgigt** med flere angrebne led kan dette lægemiddel forbedre evnen til at udføre normale daglige aktiviteter.

Hos patienter med **flere symmetriske, smertefulde eller opsvulmede led** (f.eks. hænder, håndled og fødder) kan dette lægemiddel nedsætte hastigheden, hvormed leddenes struktur ødelægges på grund af sygdommen.

Nepexto ordineres også til behandling af følgende sygdomme hos børn og unge:

- Til følgende typer af børnegigt, hvor behandling med methotrexat har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes:
  - Polyartrit (reumafaktor-positiv eller -negativ) og udvidet oligoartrit hos patienter fra 2 år og en vægt på 62,5 kg eller derover
  - Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år, der vejer 62,5 kg eller derover
- Enthesitis-relateret artrit hos patienter fra 12 år, der vejer 62,5 kg eller derover, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, der vejer 62,5 kg eller derover, hvor virkningen af lysbehandling eller systemisk behandling har været utilstrækkelig, eller patienten ikke har kunnet tåle det.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Nepexto

### Brug ikke Nepexto

- hvis du eller dit barn er **allergisk over for etanercept** eller et af de **øvrige indholdsstoffer i Nepexto** (angivet i afsnit 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner, som for eksempel trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Nepexto, og du skal straks kontakte lægen.
- hvis du eller barnet har eller er i risiko for at udvikle en **alvorlig blodinfektion** kaldet sepsis. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- hvis du eller barnet lider af **nogen form for infektion**. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Nepexto.

- **Allergiske reaktioner:** Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner, som f.eks. trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, skal du stoppe med at bruge dette lægemiddel, og du skal straks kontakte lægen.
- **Infektioner/operation:** Hvis du eller barnet udvikler en ny infektion eller skal gennemgå en større operation i den nærmeste fremtid, vil lægen muligvis ønske at overvåge behandlingen med dette lægemiddel.
- **Infektioner/sukkersyge:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af tilbagevendende infektioner, sukkersyge eller andre tilstande, hvor risikoen for infektion kan være øget.
- **Infektioner/overvågning:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet for nylig har rejst uden for Europa. Hvis du eller barnet udvikler symptomer på en infektion, f.eks. feber, forkølelse eller hoste, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen kan beslutte at fortsætte med at kontrollere, om du eller barnet har infektioner, efter at du eller barnet er holdt op med at bruge Nepexto.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med Nepexto. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med dette lægemiddel påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af din eller barnets helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af disse prøver skal noteres i 'Patientkort'. Det er meget vigtigt, at du fortæller lægen, om du eller barnet nogensinde har haft tuberkulose, eller været i nær kontakt med nogen,

som har haft tuberkulose. Hvis du skulle få symptomer på tuberkulose (som f.eks. vedvarende hoste, væggtab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.

- **Hepatitis B:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller nogensinde har haft hepatitis B. Lægen bør teste for tilstedeværelse af hepatitis B-infektion, før du eller barnet påbegynder behandling med dette lægemiddel. Behandling med Nepexto kan medføre genopblussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge dette lægemiddel.
- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med dette lægemiddel i tilfælde af, at infektionen forværres.
- **Blodsygdomme:** Fortæl det omgående til lægen, hvis du eller barnet har nogen tegn eller symptomer, som f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning eller bleghed. Sådanne symptomer kan pege på tilstedeværelsen af en potentielt livstruende blodsygdom, som kan kræve, at behandling med Nepexto ophører.
- **Sygdomme i nervesystemet eller øjnene:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af dissemineret sklerose, optisk neuritis (betændelse i øjets nerver) eller transversel myelitis (betændelse i rygmargen). Lægen vil afgøre, om behandling med dette lægemiddel er hensigtsmæssig.
- **Hjertesvigt:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af hjertesvigt (når hjertemusklens ikke pumper blodet så godt rundt, som den burde), da dette lægemiddel i så fald skal bruges med forsigtighed.
- **Kræft:** Fortæl det til lægen, før du bruger dette lægemiddel, hvis du har eller har kræft i lymfesystemet (en type blodkræft) eller andre former for kræft. Patienter med alvorlig leddegigt, som har haft sygdommen i lang tid, kan have større risiko end gennemsnittet for at udvikle kræft i lymfesystemet. Børn og voksne, som bruger dette lægemiddel, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft. Nogle børne- og teenage-patienter, som har fået etanercept eller anden medicin, der virker på samme måde som etanercept, har udviklet kræft, inkl. sjældne former for kræft, som nogle gange har medført død. Nogle patienter i behandling med Nepexto har udviklet hudkræft. Fortæl det til lægen, hvis din eller barnets hud på nogen måde ændrer udseende, eller der kommer udvækster.
- **Skoldkopper:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet bliver udsat for skoldkopper under behandlingen med dette lægemiddel. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Alkoholmisbrug:** Dette lægemiddel må ikke bruges til behandling af leverbetændelse i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** dette lægemiddel anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose (en sjælden betændelsessygdom). Hvis du eller dit barn lider af Wegeners granulomatose, skal du tale med din læge.
- **Medicin mod sukkersyge:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har sukkersyge eller tager medicin til behandling af sukkersyge. Lægen kan beslutte, at du eller barnet skal have en mindre dosis medicin mod sukkersyge, mens du eller barnet får dette lægemiddel.

## Børn og unge

- **Vaccinationer:** Hvis det er muligt, skal børn være ajour med alle vaccinationer inden brug af Nepexto. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får dette lægemiddel. Kontakt lægen, inden du eller barnet får nogen vacciner.

Nepexto bør ikke bruges til børn og unge, der vejer under 62,5 kg.

Nepexto bør ikke bruges til behandling af polyartrit eller udvidet oligoartrit hos børn under 2 år, til behandling af børn med enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt under 12 år, eller til behandling af psoriasis hos børn under 6 år.

## **Brug af anden medicin sammen med Nepexto**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin (herunder sulfasalazin).

