

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enbrel 25 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 25 mg etanercept.

Etanercept är ett fusionsprotein baserat på p75-receptorn för TNF ("tumour necrosis factor") producerat genom rekombinant DNA-teknik i en däggdjurs-cellinje (Chinese Hamster Ovary Cells).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska).

Pulvret är vitt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Enbrel i kombination med metotrexat vid behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna, där svaret vid behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, inklusive metotrexat (såvida inte kontraindicerat), varit otillräckligt.

Enbrel kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Enbrel är också indicerad vid behandling av svår, aktiv progressiv reumatoid artrit hos vuxna, som tidigare inte har behandlats med metotrexat.

Enbrel, ensamt eller i kombination med metotrexat, har visats reducera utvecklingsgraden av leddestruktion och förbättra den fysiska funktionen, vid mätning med röntgen.

Juvenil idiopatisk artrit

Behandling av polyartrit (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och utvidgad oligoartrit hos barn och ungdomar från 2 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av psoriasisartrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av entesitrelaterad artrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot konventionell behandling.

Psoriasisartrit

Behandling av aktiv och progressiv psoriasisartrit hos vuxna, där svaret vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel varit otillräckligt. Enbrel har visats förbättra den fysiska funktionen hos patienter med psoriasisartrit och med röntgenundersökning visats minska

utvecklingsgraden av fortskridande perifer leddestruktion hos patienter med symmetrisk polyartikulär typ av sjukdom.

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Behandling av svår aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna med otillräckligt svar på konventionell terapi.

Icke-radiografisk axial spondylartrit

Behandling av vuxna med svår icke-radiografisk axial spondylartrit med objektiva tecken på inflammation genom förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetröntgen (MR) och som inte har svarat tillräckligt på icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs).

Plackpsoriasis

Behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som inte svarat på eller som har en kontraindikation mot, eller som är intoleranta mot annan systemisk behandling inkluderande ciklosporin, metotrexat eller psoralen och UVA-strålning (PUVA) (se avsnitt 5.1).

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter

Behandling av kronisk svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar från 6 års ålder som har otillräcklig effekt av, eller som är intoleranta mot andra systemiska behandlingar eller ljusbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Enbrel bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit, plackpsoriasis samt plackpsoriasis hos pediatrika patienter. Patienter som behandlas med Enbrel ska tilldelas ett särskilt patientkort.

Enbrel tillhandahålls i styrkorna 10 mg, 25 mg och 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras en gång per vecka med samma säkerhet och effekt. (se avsnitt 5.1).

Psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka eller 50 mg administrerat en gång per vecka.

För alla ovanstående indikationer tyder tillgängliga data på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas hos en patient som inte svarar inom denna tidsperiod.

Plackpsoriasis

Den rekommenderade dosen är 25 mg Enbrel administrerat två gånger i veckan eller 50 mg administrerat en gång per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras två gånger i veckan i upp till 12 veckor följt av, om nödvändigt, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka. Behandling med Enbrel ska fortsätta tills remission uppnås, upp till 24 veckor. Kontinuerlig behandling i mer än 24 veckor kan vara lämplig för vissa vuxna patienter (se avsnitt 5.1). Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något resultat efter 12 veckor. Om återupptagen behandling med Enbrel är indicerad, ska samma riktlinjer gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Äldre

Ingen dosjustering behövs. Dosering och administreringssätt är samma som för vuxna 18-64 år.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Enbrel för barn under 2 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Juvenil idiopatisk artrit

Den rekommenderade dosen är 0,4 mg/kg (upp till högst 25 mg per dos) administrerat subkutant två gånger per vecka med ett intervall på 3-4 dagar mellan doserna, eller 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) administrerat en gång per vecka. Utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 4 månader.

Injektionsflaskan på 10 mg kan vara mer lämplig för administrering hos barn med JIA som väger under 25 kg.

Inga kliniska studier har genomförts hos barn i 2 och 3-årsåldern. Begränsad säkerhetsinformation från ett patientregister tyder dock på att säkerhetsprofilen hos barn från 2 och 3-årsåldern liknar den som har setts hos vuxna och barn i 4-årsåldern och äldre, vid subkutan dosering varje vecka med 0,8 mg/kg (se avsnitt 5.1).

Generellt, finns det ingen relevant användning av Enbrel hos barn under 2 år för indikationen juvenil idiopatisk artrit.

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter (från 6 års ålder)

Den rekommenderade dosen är 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka i upp till 24 veckor. Behandlingen ska avbrytas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 12 veckor.

Om återupptagen behandling med Enbrel är indicerad, ska ovanstående riktlinjer för behandlingstid följas. Dosen ska vara 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka.

Generellt, finns det ingen relevant användning av Enbrel hos barn under 6 år för indikationen plackpsoriasis.

Administreringssätt

Enbrel administreras som subkutan injektion. Enbrel pulver till injektionsvätska måste beredas i 1 ml vätska före användning (se avsnitt 6.6).

Utförliga instruktioner för beredning och administrering av färdigberedd Enbrel återfinns i bipacksedeln avsnitt 7, "Bruksanvisning". Detaljerade instruktioner gällande doser som tagits av misstag eller som inte har tagits enligt dosschemat, samt missade doser, finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sepsis eller risk för sepsis.

Behandling med Enbrel ska inte initieras hos patienter med aktiva infektioner, inklusive kroniska och lokala infektioner.

4.4 Varningar och försiktighet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras (eller anges) i patientens journal.

Infektioner

Patienten ska bedömas med avseende på infektion innan, under och efter avslutad behandling med Enbrel. I denna bedömning ska hänsyn tas till att medelhalveringstiden för etanercept är ungefär 70 timmar (i ett spann på 7-300 timmar).

Allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion, listerios och Legionella har rapporterats vid användning av Enbrel (se avsnitt 4.8). Dessa infektioner har varit orsakade av bakterier, mykobakterier, svamp, virus och parasiter (inklusive protozoer). Adekvat behandling har i vissa fall försenats då särskilt svamp- eller andra opportunistiska infektioner ej observerats, vilket lett till fall med dödlig utgång. Risk för opportunistisk infektion (t.ex. exponering för endemiska svampsjukdomar) ska alltid tas i beaktande.

Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med Enbrel bör övervakas noggrant. Administreringen av Enbrel ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion. Enbrels säkerhet och effekt hos patienter med kronisk infektion har inte utvärderats. Man bör vara återhållsam med behandling med Enbrel till patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, till exempel långt gången eller dåligt skött diabetes.

Tuberkulos

Fall av aktiv tuberkulos inklusive miliär och extra-pulmonell tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlas med Enbrel.

Innan behandling med Enbrel påbörjas ska alla patienter bedömas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos. Bedömningen ska innefatta detaljerad anamnes angående genomgången tuberkulos, eventuell tidigare exposition för tuberkulos samt tidigare och/eller nuvarande immunosuppressiv behandling. Lämpliga tester såsom tuberkulintest och lungröntgen bör genomföras på samtliga patienter (lokala bestämmelser/rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att svaret av dessa undersökningar förs in på patientkortet. Behandlande läkare ska vara medveten om risken för ett falskt negativt tuberkulinsvar hos patienter med en svår sjukdom eller med nedsatt immunförsvar.

Vid aktiv tuberkulos ska inte behandling med Enbrel påbörjas. Om en inaktiv (latent) tuberkulos diagnostiseras ska behandling av den inaktiva tuberkulosen påbörjas enligt gällande lokala riktlinjer innan insättning av Enbrel sker. I denna situation ska risk/nytta effekten av Enbrel-behandlingen noga övervägas.

Alla patienter ska informeras om att uppsöka läkare vid tecken/symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktnedgång, låggradig feber) under och efter behandling med Enbrel.

Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare infekterats med hepatit B-viruset (HBV) och som fått samtidig behandling med TNF-antagonister, inklusive Enbrel, har rapporterats. Det omfattar rapporter om reaktivering av hepatit B hos patienter som var positiva för anti-HBc men negativa för HBsAg. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Enbrel påbörjas. För patienter som testas positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation av en specialistläkare inom

behandling av hepatit B. Försiktighet ska iakttagas vid administrering av Enbrel hos patienter som tidigare infekterats med HBV. Dessa patienter ska observeras på tecken och symtom på en aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och flera veckor efter att behandlingen har avslutats. För patienter infekterade med HBV saknas adekvata data för antiviral behandling i kombination med TNF-antagonister. För patienter som utvecklar HBV-infektion, ska behandlingen med Enbrel avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödjande behandling sättas in.

Försämring av hepatit C

Det har förekommit rapporter om en försämring av hepatit C hos patienter som behandlas med Enbrel. Enbrel ska användas med försiktighet till patienter som har en sjukdomshistoria med hepatit C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrering av Enbrel och anakinra har satts i samband med en ökad risk för allvarliga infektioner och neutropeni jämfört med enbart Enbrel. Denna kombination har inte visat någon ökad klinisk nytta. Samtidig användning av Enbrel och anakinra rekommenderas därför ej (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och Enbrel resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner associerade till administrering av Enbrel har rapporterats som vanliga fall. De allergiska reaktionerna har innefattat angioödem och urtikaria. Allvarliga reaktioner har inträffat. Om någon allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion inträffar ska behandlingen med Enbrel avbrytas omedelbart och lämplig behandling inledas.