Du eller barnet bør **ikke bruge** Nepexto sammen med medicin, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

## **Graviditet og amning**

Nepexto bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt. Kontakt din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Hvis du har taget Nepexto under graviditeten, kan dit spædbarn have en øget risiko for at få en infektion. Desuden viste et studie, at barnet hyppigere havde medfødte misdannelser, når kvinden havde taget etanercept under graviditeten, sammenlignet med kvinder, der ikke havde taget dette lægemiddel eller andre tilsvarende lægemidler (TNF-antagonister) under graviditet. Det var ikke en bestemt type af medfødte misdannelser, der blev indberettet. Et andet studie fandt ingen øget risiko for fødselsdefekter, hvis moderen havde taget etanercept under graviditeten. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om fordelene ved behandlingen opvejer den mulige risiko for dit barn. Det er vigtigt, at du fortæller læger og andre sundhedspersoner, at du har taget Nepexto under graviditeten, inden dit spædbarn vaccineres (for mere information, se afsnit 2 "Vaccinationer").

Kvinder i Nepexto-behandling må ikke amme, da etanercept passerer over i mælken.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Anvendelse af Nepexto forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

## **Nepexto indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

## **3. Sådan skal du bruge Nepexto**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du føler, at virkningen af Nepexto er for stærk eller for svag, skal du kontakte din læge eller apotekspersonalet.

### **Brug til voksne**

#### Leddegigt, psoriasisgigt og aksial spondylartrit, herunder rygsøjlegigt:

Den sædvanlige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen givet som en injektion under huden. Lægen kan dog beslutte en anden hyppighed for injicering af Nepexto.

#### Plaque psoriasis

Den sædvanlige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen.

Alternativt kan 50 mg indgives to gange om ugen i op til 12 uger efterfulgt af 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen.

Lægen vil afgøre, hvor længe du skal bruge Nepexto, og om gentagende behandling er nødvendig, afhængig af hvordan du reagerer på behandlingen. Hvis der ikke er nogen effekt af Nepexto-behandlingen efter 12 uger, fortæller lægen dig måske, at behandlingen skal stoppes.

### **Brug til børn og unge**

Dosis og doseringshyppighed til børn og unge afhænger af deres kropsvægt og sygdom. Lægen vil beregne den rette dosis for barnet og ordinere en passende styrke af etanercept.

Nepexto bør ikke bruges til børn og unge, der vejer under 62,5 kg.

Etanercept fås i andre lægemiddelformer, der er velegnede til børn.

Til polyartrit eller udvidet oligoartrit hos patienter fra 2-årsalderen, og til enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt hos patienter fra 12-årsalderen er den sædvanlige dosis 0,4 mg etanercept per kg kropsvægt (op til højst 25 mg per dosis) to gange om ugen, eller 0,8 mg etanercept per kg kropsvægt (op til højst 50 mg per dosis) en gang om ugen.

Til psoriasis hos patienter fra 6-årsalderen er den sædvanlige dosis 0,8 mg etanercept per kg kropsvægt (op til højst 50 mg per dosis) en gang om ugen. Hvis Nepexto ikke har nogen virkning på barnets tilstand efter 12 uger, kan lægen fortælle dig, at behandlingen stoppes.

### **Anvendelsesmåde og indgivelsesvej**

Nepexto indgives som en injektion under huden (subkutan anvendelse).

**Detaljeret vejledning i klargøring og injektion af Nepexto findes i afsnit 7, "Brugervejledning".**

Opløsningen må ikke blandes med anden medicin.

For at hjælpe dig med at huske hvilke ugedage Nepexto skal tages, kan det være en hjælp at skrive det i en kalender.

### **Hvis du har brug for meget Nepexto**

Hvis du har anvendt mere Nepexto, end du bør (enten ved at injicere for meget en enkelt gang eller ved at anvende det for ofte), **bør du straks tale med lægen eller apoteket.** Medbring altid medicinæsken, også selv om den er tom.

### **Hvis du har glemt at injicere Nepexto**

Hvis du glemmer en injektion, skal du injicere, så snart du kommer i tanke om det, medmindre at den næste planlagte dosis er den følgende dag. I det tilfælde skal du springe den glemte dosis over. Fortsæt dernæst med at injicere din medicin på de sædvanlige dage. Hvis du ikke husker det før den dag, du skal tage den næste dosis, må du ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme dag) som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Nepexto**

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stopper.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

## Allergiske reaktioner

Hvis en eller flere af følgende reaktioner optræder, må du ikke injicere mere Nepexto. **Fortæl det straks til lægen, eller tag på skadestuen på det nærmeste hospital.**

- Besvær med at synke eller trække vejret
- Opsvulmen af ansigt, hals, hænder eller fødder
- Følelse af nervøsitet eller angst, bankende fornemmelser eller pludselig rødmen i huden og/eller en følelse af varme.
- Kraftigt udslæt, kløe eller nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør).

Alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. Hvilket som helst af ovennævnte symptomer kan dog tyde på en allergisk reaktion over for dette lægemiddel, og du skal derfor søge øjeblikkelig lægehjælp.

## Alvorlige bivirkninger

Hvis du eller dit barn får en eller flere af følgende bivirkninger, kan du eller barnet have brug for omgående lægehjælp.

- Tegn på **alvorlig infektion**, som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, slaphed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på hud eller led;
- Tegn på **blodsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller blegthed;
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelseløshed eller snurren, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller et ben;
- Tegn på **hjertesvigt** eller **forværring af hjertesvigt**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af anklerne, en følelse af oppustethed i nakken eller maven, stakåndethed eller hoste om natten, blåligfarvning af neglene eller læberne;
- Tegn på **kræft**: Kræft kan påvirke hele kroppen, herunder hud og blod, og mulige tegn på kræft afhænger af typen og lokalisering i kroppen. Disse symptomer kan være vægttab, feber, hævelser (med eller uden smerte), vedvarende hoste, knuder eller udvækster på huden.
- Tegn på **autoimmune reaktioner** (hvor der dannes antistoffer, der kan skade normalt væv), som f.eks. smerter, kløe, svaghed og unormal vejrtrækning, tankegang, følesans eller syn;
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, herunder vægtændringer, vedvarende udslæt, feber, led- eller muskelsmerter, eller træthed;
- Tegn på **betændelse i blodkarrene**, herunder smerter, feber, rødme eller varme i huden eller kløe.