Immunosuppression

Det finns en möjlighet att TNF-antagonister, även Enbrel, kan påverka patientens försvar mot infektioner och maligniteter, eftersom TNF är en mediator för inflammation och påverkar cellens immunsvär. I en studie med 49 vuxna patienter med reumatoid artrit som behandlades med Enbrel sågs inga tecken på undertryckning av överkänslighet av fördröjd typ, undertryckning av immunoglobulinnivåerna eller ändring av storleken på effektorcellpopulationerna.

Två patienter med juvenil idiopatisk artrit utvecklade varicella infektion och symtom på aseptisk meningit, som blev uppkärlat utan följsjukdomar. Patienter som exponeras kraftigt för varicella virus bör tillfälligt avbryta behandlingen med Enbrel och profylaktisk behandling med Varicella Zoster immunoglobulin bör övervägas.

Säkerheten och effekten av Enbrel hos patienter som är immunosuppressiva har inte utvärderats.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Solida tumörer och blodmaligniteter (exklusive hudcancer)

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.8).

Fler fall av lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt och uppföljningsperioden av placebopatienter var kortare än för de patienter som behandlas med TNF-antagonister. Efter marknadsföring, har fall av leukemi rapporterats hos

patienter som behandlas med TNF-antagonister. Det finns en ökad bakgrundsrisks för lymfom och leukemi hos reumatoid artritpatienter med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskbedömning.

Baserat på nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra hematopoetiska eller solida maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist. Man bör vara återhållsam vid övervägandet av behandling med TNF-antagonister hos patienter som har haft maligniteter eller vid övervägandet av fortsatt behandling hos patienter som utvecklar malignitet.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har efter marknadsföring rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlades med TNF-antagonister (påbörjad terapi \leq 18 års ålder), inklusive Enbrel. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en rad olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligen förknippas med immunosuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och ungdomar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Hudcancer

Melanom och icke-melanom hudcancer (NMSC) har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister, inklusive Enbrel. Mycket sällsynta fall av Merkelcellcancer har efter introduktion på marknaden rapporterats hos patienter som har behandlats med Enbrel. Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för alla patienter, särskilt patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Vid sammanslagning av resultat från jämförande kontrollerade studier observerades fler fall av NMSC bland dem som fått Enbrel jämfört med kontrollgruppen, särskild bland patienter med psoriasis.

Vaccinationer

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med Enbrel. Det finns inga uppgifter om sekundär överföring av infektioner genom levande vaccin hos patienter som behandlas med Enbrel. I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad klinisk studie på vuxna patienter med psoriasisartrit, erhöll 184 patienter också multivalent pneumokockpolysackaridvaccin under 4:e behandlingsveckan. De flesta psoriasisartritpatienterna som erhöll Enbrel i denna studie fick effektiv B-cells immunrespons mot pneumokockpolysackaridvaccin, medan titrarna i aggregaten var moderat lägre och ett fåtal patienter hade två gånger förhöjda titrar jämfört med patienter som inte erhöll Enbrel. Den kliniska betydelsen av detta är okänt.

Bildning av autoantikroppar

Behandling med Enbrel kan ge upphov till bildning av autoantikroppar (se avsnitt 4.8).

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni och mycket sällsynta fall av aplastisk anemi, några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med Enbrel. Försiktighet bör iakttas hos patienter som behandlas med Enbrel och som tidigare haft bloddyskrasier. Alla patienter, föräldrar och vårdgivare som behandlas eller behandlar patienter med Enbrel bör informeras om att de omedelbart bör söka medicinsk hjälp ifall patienten utvecklar tecken och symtom som tyder på bloddyskrasi eller infektioner (t.ex. ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar, blekhet). Dessa patienter bör undersökas omedelbart, inklusive fullständig blodstatus; om bloddyskrasi bekräftas, bör behandlingen med Enbrel avbrytas.

Neurologiska störningar

Det har förekommit sällsynta rapporter om demyeliniseringsstörningar i CNS hos patienter som behandlas med Enbrel (se avsnitt 4.8). Dessutom, har det förekommit sällsynta rapporter om perifera

demyeliniserande polyneuropatier (inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati). Fastän inga kliniska prövningar med Enbrel har utförts på patienter med multipel skleros, visar kliniska prövningar med andra TNF antagonister på patienter med multipel skleros en ökning av sjukdomens aktivitet. En noggrann risk/nytta värdering, inkluderande en neurologisk bedömning, rekommenderas när Enbrel förskrivs till patienter med tidigare känd eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom eller till patienter som anses löpa ökad risk för att utveckla demyeliniserande sjukdom.

Kombinationsterapi

I en kontrollerad klinisk prövning som pågått under två år på patienter med reumatoid artrit, med kombinationen Enbrel och metotrexat har man inte funnit några oväntade biverkningar, och biverkningsprofilen för Enbrel givet i kombination med metotrexat skilde sig inte från biverkningsprofilerna från studierna av Enbrel och metotrexat separat. Det pågår långtidsstudier för att utvärdera kombinationens säkerhet. Säkerheten för Enbrel vid långtidsanvändning i kombination med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) har inte fastställts.

Vid behandling av psoriasis har inga studier gjorts där Enbrel använts samtidigt som annan systemisk terapi eller ljusterapi.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2), föreligger inget behov av dosjustering till patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Klinisk erfarenhet hos dessa patienter är begränsad.

Hjärtsvikt

Läkare bör iaktta försiktighet vid användning av Enbrel hos patienter som har hjärtsvikt. Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om försämring av hjärtsvikt, både med eller utan identifierbara predisponerande faktorer, hos patienter som tar Enbrel. Det har också kommit sällsynta (< 0,1 %) rapporter om nydebuterad hjärtsvikt, inklusive hjärtsvikt hos patienter utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom. Några av dessa patienter har varit yngre än 50 år. Två stora kliniska studier vilka utvärderade användning av Enbrel vid behandling av hjärtsvikt avslutades i förtid på grund av utebliven effekt. Ej bindande data från en av dessa studier antyder en möjlig tendens till försämring av hjärtsvikt hos patienter behandlade med Enbrel.

Alkoholinducerad hepatit

I en randomiserad placebokontrollerad fas II studie med 48 ineliggande patienter som behandlades med antingen Enbrel eller placebo för moderat till svår alkoholinducerad hepatit hade Enbrel ingen effekt och dödligheten hos patienter som behandlades med Enbrel var signifikant högre efter 6 månader. Som en konsekvens av detta ska Enbrel ej användas som behandling vid alkoholinducerad hepatit. Läkare bör vidtaga försiktighet vid behandling med Enbrel till patienter med samtidig moderat till svår alkoholinducerad hepatit.

Wegeners granulomatos

En placebokontrollerad studie där 89 vuxna patienter behandlades med Enbrel i tillägg till standardbehandling (cyklofosamid eller metotrexat och glukokortikosteroider) under i medeltal 25 månader, har inte visat att Enbrel skulle vara en effektiv behandling vid Wegeners granulomatos. Incidensen av icke-kutana maligniteter av olika typ var signifikant högre hos patienter behandlade med Enbrel jämfört med kontrollgruppen. Enbrel rekommenderas inte för behandling av Wegeners granulomatos.

Hypoglykemi hos patienter som behandlas för diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter insättning av Enbrel hos patienter som får läkemedel mot diabetes, vilket föranleder att hos vissa patienter kan en dosminskning av diabetesläkemedel krävas.

Särskilda patientgrupper

Äldre

I fas 3 studier observerades inga generella skillnader i biverkningar, allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner hos patienter 65 år eller äldre med reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit som behandlades med Enbrel jämfört med yngre patienter. Man bör dock iakttaga försiktighet vid behandling av äldre och speciellt vara uppmärksam på förekomsten av infektioner.

Pediatrisk population

Vaccinationer

Det rekommenderas att pediatrika patienter, om möjligt, uppdateras med alla vaccinationer i enlighet med gällande riktlinjer för immunisering innan behandling med Enbrel påbörjas (se avsnitt Vaccinationer, ovan).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med anakinra

Vuxna patienter som behandlats med Enbrel och anakinra befanns ha en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med patienter som enbart behandlats med antingen Enbrel eller anakinra (historiska data).