Dette er sjældne eller usædvanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstande (hvoraf nogle i sjældne tilfælde kan være dødelige). Hvis disse tegn forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital.

Nedenstående bivirkninger for etanercept er inddelt i grupper efter faldende frekvens:

- **Meget almindelig** (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer):  
Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronkitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner). Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen) (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling, nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som har været brugt for nylig) og hovedpine.
- **Almindelig** (forekommer hos mellem 1 og 10 ud):  
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).

- **Ikke almindelig** (forekommer hos mellem 1 og 100):  
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjertesvigt, lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller), lavt antal blodplader, hudkræft (ikke melanom), lokal opsvulmen af huden (angioødem), nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis (nyopstået eller forværret), betændelsesagtig tilstand i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver almindelig), mavekramper og -smerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer).
- **Sjælden** (forekommer hos mellem 1 og 1000):  
Alvorlige allergiske reaktioner (herunder alvorlig lokal opsvulmen af huden og hiven efter vejret), lymfom (en form for blodkræft), leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv), melanom (en form for hudkræft), kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmarven), tuberkulose, nyopstået hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, lichenoide reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), leverbetændelse, der udløses af kroppens immunsystem (autoimmun hepatitis; hos patienter der samtidig får behandling med methotrexat er hyppigheden 'ikke almindelig'), lidelse i immunsystemet, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (sarkoidose), betændelse eller ardannelse i lungerne (hos patienter som også behandles med methotrexat, er hyppigheden af betændelse eller ardannelse i lungerne 'ikke almindelig').
- **Meget sjælden** (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 personer):  
Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodceller.
- **Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke fastsættes ud fra forhåndenværende data):  
En form for hudkræft (Merkelcellekarcinom); Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden; overaktivering af de hvide blodlegemer i forbindelse med betændelse (makrofag-aktiverings-syndrom); genopblussen af hepatitis B (en type leverbetændelse); forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (viser sig ved svaghed og en betændelseslignende reaktion i musklerne og hududslæt).

### Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

Bivirkninger og deres frekvens hos børn og unge svarer til dem, der er beskrevet ovenfor.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og den fyldte injektionssprøjte efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.



Opbevares i køleskab (2 C – 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Nepexto kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer op til højst 25°C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. Nepexto skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor Nepexto tages ud af køleskabet, og den dato, hvor Nepexto skal kasseres (højst 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet).

Kontroller injektionsvæsken i sprøjten. Injektionsvæsken skal være klar eller opaliserende, farveløs til gul og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt. Opløsningen må ikke bruges, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over opløsningens udseende, skal du kontakte dit apotek for assistance.

Spørg apoteketspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Nepexto indeholder:**

- Aktivt stof: etanercept. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 25 mg eller 50 mg etanercept.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumcitrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, glycin, saccharose, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Nepexto leveres som en fyldt injektionssprøjte, der indeholder en klar til opaliserende, farveløs til gul opløsning til injektion.

Nepexto 25 mg fås i pakninger 4, 12 fylde injektionssprøjter, en multipakning der indeholder 2 pakninger med 4 fylde injektionssprøjter og en multipakning der indeholder 2 pakninger med 12 fylde injektionssprøjter.

Nepexto 50 mg fås i pakninger der indeholder 4 eller 12 fylde injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

## Fremstiller

McDermott Laboratories Ltd T/A Mylan Dublin Biologics  
Newenham Court  
Norther Cross  
Malahide Road  
Dublin 17  
Irland

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Tyskland

## Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Brugervejledning

Dette afsnit er inddelt i følgende underafsnit:

### Indledning

- Trin 1: Forberedelse til injektion
- Trin 2: Valg af injektionssted
- Trin 3: Injektion af Nepexto injektionsvæsken
- Trin 4: Bortskaffelse af udstyr

Nedenstående vejledning forklarer, hvordan man skal tilberede og injicere Nepexto. Læs brugervejledningen, inden du begynder at bruge Nepexto, og hver gang du får udleveret en ny pakning. Der kan være nye oplysninger.

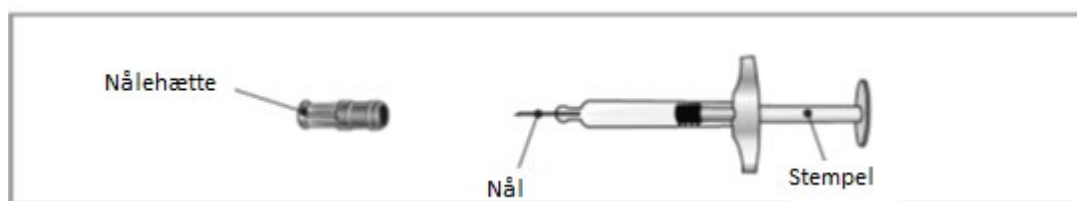
- Forsøg ikke at give dig selv injektionen, medmindre lægen eller sygeplejersken har vist dig, hvordan injektionen skal indgives.

Opløsningen må ikke blandes med anden medicin før brug.

Ikke inkluderet i pakningen:

- Alkoholserviet
- Gaze og plaster
- Kanyleboks

### Enhedens dele



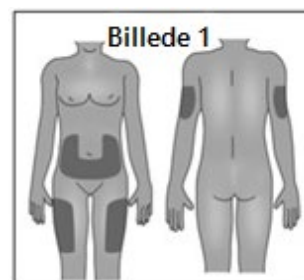
### Trin 1: Forberedelse til injektion

Vælg en ren, godt belyst, plan arbejdsflade, og find alt det nødvendige udstyr frem.

1. Tag æsken med de fyldte injektionssprøjter ud af køleskabet, og placer den på en plan arbejdsflade. Tag en fyldt injektionssprøjte og anbring den på arbejdsfladen. Den fyldte injektionssprøjte med Nepexto må ikke rystes. Stil æsken med de resterende fyldte injektionssprøjter tilbage i køleskabet.  
Se venligst afsnit 5 vedrørende opbevaring af Nepexto. Kontakt din læge, sygeplejerske eller apoteket for yderligere instruktioner, hvis du har nogen spørgsmål om opbevaring.
2. Kontrollér opløsningen:
  - Kig på medicinen igennem sprøjtecyllinderen.
  - Medicinen skal være klar eller opaliserende, farveløs til gul og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler.
  - Opløsningen må ikke bruges, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor.
3. Lad medicinen opnå stuetemperatur:  
Tag en fyldt injektionssprøjte ud af æsken, der står i køleskabet, og efterlad den ved stuetemperatur i 15 til 30 minutter inden indgivelse.  
Dette er vigtigt, da det gør injektionen af medicinen lettere og mere behagelig.
  - Fjern ikke nålehætten, før du er klar til at injicere.
  - Du må ikke anvende varmekilder, såsom mikroovn eller varmt vand, til at opvarme injektionsvæsken.
4. Klargør det øvrige udstyr, som du har brug for til injektionen. Det er en alkoholserviet og et stykke vat eller gaze.
5. Vask dine hænder med sæbe og varmt vand.

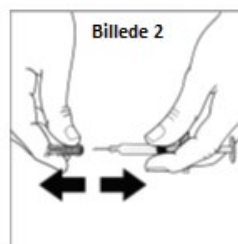
## Trin 2: Valg af injektionssted

1. De tre anbefalede injektionssteder omfatter: (1) foran midt på lårene; (2) maven; og (3) bagsiden af overarmen (se billede 1). Hvis du injicerer i maven, skal du vælge et sted, der er mindst 5 cm væk fra navlen. Hvis du skal injicere dig selv, skal du ikke anvende bagsiden af overarmen.
2. Du skal vælge et nyt sted for hver ny injektion. Hver ny injektionskal gives mindst 3 cm fra et tidligere anvendt sted. Du må ikke give en injektion på et område, hvor huden er øm, stødt, rød eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker (det kan være en god ide at føre en fortegnelse over tidligere injektioner).
3. Hvis du har psoriasis, skal du ikke forsøge at injicere direkte ind i hudområder, der er hævede, hårde, røde eller skællede ("psoriasis-hudlæsioner").



## Trin 3: Injektion af injektionsvæsken

1. Tør huden på injektionsstedet af med en alkoholserviet med cirkulære bevægelser. Rør område igen før injektionen.
2. Tag den fyldte injektionssprøjte fra den plane arbejdsflade. Fjern nålehætten ved at trække den bestemt og (se billede 2). **Undgå at bøje eller vride hætten, af, da det kan beskadige nålen.**

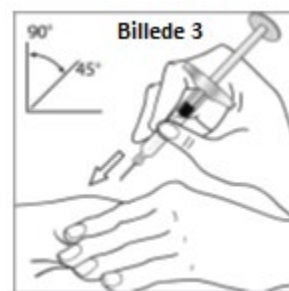


**IKKE** dette

arbejdsflade.  
lige af sprøjten  
når du tager den

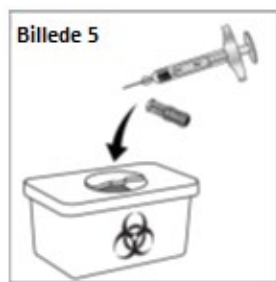
Når du trækker nålehætten af, kan der være en væskedråbe for enden af nålen; det er normalt. Rør ikke nålen, og undgå at nålen rører nogen overflader. Rør eller stød ikke stemplet. Det kan få væsken til at løbe ud.

3. Når det rensede hudområde er tørt, klemmes det forsigtigt sammen med den ene hånd og holdes fast. Med den anden hånd holdes sprøjten som en blyant.
4. Pres nålen helt ind i huden med en hurtig, kort bevægelse i en vinkel mellem  $45^\circ$  og  $90^\circ$  (se billede 3). Efter erfaring med injektionerne vil du finde den vinkel, der er mest behagelig for dig. Vær forsigtig med ikke at presse nålen for langsomt eller med for stor kraft ind i huden.
5. Når nålen er helt inde i huden, giv da slip på det sammenklemte hudområde. Med den frie hånd holdes sprøjten nær bunden for at stabilisere den. Pres så stemplet ind for at injicere al injektionsvæsken med en langsom og jævn hastighed (se billede 4).
6. Træk nålen ud af huden, når sprøjten er tom. Vær opmærksom på at holde nålen i samme vinkel, som da den blev stukket ind. Der kan være en smule blødning på injektionsstedet. Du kan trykke et stykke vat eller gaze på injektionsstedet i 10 sekunder. Gnub ikke på injektionsstedet. Hvis det er nødvendigt, kan du dække injektionsstedet med en bandage.



#### Trin 4: Bortskaffelse af udstyr

De fyldte injektionssprøjter er kun til engangsbrug. Sprøjten og nålen må ALDRIG genbruges. Sæt ALDRIG hættens tilbage på nålen. Bortskaf nålen og sprøjten som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotek (se billede 5).



**Hvis du har spørgsmål eller brug for oplysninger, bedes du henvende dig til lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Nepexto 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen etanercept

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

#### Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et 'Patientkort', som indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på før og under behandlingen med Nepexto.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Nepexto
3. Sådan skal du bruge Nepexto
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugervejledning

#### 1. Virkning og anvendelse

Nepexto indeholder det aktive stof etanercept.

Nepexto er et lægemiddel fremstillet af to proteiner, som findes naturligt hos mennesker. Det blokerer aktiviteten af et andet protein i kroppen, som forårsager betændelse. Dette lægemiddel virker ved at reducere betændelsen i forbindelse med visse sygdomme.

Hos voksne (18 år eller derover) kan Nepexto anvendes til:

- moderat til svær **leddegigt** (langvarig autoimmun sygdom, der primært rammer leddene);
- **psoriasisgigt** (en type betændelsesagtig gigt, der kan ramme alle led i kroppen);
- svær **aksial spondylartrit** (en type kronisk betændelsesagtig gigt, der rammer rygsøjlen og/eller sakroiliakaleddene), herunder **rygsøjlegigt** (en type gigt, der rammer rygsøjlen);
- moderat eller svær **psoriasis** (hævede, røde, skællende plamager på huden).