Dessutom visade en dubbel-blind placebokontrollerad studie där vuxna patienter fick metotrexat som basbehandling, att patienter som fick Enbrel och anakinra hade en högre frekvens av allvarliga infektioner (7 %) och neutropeni än patienter som fick Enbrel (se avsnitt 4.4 och 4.8). Kombinationen av Enbrel och anakinra har inte visat någon ökad klinisk nytta och rekommenderas därför inte.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och Enbrel resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med vuxna patienter som erhöll etablerade doser av sulfasalazin, till vilket Enbrel adderades, erhöll patienterna i kombinationsgruppen en statistiskt signifikant minskning i antalet vita blodkroppar jämfört med gruppen som behandlades med bara Enbrel eller sulfasalazin. Den kliniska betydelsen av detta är okänt. Läkare bör ta detta i beaktande och använda denna kombination med försiktighet.

Samtidig behandling där interaktioner inte observerats

I kliniska prövningar har inga interaktioner observerats när Enbrel administrerats tillsammans med glukokortikoider, salicylater (förutom sulfasalazin), icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAIDs), analgetika eller metotrexat. Se avsnitt 4.4 för råd angående vaccinationer.

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion har observerats i studier med metotrexat, digoxin eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska överväga användning av lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med Enbrel och i tre veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Reproduktionstoxikologiska studier genomförda på råttor och kaniner, har inte visat några tecken på skador på foster eller nyfödda råttor orsakade av etanercept. Effekterna av etanercept på graviditetsutfall har studerats i två observationella kohortstudier. En högre frekvens av allvarliga missbildningar observerades i en observationsstudie som jämför graviditeter som exponerats för etanercept (n=370) under första trimestern, med graviditeter som inte exponerats för etanercept eller andra TNF-antagonister (n=164) (justerat oddskvot 2,4, 95% KI: 1,0-5,5). De former av allvarliga missbildningar överensstämde med de vanligast rapporterade i den allmänna populationen och inget speciellt mönster av missbildningar identifierades. Man såg ingen förändring i graden av spontanabort, dödfödselar, eller mindre missbildningar. I en annan observationell registerstudie som genomfördes i flera länder och som jämförde risken för negativa graviditetsutfall hos kvinnor som exponerats för etanercept under de första 90 dagarna av graviditeten (n=425) med dem som exponerats för icke-biologiska läkemedel (n=3 497) observerades ingen ökad risk för allvarliga missbildningar (rå oddskvot [OR] = 1,22, 95 % KI: 0,79–1,90; justerad OR = 0,96; 95 % KI: 0,58–1,60 efter justering för land, sjukdom hos modern, paritet, moderns ålder och rökning tidigt under graviditeten). Denna studie visade inte heller någon ökad risk för mindre missbildningar, för tidig födsel, dödfödsel eller infektioner under det första levnadsåret hos barn till kvinnor som exponerats för etanercept under graviditeten. Enbrel bör endast användas under graviditeten om det är absolut nödvändigt.

Etanercept passerar placenta och har påvisats i serum hos spädbarn vars mamma behandlats med Enbrel under graviditeten. Den kliniska betydelsen av detta är okänd, men dessa spädbarn kan ha ökad infektionsrisk. Administrering av levande vaccin till spädbarn inom 16 veckor efter moderns sista dos Enbrel rekommenderas generellt inte.

Amning

Hos digivande råttor efter subkutan administrering av etanercept, påvisades att etanercept utsöndrades i mjölken och återfanns i serum hos de diande ungarna. Begränsad information från publicerad litteratur visar att etanercept har detekterats i låga halter i bröstmjölk. Etanercept kan övervägas för användning under amning efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Den systemiska exponeringen hos barn som ammas förväntas vara låg eftersom etanercept till största del bryts ner i magtarmkanalen, men det finns bara begränsade data tillgängliga om systemisk exponering hos barn som ammas. Administrering av levande vacciner (t.ex. BCG) till barn som ammas där modern får etanercept kan därför övervägas 16 veckor efter avslutad amning (eller tidigare om barnets serumnivåer av etanercept inte är detekterbara).

Fertilitet

Prekliniska data avseende peri-och postnatal toxicitet av etanercept och dess påverkan på fertilitet och generell reproduktionsförmåga saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enbrel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är reaktioner på injektionsstället (såsom smärta, svullnad klåda, rodnad, blödning på injektionsstället), infektioner (såsom övre luftvägsinfektioner, bronkit, cystit, hudinfektioner), huvudvärk, allergiska reaktioner, bildning av autoantikroppar, klåda och feber.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för Enbrel. TNF-antagonister som Enbrel påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens immunförsvar mot infektion och cancer. Allvarliga infektioner påverkar färre än 1 av 100 patienter som behandlas med Enbrel. Dödliga och livshotande infektioner samt sepsis har förekommit i rapporter. Olika slags maligniteter har också rapporterats vid användningen av Enbrel inklusive bröstcancer, cancer i lunga, hud och lymfkörtlar (lymfom).

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har även rapporterats. Dessa innefattar sällsynta rapporter av pancytopeni och mycket sällsynta rapporter av aplastisk anemi. Central och perifer demyelinisering har förekommit i både sällsynta och mycket sällsynta fall vid användning av Enbrel. Det har förekommit sällsynta rapporter av lupus, lupus-liknande syndrom och vaskulit.

Lista över biverkningar i tabell

Följande lista med biverkningar baseras på erfarenhet från kliniska prövningar och rapportering efter marknadsföring.

Inom organsystemklasserna, listas biverkningar under frekvensrubriker (antal patienter som förväntas att uppleva biverkningen), enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion (inklusive övre luftvägsinfektion, bronkit, cystit, hudinfektion)*		Allvarliga infektioner (inklusive pneumoni, cellulit, bakteriell artrit, sepsis och infektioner orsakade av parasiter)*	Tuberkulos, opportunistisk infektion (inklusive invasiv svampinfektion, protozo, bakteriell, atypisk mykobakteriell infektion, virusinfektion och Legionella)*		Hepatit B-reakivering, listeria
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Hudcancer som inte är melanom* (se avsnitt 4.4)	Malignt melanom (se avsnitt 4.4), lymfom, leukemi		Merkelcellcancer (se avsnitt 4.4), Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hematofag histiocytos (makrofagaktiveringsyndrom)*
Immunsystemet		Allergiska reaktioner (se Hud och subkutan vävnad), bildning av autoantikropp	Vaskulit (inklusive vaskulit positiv för antineutrofila cytoplasmatiska antikroppar)	Allvarliga allergiska/anafylaktiska reaktioner (inklusive angioödem, bronkospasm), sarkoidos		Försämring av symtomen vid dermatomyositis

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		ar*				
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			Demyeliniserande CNS-påverkan som kan tyda på multipel skleros eller lokala demyeliniserande tillstånd så som optikusneurit och transversell myelit (se avsnitt 4.4), perifer demyelinisering inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati (se avsnitt 4.4), krampanfall		
Ögon			Uveit, sklerit			
Hjärtat			Förvärrad kronisk hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)	Nydebuterad hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros)*		
Magtarmkanalen			Inflammatorisk tarmsjukdom			
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymvärden*	Autoimmun hepatit*		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hudutslag	Angioödem, psoriasis (inklusive nydebuterad eller försämrad och pustulös, huvudsakligen lokaliserad i handflator och på fotsulor), urticaria, psoriasisliknande hudutslag	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vaskulit (inkluderande överkänslighetsvaskulit), erythema multiforme, lichenoida reaktioner	Toxisk epidermal nekrolys	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-liknande syndrom		
Njurar och urinvägar						Glomerulonefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner på injektionsstället (inklusive blödning, blåmärken, erytem, klåda, smärta, svullnad)*	Pyrexia				

*se Beskrivning av utvalda biverkningar, nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

129 nya maligniteter av olika slag observerades hos 4 114 patienter med reumatoid artrit och som i kliniska studier behandlats med Enbrel i ungefär 6 år, inklusive 231 patienter som behandlats med Enbrel i kombination med metotrexat i den 2-åriga jämförande kontrollerade studien. Den observerade frekvensen och incidensen i dessa kliniska studier motsvarade den förväntade för den undersökta populationen. Totalt två maligniteter rapporterades i kliniska studier som varade i ungefär två år och som omfattade 240 patienter med psoriasisartrit som behandlades med Enbrel. I kliniska studier som varade i mer än två år inkluderande 351 patienter med ankyloserande spondylit, rapporterades 6 maligniteter hos patienter som behandlats med Enbrel. I dubbelblinda och öppna studier på 2 711 patienter med plackpsoriasis som behandlades med Enbrel i upp till 2,5 år rapporterades 30 maligniteter och 43 fall av icke-melanom hudcancer.

Totalt 18 lymfom rapporterades hos 7 416 patienter med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller psoriasis som i kliniska studier behandlats med Enbrel.

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.4).

Reaktioner på injektionsstället

Jämfört med placebo hade patienterna med reumatiska sjukdomar som fick Enbrel en signifikant högre incidens av reaktioner på injektionsstället (36 % mot 9 %). Reaktioner på injektionsstället uppträdde vanligen under den första månaden. Den genomsnittliga durationen för reaktionerna var cirka 3 till 5 dagar. De flesta av reaktionerna på injektionsstället behandlades inte i patientgruppen som fick Enbrel, och vid eventuell behandling fick patienterna oftast lokalbehandling av typen kortisonkräm, eller perorala antihistaminer. Några patienter utvecklade dessutom recidiverande reaktioner på injektionsstället, som utmärktes av en hudreaktion på det senaste injektionsstället tillsammans med samtidiga reaktioner på tidigare injektionsställen. Dessa reaktioner var vanligtvis övergående och återkom inte efter behandling.