Nepexto bruges sædvanligvis, når andre gængse behandlinger har været utilstrækkelige eller ikke er egnede til dig.

Dette lægemiddel anvendes oftest i kombination med methotrexat til behandling af **leddegigt**. Det kan dog også anvendes alene, hvis behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig for dig. Hvad enten Nepexto anvendes alene eller i kombination med methotrexat, kan hastigheden, hvormed leddene beskadiges på grund af leddegigt, nedsættes, og dermed forbedres din evne til at udføre daglige aktiviteter.

Hos patienter med **psoriasisgigt** med flere angrebne led kan dette lægemiddel forbedre evnen til at udføre normale daglige aktiviteter.

Hos patienter med **flere symmetriske, smertefulde eller opsvulmede led** (f.eks. hænder, håndled og fødder) kan dette lægemiddel nedsætte hastigheden, hvormed leddenes struktur ødelægges på grund af sygdommen.

Nepexto ordineres også til behandling af følgende sygdomme hos børn og unge:

- Til følgende typer af børnegigt, hvor behandling med methotrexat har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes:
  - Polyartrit (reumafaktor-positiv eller -negativ) og udvidet oligoartrit hos patienter fra 2 år og en vægt på 62,5 kg eller derover
  - Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år, der vejer 62,5 kg eller derover
- Enthesitis-relateret artrit hos patienter fra 12 år, der vejer 62,5 kg eller derover, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, der vejer 62,5 kg eller derover, hvor virkningen af lysbehandling eller systemisk behandling har været utilstrækkelig, eller patienten ikke har kunnet tåle det.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Nepexto

### Brug ikke Nepexto

- hvis du eller dit barn er **allergisk over for etanercept** eller et af de **øvrige indholdsstoffer i Nepexto** (angivet i afsnit 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner, som for eksempel trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Nepexto, og du skal straks kontakte lægen.
- hvis du eller barnet har eller er i risiko for at udvikle en **alvorlig blodinfektion** kaldet sepsis. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- hvis du eller barnet lider af **nogen form for infektion**. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Nepexto.

- **Allergiske reaktioner:** Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner, som f.eks. trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, skal du stoppe med at bruge dette lægemiddel, og du skal straks kontakte lægen.
- **Infektioner/operation:** Hvis du eller barnet udvikler en ny infektion eller skal gennemgå en større operation i den nærmeste fremtid, vil lægen muligvis ønske at overvåge behandlingen med dette lægemiddel.
- **Infektioner/sukkersyge:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af tilbagevendende infektioner, sukkersyge eller andre tilstande, hvor risikoen for infektion kan være øget.
- **Infektioner/overvågning:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet for nylig har rejst uden for Europa. Hvis du eller barnet udvikler symptomer på en infektion, f.eks. feber, forkølelse eller hoste, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen kan beslutte at fortsætte med at kontrollere, om du eller barnet har infektioner, efter at du eller barnet er holdt op med at bruge Nepexto.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med Nepexto. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med dette lægemiddel påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af din eller barnets helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af disse prøver skal noteres i 'Patientkort'. Det er meget vigtigt, at du fortæller

lægen, om du eller barnet nogensinde har haft tuberkulose, eller været i nær kontakt med nogen, som har haft tuberkulose. Hvis du skulle få symptomer på tuberkulose (som f.eks. vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.

- **Hepatitis B:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller nogensinde har haft hepatitis B. Lægen bør teste for tilstedeværelse af hepatitis B-infektion, før du eller barnet påbegynder behandling med dette lægemiddel. Behandling med Nepexto kan medføre genopblussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge dette lægemiddel.
- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med dette lægemiddel i tilfælde af, at infektionen forværres.
- **Blodsygdomme:** Fortæl det omgående til lægen, hvis du eller barnet har nogen tegn eller symptomer, som f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning eller bleghed. Sådanne symptomer kan pege på tilstedeværelsen af en potentielt livstruende blodsygdom, som kan kræve, at behandling med Nepexto ophører.
- **Sygdomme i nervesystemet eller øjnene:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af dissemineret sklerose, optisk neuritis (betændelse i øjets nerver) eller transversel myelitis (betændelse i rygmarven). Lægen vil afgøre, om behandling med dette lægemiddel er hensigtsmæssig.
- **Hjertesvigt:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af hjertesvigt (når hjertemusklens ikke pumper blodet så godt rundt, som den burde), da dette lægemiddel i så fald skal bruges med forsigtighed.
- **Kræft:** Fortæl det til lægen, før du bruger dette lægemiddel, hvis du har eller har kræft i lymfesystemet (en type blodkræft) eller andre former for kræft. Patienter med alvorlig leddegigt, som har haft sygdommen i lang tid, kan have større risiko end gennemsnittet for at udvikle kræft i lymfesystemet. Børn og voksne, som bruger dette lægemiddel, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft. Nogle børne- og teenage-patienter, som har fået etanercept eller anden medicin, der virker på samme måde som etanercept, har udviklet kræft, inkl. sjældne former for kræft, som nogle gange har medført død. Nogle patienter i behandling med Nepexto har udviklet hudkræft. Fortæl det til lægen, hvis din eller barnets hud på nogen måde ændrer udseende, eller der kommer udvækster.
- **Skoldkopper:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet bliver udsat for skoldkopper under behandlingen med dette lægemiddel. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Alkoholmisbrug:** Dette lægemiddel må ikke bruges til behandling af leverbetændelse i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** dette lægemiddel anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose (en sjælden betændelsessygdom). Hvis du eller dit barn lider af Wegeners granulomatose, skal du tale med din læge.
- **Medicin mod sukkersyge:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har sukkersyge eller tager medicin til behandling af sukkersyge. Lægen kan beslutte, at du eller barnet skal have en mindre dosis medicin mod sukkersyge, mens du eller barnet får dette lægemiddel.

## Børn og unge

- **Vaccinationer:** Hvis det er muligt, skal børn være ajour med alle vaccinationer inden brug af Nepexto. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får dette lægemiddel. Kontakt lægen, inden du eller barnet får nogen vacciner.

Nepexto bør ikke bruges til børn og unge, der vejer under 62,5 kg.

Nepexto bør ikke bruges til behandling af polyartrit eller udvidet oligoartrit hos børn under 2 år, til behandling af børn med enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt under 12 år, eller til behandling af psoriasis hos børn under 6 år.

## **Brug af anden medicin sammen med Nepexto**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin (herunder sulfasalazin).

Du eller barnet bør **ikke bruge** Nepexto sammen med medicin, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

## **Graviditet og amning**

Nepexto bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt. Kontakt din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Hvis du har taget Nepexto under graviditeten, kan dit spædbarn have en øget risiko for at få en infektion. Desuden viste et studie, at barnet hyppigere havde medfødte misdannelser, når kvinden havde taget etanercept under graviditeten, sammenlignet med kvinder, der ikke havde taget dette lægemiddel eller andre tilsvarende lægemidler (TNF-antagonister) under graviditet. Det var ikke en bestemt type af medfødte misdannelser, der blev indberettet. Et andet studie fandt ingen øget risiko for fødselsdefekter, hvis moderen havde taget etanercept under graviditeten. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om fordelene ved behandlingen opvejer den mulige risiko for dit barn. Det er vigtigt, at du fortæller læger og andre sundhedspersoner, at du har taget Nepexto under graviditeten, inden dit spædbarn vaccineres (for mere information, se afsnit 2 "Vaccinationer")

Kvinder i Nepexto-behandling må ikke amme, da etanercept passerer over i mælken.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Anvendelse af Nepexto forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

## **Nepexto indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

## **3. Sådan skal du bruge Nepexto**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du føler, at virkningen af Nepexto er for stærk eller for svag, skal du kontakte din læge eller apotekspersonalet.

### **Brug til voksne**

#### Leddegigt, psoriasisgigt og aksial spondylartrit, herunder rygsøjlegigt:

Den sædvanlige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen givet som en injektion under huden. Lægen kan dog beslutte en anden hyppighed for injicering af Nepexto.

#### Plaque psoriasis

Den sædvanlige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen.

Alternativt kan 50 mg indgives to gange om ugen i op til 12 uger efterfulgt af 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen.



Lægen vil afgøre, hvor længe du skal bruge Nepexto, og om gentagende behandling er nødvendig, afhængig af hvordan du reagerer på behandlingen. Hvis der ikke er nogen effekt af Nepexto-behandlingen efter 12 uger, fortæller lægen dig måske, at behandlingen skal stoppes.

### **Brug til børn og unge**

Dosis og doseringshyppighed til børn og unge afhænger af deres kropsvægt og sygdom. Lægen vil beregne den rette dosis for barnet og ordinere en passende styrke af etanercept.

Nepexto bør ikke bruges til børn og unge, der vejer under 62,5 kg.

Etanercept fås i andre lægemiddelformer, der er velegnede til børn.

Til polyartrit eller udvidet oligoartrit hos patienter fra 2-årsalderen, og til enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt hos patienter fra 12-årsalderen er den sædvanlige dosis 0,4 mg etanercept per kg kropsvægt (op til højst 25 mg per dosis) to gange om ugen, eller 0,8 mg etanercept per kg kropsvægt (op til højst 50 mg per dosis) en gang om ugen.

Til psoriasis hos patienter fra 6-årsalderen er den sædvanlige dosis 0,8 mg etanercept per kg kropsvægt (op til højst 50 mg per dosis) en gang om ugen. Hvis Nepexto ikke har nogen virkning på barnets tilstand efter 12 uger, kan lægen fortælle dig, at behandlingen stoppes.

### **Anvendelsesmåde og indgivelsesvej**

Nepexto indgives som en injektion under huden (subkutan anvendelse).

**Detaljeret vejledning i klargøring og injektion af Nepexto findes i afsnit 7, "Brugervejledning".**

Opløsningen må ikke blandes med anden medicin.

For at hjælpe dig med at huske hvilke ugedage Nepexto skal tages, kan det være en hjælp at skrive det i en kalender.

### **Hvis du har brug for meget Nepexto**

Hvis du har anvendt mere Nepexto, end du bør (enten ved at injicere for meget en enkelt gang eller ved at anvende det for ofte), **bør du straks tale med lægen eller apoteket.** Medbring altid medicinæsken, også selv om den er tom.

### **Hvis du har glemt at injicere Nepexto**

Hvis du glemmer en injektion, skal du injicere, så snart du kommer i tanke om det, medmindre at den næste planlagte dosis er den følgende dag. I det tilfælde skal du springe den glemte dosis over. Fortsæt dernæst med at injicere din medicin på de sædvanlige dage. Hvis du ikke husker det før den dag, du skal tage den næste dosis, må du ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme dag) som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Nepexto**

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stopper.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

##### Allergiske reaktioner

Hvis en eller flere af følgende reaktioner optræder, må du ikke injicere mere Nepexto. **Fortæl det straks til lægen, eller tag på skadestuen på det nærmeste hospital.**

- Besvær med at synke eller trække vejret
- Opsvulmen af ansigt, hals, hænder eller fødder
- Følelse af nervøsitet eller angst, bankende fornemmelser eller pludselig rødmen i huden og/eller en følelse af varme.
- Kraftigt udslæt, kløe eller nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør).

Alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. Hvilket som helst af ovennævnte symptomer kan dog tyde på en allergisk reaktion over for dette lægemiddel, og du skal derfor søge øjeblikkelig lægehjælp.

##### Alvorlige bivirkninger

Hvis du eller dit barn får en eller flere af følgende bivirkninger, kan du eller barnet have brug for omgående lægehjælp.