I kontrollerade studier på patienter med plackpsoriasis utvecklade cirka 13,6 % av patienterna, som behandlats med Enbrel, reaktioner på injektionsstället under de första 12 veckorna av behandlingen jämfört med 3,4 % av patienterna, som behandlats med placebo.

Allvarliga infektioner

I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av antalet allvarliga infektioner (med dödlig utgång, livshotande infektioner eller där det krävs sjukhusvistelse eller intravenös antibiotika). Allvarliga infektioner observerades hos 6,3 % av patienterna med reumatoid artrit som behandlats med Enbrel i upp till 48 månader. Dessa inkluderade abscess (på olika ställen), bakteriemi, bronkit, bursit, cellulit, kolecystit, diarré, divertikulit, endokardit (misstänkt), gastroenterit, hepatit B, herpes zoster, bensår, muninfektion, osteomyelit, otit, peritonit, lunginflammation, pyelonefrit, sepsis, septisk artrit, sinuit, hudinfektion, hudsår, urinvägsinfektion, vaskulit och sårinfektion. I den 2-åriga jämförande kontrollerade studien där patienter behandlades med antingen enbart Enbrel, enbart metotrexat eller med Enbrel i kombination med metotrexat, var frekvensen av allvarliga infektioner lika i de behandlade grupperna. Det kan emellertid inte uteslutas att kombinationen Enbrel och metotrexat kan medföra en ökning i incidensen av infektioner.

Inga skillnader i frekvens av infektioner sågs i kontrollerade studier bland patienter med plackpsoriasis som behandlats med Enbrel i upp till 24 veckor jämfört med de som fått placebo.

Allvarliga infektioner hos Enbrel-behandlade patienter inkluderade cellulit, gastroenterit, pneumoni, kolecystit, osteomyelit, gastrit, appendicit, streptokock-utlöst fasciit, myosit, septisk chock, divertikulit och abscess. I den tidigare nämnda dubbelblinda och öppna studien på patienter med plackpsoriasis rapporterades en patient en allvarlig infektion (pneumoni).

Allvarliga och dödliga infektioner har rapporterats under behandling med Enbrel; rapporterade patogener innefattar bakterier, mykobakterier (inklusive tuberkulos), virus och svamp. Några har inträffat inom ett par veckor efter påbörjad behandling med Enbrel hos patienter, som utöver reumatoid artrit har andra bakomliggande tillstånd (t.ex. diabetes, hjärtsvikt, tidigare kända aktiva eller kroniska infektioner). (Se avsnitt 4.4). Enbrel kan öka dödligheten bland patienter med pågående sepsis.

I samband med Enbrelbehandling har opportunistiska infektioner, inklusive svamp-, parasit- (inklusive protozo), viral infektion (inklusive herpes zoster), bakterieinfektion (inklusive *Listeria* och *Legionella*), och atypiska mykobakterieinfektioner rapporterats. I en sammanslagning av ett antal kliniska studier var den totala incidensen av opportunistiska infektioner 0,09 % för de 15 402 patienterna som fick Enbrel. Justerat var denna fördelning 0,06 fall per 100 patientår.

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning visar att ungefär hälften av alla rapporterade fall av opportunistiska infektioner över hela världen var svampinfektioner. De vanligast rapporterade invasiva svampinfektionerna inkluderar *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* och *Histoplasma*. Bland de patienter som utvecklade opportunistiska infektioner orsakades mer än hälften av dödsfallen av en invasiv svampinfektion. I majoriteten av rapporterna med dödlig utgång hade patienterna pneumoni, orsakad av *Pneumocystis*, ospecifik systemisk svampinfektion eller aspergillosis (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Serumprover från vuxna patienter undersöktes vid flera tidpunkter med avseende på autoantikroppar. Bland de patienter med reumatoid artrit som undersöktes med avseende på antinukleära antikroppar (ANA) var andelen som utvecklade nya positiva ANA ($\geq 1:40$) högre hos de som behandlades med Enbrel (11 %) än hos de som fick placebo (5 %). Andelen patienter som utvecklade nya positiva antikroppar mot dubbelsträngat DNA var också högre, mätt med radioimmunundersökning (15 % hos patienter som fick Enbrel jämfört med 4 % i placebogruppen), och vid mätning med *Crithidia luciliae* (3 % hos patienter som fick Enbrel mot ingen i placebogruppen). Andelen patienter behandlade med Enbrel som utvecklade antikroppar mot antikardiolipin var på motsvarande sätt högre än i placebogruppen. Effekten av långtidsbehandling med Enbrel avseende utveckling av autoimmuna sjukdomar är ej känd.

Det har förekommit sällsynta rapporter om patienter, inklusive patienter med reumatoid faktor positiv RA som har utvecklat andra autoantikroppar i relation med ett lupusliknande syndrom eller utslag överensstämmande med subakut kutan lupus eller lupus discoides genom klinisk diagnos eller biopsi.

Pancytopeni och aplastisk anemi

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om pancytopeni och aplastisk anemi, varav vissa med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,06 % (frekvensen ”sällsynta”). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom 0,47 % (frekvensen ”mindre vanliga”). Det har förekommit spontanrapporter om interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros) där vissa har haft dödlig utgång.

Samtidig behandling med Enbrel och anakinra

I studier där vuxna patienter fick samtidig behandling med Enbrel och anakinra, sågs en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med enbart Enbrel. 2 % av patienterna (3 av 139) utvecklade neutropeni (neutrofiler $< 1\ 000/\text{mm}^3$). Under neutropenin utvecklade en patient cellulit som läktes efter sjukhusvistelse (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Förhöjda leverenzymvärden

Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden hos

patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,54 % (frekvensen ”mindre vanliga”). Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden 4,18 % (frekvensen ”vanliga”).

Autoimmun hepatit

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,02 % (frekvensen ”mycket sällsynta”). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit 0,24 % (frekvensen ”mindre vanliga”).

Pediatrik population

Biverkningar hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generellt var biverkningarna hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit med avseende på frekvens och typ liknande de som har setts hos vuxna patienter. Skillnader från vuxna och andra speciella överväganden diskuteras i följande stycken.

De infektioner som observerats i kliniska prövningar på patienter i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit var generellt lindriga till måttliga och överensstämde med de som vanligen ses hos barn i öppenvården. Allvarliga biverkningar som rapporterades inkluderade varicella med tecken och symptom på aseptisk meningit, som tillfrisknade utan följsjukdomar (se också avsnitt 4.4), blindtarmsinflammation, gastroenterit, depression/personlighetsförändring, kutana sår och esofagit/gastrit, septisk chock (streptokocker grupp A), diabetes mellitus typ I och mjukdels- och postoperativ sårinfektion.

I en studie på barn i åldrarna 4 till 17 år med juvenil kronisk artrit utvecklade 43 av 69 barn (62 %) en infektion under den 3 månader långa behandlingen med Enbrel (öppen, okontrollerad del av studien), frekvensen och allvarlighetsgraden av infektioner var likartade för 58 patienter som slutförde 12 månader förlängd öppen terapi. Art och omfattning av andra biverkningar hos patienter med juvenil idiopatisk artrit liknade de som har setts i försök med Enbrel hos vuxna patienter med reumatoid artrit och majoriteten var lindriga. Ett flertal biverkningar rapporterades oftare hos de 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fick Enbrel under 3 månader jämfört med de 349 vuxna patienter med reumatoid artrit. Dessa inkluderade huvudvärk (19 % av patienterna, 1,7 fall per patient och år), illamående (9 %, 1,0 fall per patient och år), buksmärter (19 %, 0,74 fall per patient och år) och kräkningar (13 %, 0,74 fall per patient och år).

I kliniska studier på juvenil idiopatisk artrit har det förekommit 4 rapporter gällande makrofagaktiveringssyndrom.

Biverkningar hos pediatrika patienter med plackpsoriasis

I en 48-veckors studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med plackpsoriasis var de rapporterade biverkningarna liknande de som setts i tidigare studier på vuxna med plackpsoriasis.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga dosbegränsande toxiciteter observerades vid kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit. Den högsta prövade dosen har varit en inledande intravenös dos om 32 mg/m² följt av subkutana doser om 16 mg/m² två gånger per vecka. En patient med reumatoid artrit gav sig själv av misstag

62 mg Enbrel subkutant två gånger dagligen i 3 veckor, utan att uppleva biverkningar. Det finns ingen känd antidot mot Enbrel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunosuppressiva medel, TNF- α -hämmare, ATC-kod: L04AB01

Tumour necrosis factor (TNF) är ett dominerande cytokin i den inflammatoriska processen vid reumatoid artrit. Förhöjda halter av TNF återfinns även i synovialvätskan och psoriatiska plack hos patienter med psoriasisartrit och i serum och synovialvävnad hos patienter med ankyloserande spondylit. Vid plackpsoriasis leder infiltration av inflammatoriska celler inkluderande T-celler till ökade TNF-nivåer i de psoriatiska lesionerna jämfört med nivåerna i icke angripen hud. Etanercept är en kompetitiv hämmare av TNF som binder cellväggen, och därigenom hämmar den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin är proinflammatoriska cytokiner som binder till två olika receptorer på cellytan: receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p55 (55-kilodalton) respektive receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p75 (75-kilodalton). Båda dessa TNF-receptorer föreligger naturligt både membranbundna och fria. Fria TNF-receptorer tros reglera den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin föreligger främst som homotrimerer, och deras biologiska aktivitet sammanhänger med tvärbinding mellan TNF-receptorer på cellytan. Dimera lösliga receptorer som etanercept har högre affinitet för TNF än monomera receptorer, och är avsevärt mer effektiva som konkurrerande hämmare för bindning av TNF vid cellväggsreceptorerna. Dessutom får substansen en längre halveringstid i serum genom användning av en Fc-region i immunoglobulin som fusionselement vid uppbyggnaden av den dimera receptorn.

Verkningsmekanism

En stor del av patologin i lederna vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit och hudpatologin vid plackpsoriasis orsakas av proinflammatoriska molekyler som hänger samman i ett nätverk som styrs av TNF. Verkningsmekanismen hos etanercept tros vara att den konkurrerar med TNF-bindningen till cellytans TNF-receptorer, så att cellens TNF-styrda respons stoppas när TNF blir biologiskt inaktivt. Etanercept kan också påverka biologiska svar som styrs av andra molekyler nedströms (t ex cytokiner, adhesionsmolekyler, proteinaser) vilka induceras eller regleras av TNF.

Klinisk effekt och säkerhet

I detta avsnitt presenteras data från fyra randomiserade kontrollerade studier på vuxna med reumatoid artrit, en studie på vuxna med psoriasisartrit, en studie på vuxna med ankyloserande spondylit, två studier på vuxna med icke-radiografisk axial spondylartrit, fyra studier på vuxna med plackpsoriasis, tre studier på juvenil idiopatisk artrit och en studie på pediatrika patienter med plackpsoriasis.

Vuxna med reumatoid artrit

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. I denna undersökning ingick 234 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett och högst fyra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD-medel). Doser på 10 mg eller 25 mg Enbrel eller placebo gavs subkutant två gånger per vecka under 6 månader i följd. Resultaten från denna kontrollerade studie uttrycktes i procent förbättring av reumatoid artrit, beräknat utifrån de responskriterier som fastställts av American College of Rheumatology (ACR).

ACR svar på 20 och 50 var efter 3 och 6 månader högre hos patienter som behandlats med Enbrel än hos patienter som behandlats med placebo (ACR 20: Enbrel 62 % och 59 %, placebo 23 % och 11 %

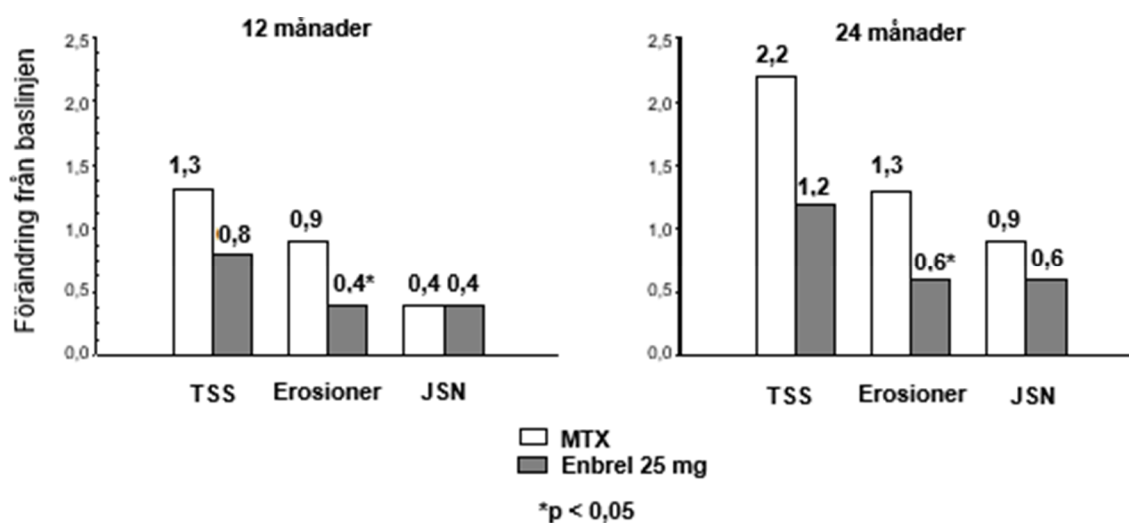
vid 3 respektive 6 månader; ACR 50: Enbrel 41 % och 40 %, placebo 8 % och 5 % vid 3 respektive 6 månader; $p < 0,01$ Enbrel mot placebo vid alla tidpunkter för både ACR 20 och ACR 50 svar). Omkring 15 % av de patienter som fick Enbrel uppnådde ett ACR-svar på 70 vid månad 3 och månad 6, jämfört med mindre än 5 % av dem som fick placebo. Hos de patienter som fick Enbrel uppträdde det kliniska svaret normalt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling, och sågs nästan genomgående efter 3 månader. Man såg ett dos-effekt samband, där effekten av 10 mg låg mellan placebo och 25 mg. Enbrel var signifikant bättre än placebo enligt alla ACR-kriterierna, liksom i fråga om andra symtom på RA-aktivitet som inte ingår i ACR-kriterierna, exempelvis morgonstelhet. Under undersökningens gång fick patienterna fylla i en Health Assessment Questionnaire (HAQ) var tredje månad, med frågor om rörelsehinder, vitalitet, psykisk hälsa, allmänt hälsotillstånd och artritrelaterade symtom. På alla underområden som täcktes av HAQ förbättrades tillståndet hos de patienter som behandlades med Enbrel i förhållande till kontrollpatienterna vid 3 och 6 månader.

Inom en månad efter avslutad behandling med Enbrel återkom i allmänhet symtom på artrit. Baserat på resultat från en öppen studie, gav återupptagen behandling med Enbrel (efter behandlingsuppehåll i upp till 24 månader) samma svar som hos patienter som behandlats med Enbrel utan uppehåll. Bestående svar har setts i upp till 10 år i öppna studier med förlängd behandling, när patienter erhållit Enbrel utan uppehåll.

Effekten av Enbrel jämfördes med metotrexat i en randomiserad, jämförande kontrollerad studie med blindad röntgenutvärdering som primär endpoint för 632 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit (< 3 års sjukdom) som aldrig hade behandlats med metotrexat. Doser på 10 mg eller 25 mg Enbrel administrerades subkutant två gånger i veckan i upp till 24 månader. Metotrexatdoserna trappades upp från 7,5 mg/vecka till maximum på 20 mg/vecka under studiens 8 första veckor och fortsatte upp till 24 månader. Kliniska förbättringar, inklusive insättande av effekt inom 2 veckor, med Enbrel 25 mg liknade de som man hade sett i de tidigare studierna och de kvarstod i upp till 24 månader. Vid utgångsvärdet, hade patienterna en måttlig rörelseoförmåga, med ett medelvärde på HAQ-skalan på 1,4 till 1,5. Behandling med Enbrel 25 mg resulterade i tydliga förbättringar vid 12 månader, med ungefär 44 % av patienterna som uppnådde normalt HAQ resultat (mindre än 0,5). Denna fördel kvarstod i år 2 av studien.

I denna studie, bedömdes leddestruktionen röntgenologiskt och uttrycktes som förändring i Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, antal erosioner (the erosion score) och minskning av ledspalt (Joint Space Narrowing score, JSN). Röntgen av händer/vrister och fötter avlästes vid utgångsvärdet och 6, 12 och 24 månader. 10 mg Enbrel hade genomgående mindre effekt på leddestruktionen än dosen på 25 mg. Enbrel 25 mg var signifikant bättre än metotrexat i antal erosioner (erosion scores) vid både 12 och 24 månader. Skillnaderna i TSS och JSN mellan metotrexat och Enbrel 25 mg var inte statistiskt signifikanta. Resultaten visas i nedanstående graf.

Röntgenologiskt förlopp: Enbrel jämfört med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på <3 år



I en annan jämförande kontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie, jämfördes klinisk effekt, säkerhet och röntgenologiskt förlopp hos RA patienter behandlade med Enbrel ensamt (25 mg två gånger i veckan), enbart metotrexat (7,5 till 20 mg per vecka, mediandos 20 mg) eller en kombination av Enbrel och metotrexat. Behandlingarna påbörjades samtidigt och jämfördes hos 682 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit med en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 års (median 5 år) duration där svaret på minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD) förutom metotrexat varit otillräckligt.