- Tegn på **alvorlig infektion**, som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, slaphed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på hud eller led;
- Tegn på **blodsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller bleghed;
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelsesløshed eller snurren, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller et ben;
- Tegn på **hjertesvigt** eller **forværring af hjertesvigt**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af anklerne, en følelse af oppustethed i nakken eller maven, stakåndethed eller hoste om natten, blåligfarvning af neglene eller læberne;
- Tegn på **kræft**: Kræft kan påvirke hele kroppen, herunder hud og blod, og mulige tegn på kræft afhænger af typen og lokalisering i kroppen. Disse symptomer kan være væggtab, feber, hævelser (med eller uden smerte), vedvarende hoste, knuder eller udvækster på huden.
- Tegn på **autoimmune reaktioner** (hvor der dannes antistoffer, der kan skade normalt væv), som f.eks. smerter, kløe, svaghed og unormal vejrtrækning, tankegang, følesans eller syn;
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, herunder vægtændringer, vedvarende udslæt, feber, led- eller muskelsmerter, eller træthed;
- Tegn på betændelse i blodkarrene, herunder smerter, feber, rødme eller varme i huden eller kløe.

Dette er sjældne eller usædvanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstande (hvoraf nogle i sjældne tilfælde kan være dødelige). Hvis disse tegn forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital.

Nedenstående bivirkninger for etanercept er inddelt i grupper efter faldende frekvens:

- **Meget almindelig** (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer):  
Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronchitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner). Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen) (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling, nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som har været brugt for nylig) og hovedpine.
- **Almindelig** (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 personer):  
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).

- **Ikke almindelig** (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 personer):  
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjertesvigt, lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller), lavt antal blodplader, hudkræft (ikke melanom), lokal opsvulmen af huden (angioødem), nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis (nyopstået eller forværret), betændelsesagtig tilstand i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver almindelig), mavekramper og -smerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer).
- **Sjælden** (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 personer):  
Alvorlige allergiske reaktioner (herunder alvorlig lokal opsvulmen af huden og hiven efter vejret), lymfom (en form for blodkræft), leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv), melanom (en form for hudkræft), kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmarven), tuberkulose, nyopstået hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, lichenoide reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), leverbetændelse, der udløses af kroppens immunsystem (autoimmun hepatitis; hos patienter der samtidig får behandling med methotrexat er hyppigheden 'ikke almindelig'), lidelse i immunsystemet, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (sarkoidose), betændelse eller ardannelse i lungerne (hos patienter som også behandles med methotrexat, er hyppigheden af betændelse eller ardannelse i lungerne 'ikke almindelig').
- **Meget sjælden** (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 personer):  
Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodceller.
- **Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke fastsættes ud fra forhåndenværende data):  
En form for hudkræft (Merkelcellekarcinom); Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden; overaktivering af de hvide blodlegemer i forbindelse med betændelse (makrofag-aktiverings-syndrom); genopblussen af hepatitis B (en type leverbetændelse); forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (viser sig ved svaghed og en betændelseslignende reaktion i musklerne og hududslæt).

### Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

Bivirkninger og deres frekvens hos børn og unge svarer til dem, der er beskrevet ovenfor.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og den fyldte pen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 C – 8 C) Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Når pennen er taget ud af køleskabet, skal du vente ca. 30 minutter på, at Nepexto-injektionsvæsken i pennen opnår stuetemperatur. Må ikke opvarmes på nogen anden måde. Anvend straks.

Nepexto kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer op til højst 25 C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. Nepexto skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor Nepexto tages ud af køleskabet, og den dato, hvor Nepexto skal kasseres (højst 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet).

Kontroller injektionsvæsken i pennen. Injektionsvæsken skal være klar eller opaliserende, farveløs til gul og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for Nepexto. Opløsningen må ikke bruges, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over opløsningens udseende, skal du kontakte dit apotek for assistance.

Spørg apoteketspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Nepexto indeholder:**

- Aktivt stof: etanercept. Hver fyldt pen indeholder 50 mg etanercept.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumcitrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, glycin, saccharose, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Nepexto leveres som en fyldt pen der indeholder en klar til opaliserende, farveløs til gul opløsning til injektion.

Nepexto fås i pakninger, der indeholder 4 eller 12 fyldte penne. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

McDermott Laboratories Ltd T/A Mylan Dublin Biologics  
Newenham Court  
Norther Cross  
Malahide Road  
Dublin 17

Irland

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Höhe  
Hessen, 61352  
Tyskland

## Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:

<http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Brugervejledning

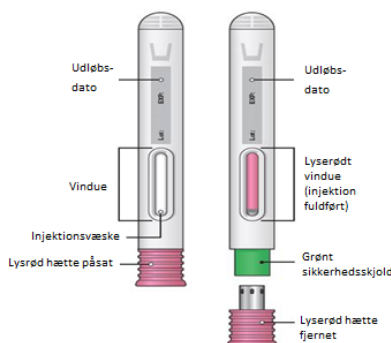
Læs brugervejledningen, inden du begynder at bruge Nepexto, og hver gang du får udleveret en ny pakning. Der kan være nye oplysninger.

- Forsøg ikke at give dig selv injektionen, medmindre lægen eller sygeplejersken har vist dig, hvordan injektionen skal indgives.

Ikke inkluderet i pakningen:

- Alkoholserviet
- Gaze og plaster
- Kanyleboks

### Enhedens dele



### A. Klargør til injektion

Vælg en ren, godt belyst, plan arbejdsflade, og find alt det nødvendige udstyr frem.

1. Tag Nepexto-æskan med de fyldte penne ud af køleskabet, og placer den på en plan arbejdsflade. Tag en fyldt pen og anbring den på arbejdsfladen. Den fyldte pen må ikke rystes. Stil æskan med de resterende fyldte penne tilbage i køleskabet. Sæt aldrig hættan tilbage på nålen.

Se venligst afsnit 5 vedrørende opbevaring af Nepexto. Kontakt din læge, sygeplejerske eller apoteket for yderligere instruktioner, hvis du har nogen spørgsmål om opbevaring.

- Brug ikke den fyldte pen efter udløbsdatoen.
- Brug ikke den fyldte pen, hvis den er blevet tabt eller faldet ned på en hård overflade (delene i den fyldte pen kan have taget skade).