Patienter i gruppen som behandlats med Enbrel i kombination med metotrexat hade signifikant högre svar avseende ACR 20, ACR 50 och ACR 70 samt förbättrade DAS- och HAQ-värden vid både 24 och 52 veckor än patienter i grupperna som enbart fått ett läkemedel (resultaten visas i tabellen nedan). Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen Enbrel och metotrexat jämfört med Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi.

Resultat av klinisk effekt vid 12 månader: jämförelse mellan Enbrel, metotrexat och Enbrel i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader upp till 20 år

Endpoint Tidpunkt	metotrexat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + metotrexat (n = 231)
ACR respons^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % †,ϕ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % †,ϕ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % †,ϕ
DAS			
Utgångsvärde ^b	5,5	5,7	5,5
Värde vecka 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
Remission ^c	14 %	18 %	37 % †,ϕ
HAQ			
Utgångsvärde	1,7	1,7	1,8
Vecka 52	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

a: Patienter som inte fullföljde studien i 12 månader ansågs som icke-responders

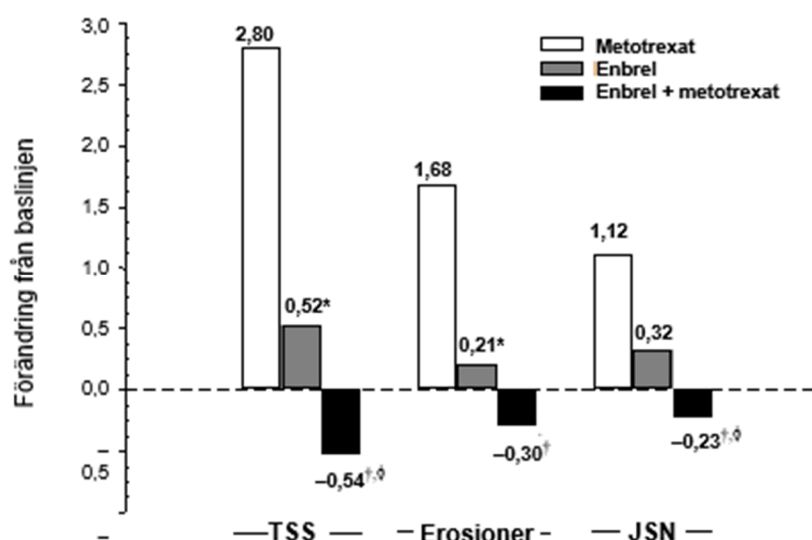
b: Resultaten för DAS är medelvärden,

c: Remission definieras som DAS <1,6

Parvis jämförelse p-värde: † = p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel + metotrexat mot metotrexat and ϕ = p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel + metotrexat mot Enbrel

Röntgenologiskt förlopp vid 12 månader var signifikant lägre i Enbrel-gruppen än i metotrexat-gruppen, medan kombinationen var signifikant bättre än någon av monoterapierna på att förlångsamma röntgenologiskt förlopp (se figuren nedan).

Röntgenologiskt förlopp: jämförelse mellan Enbrel, metotrexat och Enbrel i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år (12-månaders resultat)



Parvis jämförelse p-värde: * = p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel mot metotrexat, † = p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel+metotrexat mot metotrexat och ϕ = p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel+metotrexat mot Enbrel

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen Enbrel och metotrexat jämfört med Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi. På liknande sätt, noterades också

signifikanta fördelar med Enbrel givet som monoterapi jämfört med behandling av enbart metotrexat efter 24 månader.

I en analys där alla patienter som föll bort ur studien av olika anledningar ansågs ha sett någon försämring, var procentandelen patienter som inte hade försämrats (förändring av TSS $\leq 0,5$) efter 24 månader högre i grupperna Enbrel kombinerat med metotrexat jämfört med grupperna som behandlades med antingen enbart Enbrel eller enbart metotrexat (62 %, 50 % respektive 36 %, $p < 0,05$). Skillnaden mellan Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi var också signifikant ($p < 0,05$). Hos patienter som fullföljde behandlingen i 24 månader var frekvensen för icke-progression 78 %, 70 % respektive 61 %.

Säkerheten och effekten av 50 mg Enbrel (två injektioner à 25 mg givet subkutant) administrerat en gång per vecka utvärderades i en dubbel-blind placebokontrollerad studie inkluderande 420 patienter med aktiv RA. I denna studie erhöll 53 patienter placebo, 214 patienter erhöll 50 mg Enbrel en gång per vecka och 153 patienter erhöll 25 mg Enbrel två gånger per vecka. För de två behandlingsregimerna med Enbrel var säkerhets- och effektprofilerna jämförbara vid vecka 8 (effekt på RA-symtom). Efter 16 veckors behandling påvisades däremot ej jämförbarhet (non-inferiority) mellan de två behandlingsregimerna.

Vuxna med psoriasisartrit

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterna var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv psoriasisartrit (≥ 3 svullna leder och ≥ 3 ömma leder) i minst en av följande former: (1) distalt interfalangealt (DIP) engagemang; (2) polyartikulär artrit (frånvaro av reumatoida knölar och närvaro av psoriasis); (3) arthrites mutilans; (4) asymmetrisk psoriasisartrit; eller (5) spondylitliknande ankylos. Patienterna hade också psoriasisplack som var ≥ 2 cm i diameter. Patienterna hade tidigare behandlats med NSAID (86 %), DMARD (80 %) och kortikosteroider (24 %). Patienter som behandlades med metotrexat (stabil i ≥ 2 månader) kunde fortsätta med en stabil dos av ≤ 25 mg metotrexat/vecka. Doser om 25 mg Enbrel (baserat på dositeringsstudier på patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader. I slutet av den dubbelblinda studien erbjöds patienterna att fortsätta i en förlängd öppen långtidsstudie i upp till 2 år.

Det kliniska svaret uttrycktes som den procentuella andelen av patienterna som uppnår ACR-svar 20, 50 och 70 och procentandelar med förbättring av Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC). Resultaten är summerade i tabellen nedan.

**Respons för patienter med psoriasisartrit i en
placebokontrollerad prövning**

	Procent av patienterna	
	Placebo	Enbrel ^a
Psoriasisartritsvar	n = 104	n = 101
ACR 20		
3 månader	15	59 ^b
6 månader	13	50 ^b
ACR 50		
3 månader	4	38 ^b
6 månader	4	37 ^b
ACR 70		
3 månader	0	11 ^b
6 månader	1	9 ^c
PsARC		
3 månader	31	72 ^b
6 månader	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel subkutant två gånger i veckan

b: p<0,001, Enbrel vs placebo

c: p<0,01, Enbrel vs placebo

Bland patienter med psoriasisartrit som fick Enbrel, var det kliniska svaret tydligt vid det första återbesöket (4 veckor) och det bibehölls under 6 månaders behandling. Enbrel var signifikant bättre än placebo i alla mätningar av sjukdomsaktivitet (p<0,001), och svaren var likadana med eller utan samtidig metotrexatterapi. Livskvalitet för patienterna med psoriasisartrit utvärderades vid varje tillfälle enligt HAQs invaliditetsskala. Utvärderingen enligt invaliditetsskalan hade signifikant förbättrats vid varje tillfälle för patienterna med psoriasisartrit som behandlades med Enbrel, jämfört med placebo (p<0,001).

Radiologiska förändringar bedömdes i psoriasisartritstudien. Röntgenbilder av händer och vristar utfördes vid ingång i studien och vid 6, 12 och 24 månader. Modifierad TSS vid 12 månader finns presenterat i tabellen nedan. I en analys där alla patienter som lämnat studien beaktades som om att de progredierat i sin leddestruktion, var andelen patienter utan progression vid 12 månader (TSS-förändring ≤ 0,5) större i Enbrel gruppen jämfört med placebo (73 % vs 47 %, respektive p ≤ 0,001). Enbrels effekt på radiologisk progression bibehölls hos patienter som fortsatte behandlingen under studiens andra år. Fördröjningen av perifer leddestruktion observerades hos patienter med symmetrisk polyartikulär ledpåverkan.

Genomsnittlig (SE) årlig förändring från studiestart av Total Sharp Score

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

SE = standardfel

a = p-värde = 0,0001

Behandling av Enbrel förbättrade fysisk funktion i den dubbelblinda delen av studien, vilket bibehölls under förlängningen av studien i upp till 2 år.

I subgrupperna ankyloserande spondylit-liknande symtom och i gruppen patienter med mutilerande psoriasisartrit artropati var antalet patienter ej tillräckligt stort för att utvärdera effekten av Enbrel.

Ingen studie är gjord på patienter med psoriasisartrit som behandlats med 50 mg administrerat en gång per vecka. Belägg för effekt vid administrering en gång per vecka för denna patientgrupp baseras på data från en studie gjord på patienter med ankyloserande spondylit.

Vuxna med ankyloserande spondylit

Effekten av Enbrel hos patienter med ankyloserande spondylit utvärderades i 3 randomiserade dubbelblinda studier som jämförde 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka med placebo. Totalt 401 patienter undersöktes, varav 203 behandlades med Enbrel. Den största av dessa studier (n=277) inkluderade patienter som var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv ankyloserande spondylit definierad som resultat ≥ 30 på visuell analog skala (VAS) med avseende på genomsnittlig duration och intensitet av morgonstelhet plus VAS-resultat på ≥ 30 för minst 2 av följande 3 parametrar: patientens egen bedömning av sin totala situation, VAS-medelvärden för nattlig ryggsmärta och total ryggsmärta; i genomsnitt 10 frågor på Bath Ankyloserande Spondylit Funktions Index (BASFI). Patienter som fick DMARD, NSAID eller kortikosteroider fick fortsätta med dessa i stabila doser. Patienter med fullständigt sammanväxt pelvospondylit var inte inkluderade i studien. Doser på 25 mg Enbrel (baserat på dossökande studier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader till 138 patienter.

Den primära effektparametern (ASAS 20) innebar $\geq 20\%$ förbättring i minst 3 av de 4 responskriterierna för utvärdering av ankyloserande spondylit (ASAS) (patientens egen bedömning av sin totala situation, ryggsmärta, BASFI och inflammation) och ingen försämring i de övriga kriterierna. ASAS 50 och 70 respons innebar en 50 %-ig respektive 70 %-ig förbättring i samma responskriterier.

Jämfört med placebo, resulterade behandling med Enbrel i signifikanta förbättringar i ASAS 20, ASAS 50 och ASAS 70 så tidigt som 2 veckor efter det att behandlingen inletts.

Respons för patienter med ankyloserande spondylit i en placebokontrollerad prövning		
	Procent av patienterna	
Ankyloserande Spondylit Respons	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 veckor	22	46 ^a
3 månader	27	60 ^a
6 månader	23	58 ^a
ASAS 50		
2 veckor	7	24 ^a
3 månader	13	45 ^a
6 månader	10	42 ^a
ASAS 70 :		
2 veckor	2	12 ^b
3 månader	7	29 ^b
6 månader	5	28 ^b
a: p < 0,001, Enbrel vs. placebo		
b: p=0,002, Enbrel vs. placebo		

Bland patienter med ankyloserande spondylit som fått Enbrel, var det kliniska svaret märkbart vid det första besöket (2 veckor) och bibehölls under 6 månaders behandling. Svaret var likartat hos patienter med eller utan annan samtidig behandling vid baseline.

Likartade resultat erhöles i de 2 mindre studierna på ankyloserande spondylit.

I en fjärde studie, en dubbelblind placebokontrollerad studie på 356 patienter med aktiv ankyloserande spondylit, studerades säkerhet och effekt av 50 mg Enbrel (två subkutana injektioner á 25 mg)

administrerat en gång per vecka jämfört med 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka. Säkerhets- och effektprofilen för 50 mg givet en gång per vecka och 25 mg givet två gånger per vecka blev likartade.

Vuxna patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit

Studie 1

Enbrels effekt hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-AxSpa) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 12-veckorsstudie. I studien utvärderades 215 vuxna patienter (modifierad intent-to-treat-population) med aktiv nr-AxSpa (18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde ASAS-klassificeringskriterierna för axial spondylartrit, men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller att de uppvisade intolerans mot två eller flera NSAID-läkemedel. Under den dubbelblinda perioden fick patienterna 50 mg Enbrel en gång per vecka eller placebo i 12 veckor. Det primära effektmåttet (ASAS 40) var 40 % förbättring i minst tre av fyra ASAS-domäner och avsaknad av försämring i den sista domänen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period då alla patienter fick 50 mg Enbrel en gång per vecka i upp till ytterligare 92 veckor. MR av sakroiliakaleden och ryggraden gjordes för att utvärdera inflammationen vid baseline och vid vecka 12 och 104.

Jämfört med placebo resulterade behandlingen med Enbrel i statistiskt signifikant förbättring i ASAS 40, ASAS 20 och ASAS 5/6. En signifikant förbättring observerades även för partiell remission enligt ASAS och BASDAI 50. Resultaten vid vecka 12 visas i tabellen nedan.

Effekt i placebokontrollerad nr-AxSpa-studie: Andel patienter i procent som uppnår effektmått

Dubbelblinda kliniska svar vid vecka 12	Placebo N=106 till 109*	Enbrel N=103 till 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS partiell remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Vissa patienter tillhandahöll inte fullständiga data för alla effektmått

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ respektive c: $< 0,05$ mellan Enbrel och placebo

Vid vecka 12 förekom en statistiskt signifikant förbättring i SPARCC-poängen (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) för sakroiliakaleden (SI) mätt med MR för patienter som fick Enbrel. Justerad genomsnittlig förändring från baseline var 3,8 för patienter som behandlades med Enbrel (n=95) jämfört med 0,8 för patienter som behandlades med placebo (n=105) ($p < 0,001$). Vid vecka 104, var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i SPARCC poäng mätt på MRI för alla Enbrel-behandlade patienter 4,64 för SI (n = 153) och 1,40 ryggraden (n = 154).

Enbrel visade en större statistiskt signifikant förbättring mellan baseline och vecka 12 jämfört med placebo i de flesta utvärderingar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion, bland annat BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score och SF-36 Physical Component Score.

De kliniska svaren hos nr-AxSpa-patienter som fick Enbrel var tydliga vid första besöket (2 veckor) och fortsatte att vara det under 2 års behandling. Förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bibehölls också under 2 års behandling. 2-årsdata visade inga nya säkerhetsfynd. Vid vecka 104 hade 8 patienter progredierat till Grad 2 bilateralt på ryggröntgen enligt de modifierade New York kriterierna, ett tecken på axial spondylartrit.

Studie 2

I denna öppna multicenterstudie i fas 4 med 3 studieperioder utvärderades utsättning av och upprepad behandling med Enbrel hos patienter med aktiv nr-AxSpa som fick ett adekvat behandlingsvar (inaktiv sjukdom, definierat som poäng för C-reaktivt protein (CRP) för sjukdomsaktivitet vid ankyloserande spondylit [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)] på under 1,3) efter 24 veckors behandling.

209 vuxna patienter med aktiv nr-AxSpa (ålder 18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde klassificeringskriterierna för ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) för axial spondylartrit (men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS), som hade positiva MR-fynd (aktiv inflammation på MR som gav stark misstanke på sakroiliit i samband med SpA) och/eller positivt hsCRP (definierat som högkänsligt C-reaktivt protein [hsCRP] > 3 mg/l), och aktiva symtom definierade som ASDAS-CRP på 2,1 eller högre vid screeningbesöket, fick Enbrel 50 mg öppet en gång per vecka samt stabil bakgrundsbehandling med NSAID med högsta tolererade antiinflammatoriska dos under 24 veckor i period 1. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller var intoleranta mot två eller flera NSAID. Vid vecka 24 hade 119 patienter (57 %) uppnått inaktiv sjukdom och inledde period 2 med en 40 veckor lång utsättningsfas där de avslutade behandlingen med etanercept men fortsatte med sin bakgrundsbehandling med NSAID. Det primära effektmåttet var antalet skov (definierat som en ASDAS sänkningsreaktion på 2,1 eller högre) inom 40 veckor efter utsättningen av Enbrel. Patienter med sjukdomsskov fick behandling igen med Enbrel 50 mg per vecka i 12 veckor (period 3).

Under period 2 ökade andelen patienter med ≥ 1 skov från 22 % (25/112) vecka 4 till 67 % (77/115) vecka 40. Totalt fick 75 % (86/115) av patienterna ett skov vid någon tidpunkt inom 40 veckor efter utsättning av Enbrel.

Det viktigaste sekundära målet med studie 2 var att uppskatta tiden till sjukdomsskov efter utsättning av Enbrel och att jämföra tiden till skov med den hos patienterna i studie 1 som uppfyllde rekryteringskraven för att delta i utsättningsfasen i studie 2 och fortsatte med Enbrel-behandling.

Mediantiden till sjukdomsskov efter utsättning av Enbrel var 16 veckor (95 % KI: 13-24 veckor). Mindre än 25 % av patienterna i studie 1 som fortsatte med behandlingen fick ett skov under 40-veckorsperioden motsvarande den i period 2 i studie 2. Tiden till skov var statistiskt signifikant kortare hos deltagare som avbröt Enbrel-behandlingen (studie 2) än hos dem som fick fortsatt behandling med etanercept (studie 1), $p < 0,0001$.

Av de 87 patienter som inledde period 3 och fick upprepad behandling med Enbrel 50 mg per vecka i 12 veckor uppnådde 62 % (54/87) åter inaktiv sjukdom, varav 50 % inom 5 veckor (95 % KI: 4-8 veckor).