- Brug ikke den fyldte pen, hvis nålehætten mangler eller ikke sidder ordentligt fast.

## 2. Kontrollér opløsningen:

Kig på medicinen gennem inspektionsvinduet.

- Medicinen skal være klar eller opaliserende, farveløs til gul og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler.
- Opløsningen må ikke bruges, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor.

## 3. Lad medicinen opnå stuetemperatur:

Tag en fyldt pen ud af æsken, der står i køleskabet, og efterlad den ved stuetemperatur i mindst 30 minutter inden indgivelse.

Dette er vigtigt, da det gør injektionen af medicinen lettere og mere behagelig.

- Fjern ikke nålehætten, før du er klar til at injicere.
- Du må ikke anvende varmekilder, såsom mikroovn eller varmt vand, til at opvarme Nepexto.

## 4. Vælg et injektionssted

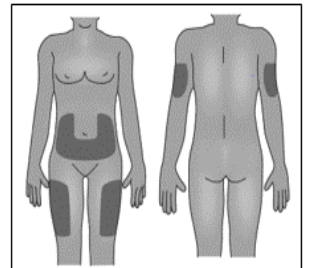
Den fyldte pen er beregnet til subkutan injektion.

Den bør injiceres i låret, maven eller overarmen (se billedet til højre).

Skift injektionssted ved hver injektion.

Hvis du injicerer i maven, skal du vælge et sted, der er mindst 5 cm væk fra navlen.

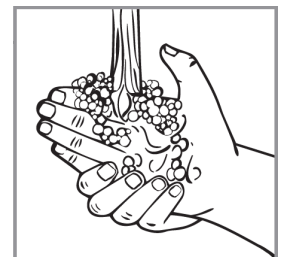
- Du må ikke give en injektion på et område, der er rødt, hårdt, stødt eller ømt.
- Du må ikke injicere i ar eller strækmærker.
- Hvis du har psoriasis, skal du ikke forsøge at injicere ind i hudområder, der er hævede, hårde, røde eller skællede, eller læsioner.



## B. Injektionstrin

### Trin 1:

Vask dine hænder med sæbe og vand.

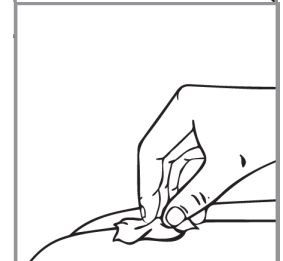


### Trin 2:

Tør huden på injektionsstedet af med en alkoholserviet.

Se '4. Vælg et injektionssted' for vejledning i valg af injektionssted.

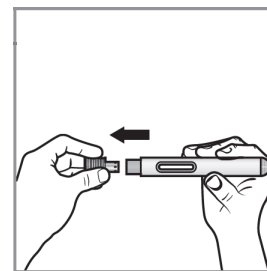
- Rør ikke dette område igen før injektionen.



### Trin 3:

Træk nålehætten ret af, og smid den i skraldespanden eller kanylebeholderen.

- Undgå at bøje eller vride hætten, når du tager den af, da det kan beskadige nålen.
- Sæt aldrig hætten tilbage på nålen.

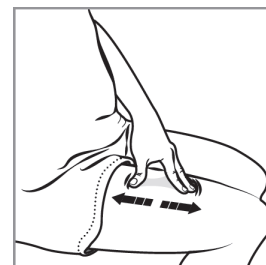


### Trin 4:

Udstræk forsigtigt huden på det rengjorte injektionssted.

Anbring penen i en vinkel på cirka 90 grader i forhold til huden.

- Klem ikke om huden.
- Ved at udstrække huden skaber du en fast overflade.



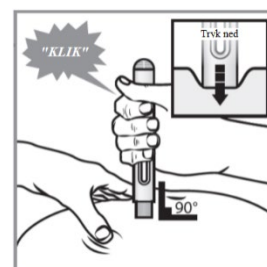
### Trin 5:

Tryk den fyldte pen bestemt ind i injektionsstedet for at starte injektionen.

Enheden klikker, når injektionen begynder.

Bliv ved med at holde den fyldte pen godt presset ind i injektionsstedet.

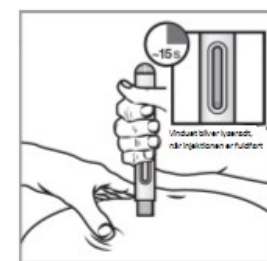
Enheden klikker en gang mere.



### Trin 6:

Efter det andet klik skal du tælle langsomt til 15 for at sikre, at injektionen er afsluttet.

- Slip ikke presset mod injektionsstedet, før injektionen er gennemført.
- Flyt ikke den fyldte pen under injektionen.

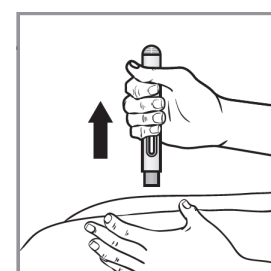


### Trin 7:

Fjern den tomme pen fra huden.

Nåleskjoldet vil dække nålen helt.

Kig efter den lyserøde stempelstang i vinduet for at kontrollere, at hele dosen er blevet indgivet.



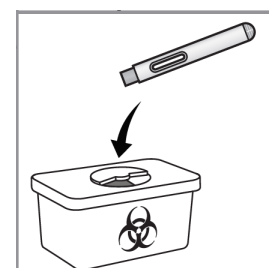
### Bortskaffelse:

Smid den tomme pen i en godkendt kanylebeholder.

Spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvordan du bortskaffer kanylebeholderen korrekt.

Du kan købe kanylebeholdere på dit lokale apotek.

- Smid ikke kanylebeholderen ud med husholdningsaffaldet.
- Må ikke genbruges.
- Opbevar altid beholderen utilgængeligt for børn.



### C. Pleje af injektionsstedet

Tryk et stykke gaze over injektionsstedet, hvis det bløder.

- Gnub ikke på injektionsstedet.

Hvis det er nødvendigt, kan du dække injektionsstedet med et plaster.

**Hvis du har spørgsmål eller brug for oplysninger, bedes du henvende dig til lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.**