Vuxna med plackpsoriasis

Enbrel rekommenderas för användning hos patienter som definieras i avsnitt 4.1. Patienter i behandlingspopulationen som "inte svarat på" definieras som otillräcklig respons (PASI <50 eller PGA mindre än bra), eller försämring av sjukdomen under behandlingstiden, och som fick en adekvat dos under en tillräckligt lång tid för att utvärdera det kliniska svaret med åtminstone en av de tre tillgängliga systemiska terapierna.

Enbrels effekt jämfört med andra systemiska behandlingar hos patienter med moderat till svår psoriasis (med respons för andra systemiska behandlingar) har ej utvärderats i studier som direkt jämför Enbrel med andra systemiska behandlingar. Istället har Enbrels säkerhet och effekt fastställdes i fyra randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier. Det primära slutmålet för effekt i alla fyra studierna var andelen patienter i varje behandlingsgrupp som uppnådde PASI 75 (d.v.s. minst 75 % förbättring av Psoriasis Area and Severity Index värdet i förhållande till baseline) vid 12 veckor.

Studie 1 var en fas 2 studie på patienter med aktiv men kliniskt stabil plackpsoriasis som involverade ≥ 10 % av kroppsytan och som var ≥ 18 år gamla. 112 patienter randomiserades till att erhålla Enbrel

25 mg (n=57) eller placebo (n=55) två gånger i veckan under 24 veckor.

Studie 2 utvärderade 652 patienter med kronisk plackpsoriasis där samma inklusionskriterier användes som i studie 1 med tillägget minimum psoriasis area och severity index (PASI) på 10 vid screening. Enbrel administrerades i doserna 25 mg en gång i veckan, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg två gånger i veckan under 6 på varandra följande månader. Under de första 12 veckorna i den dubbelblinda behandlingsperioden fick patienterna placebo eller någon av de tre doserna av Enbrel enligt ovan. Efter 12 veckors behandling fick patienterna i placebogruppen börja med en blind behandling med Enbrel (25 mg två gånger i veckan); patienterna i de aktiva behandlingsgrupperna fortsatte fram till vecka 24 med samma dos som de ursprungligen randomiserats till.

Studie 3 utvärderade 583 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2. Patienterna i denna studie fick 25 mg eller 50 mg Enbrel eller placebo två gånger i veckan i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 25 mg Enbrel två gånger i veckan i ytterligare 24 veckor i en öppen studie.

Studie 4 utvärderade 142 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2 och 3. Patienterna i denna studie fick en dos på 50 mg Enbrel eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 50 mg Enbrel en gång per vecka i ytterligare 12 veckor i en öppen studie.

I studie 1 hade den Enbrelbehandlade gruppen en signifikant större andel patienter med PASI 75 respons vid vecka 12 (30 %) jämfört med den placebobehandlade gruppen (2 %) ($p < 0.0001$). Vid 24 veckor hade 56 % av patienterna i den Enbrelbehandlade gruppen uppnått PASI 75 jämfört med 5 % av de placebobehandlade patienterna. De viktigaste resultaten från studierna 2, 3 och 4 visas nedan.

Respons hos patienter med psoriasis i studierna 2, 3 och 4

Effekt (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----				-----Studie 4-----			
	--		-----Enbrel-----		---		-----Enbrel-----		-		-----Enbrel-----	
	Placebo n = 166 v 12	25 mg 2 gång/vecka n = 162 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 162 v 24 ^a	25 mg 2 gång/vecka n = 164 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 164 v 24 ^a	Placebo n = 193 v 12	25 mg 2 gång/vecka n = 196 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 196 v 12	Placebo n = 46 v 12	50 mg en gång/vecka n = 96 v 12	50 mg en gång/vecka n = 90 v 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83	
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71	
DSGA ^b , klar eller nästan klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ jämfört med placebo

a. Ingen statistisk jämförelse gjordes mot placebo vid 24 veckor i studierna 2 och 4 eftersom den ursprungliga placebogruppen började ta Enbrel 25 mg 2 gånger/vecka eller 50 mg en gång/vecka från vecka 13 till vecka 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Klar eller nästan klar definieras som 0 eller 1 på en skala från 0 till 5.

Bland patienter med plackpsoriasis, som behandlats med Enbrel, noterades signifikant respons jämfört med placebo vid första besöket (2 veckor) och bibehölls under 24 veckors behandling.

Studie 2 hade även en period med utsättning av medicineringsen. Patienter som uppnådde en PASI-förbättring på minst 50 % vid vecka 24 avslutade behandlingen. Patienterna utan behandling

observerades med avseende på förekomst av rebound (PASI \geq 150 % i förhållande till baseline) och tiden till relapse (definierad som en förlust av minst hälften av förbättringen som uppnåddes från start till vecka 24). Under den behandlingsfria perioden återkom symtomen på psoriasis gradvis (i medeltal 3 månader till relapse). Inget återkommande skov av sjukdomen och inga psoriasisrelaterade allvarliga biverkningar observerades. Det fanns tecken på att patienter som förbättrades efter den initiala Enbrelbehandlingen, hade nytta av en återupptagen behandling.

I studie 3 hade majoriteten av de patienter (77 %) som ursprungligen randomiserats till 50 mg två gånger i veckan och som fick sin dos av Enbrel sänkt till 25 mg två gånger i veckan vid vecka 12, bibehöll sina PASI 75 resultat genom vecka 36. PASI 75 resultaten fortsatte att förbättras mellan vecka 12 och vecka 36 för de patienter som fick 25 mg två gånger i veckan genom hela studien.

I studie 4 hade den grupp som behandlades med Enbrel en högre andel patienter med PASI 75 vid 12 veckor (38 %) jämfört med den grupp som fått placebo (2 %) ($p < 0,0001$). För de patienter som fick 50 mg en gång per vecka genom hela studien fortsatte effekten att öka så att 71 % uppnådde PASI 75 vid 24 veckor.

I öppna långtidsstudier (i upp till 34 månader) där Enbrel givits kontinuerligt utan uppehåll bibehölls det kliniska svaret, och säkerheten var jämförbar med den man sett i kortare studier.

En analys av data från kliniska prövningar påvisade inga sjukdomskaraktäristika vid studiestart som skulle kunna hjälpa klinikerna vid val av det mest lämpliga behandlingsalternativet (tillfällig eller kontinuerlig behandling). Därför ska valet av tillfällig eller kontinuerlig behandling baseras på läkarens bedömning och på den enskilda patientens behov.

Antikroppar mot Enbrel

Antikroppar mot etanercept har påvisats i serum hos vissa patienter som behandlats med etanercept. Dessa antikroppar har alla varit icke neutraliserande och i allmänhet tillfälliga. Det verkar inte finnas något samband mellan utvecklandet av antikroppar, kliniskt svar eller biverkningar.

Hos patienter som i kliniska studier behandlats med rekommenderade doser av etanercept i upp till 12 månader var den kumulativa frekvensen av patienter som hade utvecklat antikroppar mot etanercept ungefär 6 % vid reumatoid artrit, 7,5 % vid psoriasisartrit, 2 % vid ankyloserande spondylit, 7 % vid psoriasis, 9,7 % vid plackpsoriasis hos pediatrika patienter och 4,8 % vid juvenil idiopatisk artrit.

Andelen av patienterna som utvecklat antikroppar mot etanercept vid långtidsbehandling (i upp till 3,5 år) ökade som förväntat över tiden. Då antikropparna varit tillfälliga så har förekomsten av antikroppar hos patienterna vid varje undersökningstillfälle varit mindre än 7 % hos patienter med reumatoid artrit och psoriasis.

I en långtidsstudie på patienter med psoriasis som fått 50 mg två gånger per vecka i 96 veckor var förekomsten av antikroppar vid varje undersökningstillfälle ca 9 %.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Säkerheten och effekten av Enbrel bedömdes i en två-fas-studie hos 69 barn med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp och varierande debuttyper (polyartrit, pauciartrit, systemisk debut). Patienter i åldrarna 4 till 17 år med måttlig till svår aktiv juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp, resistent eller intolerant mot metotrexat var med i studien. Patienter kvarstod på en oförändrad dos av ett nonsteroidalt antiinflammatoriskt läkemedel och/eller prednison ($< 0,2$ mg/kg/dag eller max 10 mg). I fas 1, fick alla patienter 0,4 mg/kg (max 25 mg per dos) Enbrel subkutant två gånger per vecka. I fas 2, randomiserades patienter med ett kliniskt svar vid dag 90 till att antingen kvarstå på Enbrel eller få placebo under fyra månader och bedömdes med avseende på sjukdomsskov. Svaren mättes genom användning av ACR Pedi 30, definierat som ≥ 30 % förbättring i minst 3 av 6 av de JRA fastställda kriterierna och ≥ 30 % försämring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna. Kriterierna inkluderade antalet leder med aktivitet, inskränkning av

rörelseförmågan, läkarens och patientens/föräldrarnas allmänna bedömning av situationen, funktionsbedömning och SR. Ett skov definierades som $\geq 30\%$ försämring i 3 av de 6 JRA fastställda kriterierna och $\geq 30\%$ förbättring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna och minst två leder med aktivitet.

I fas 1 av studien visade 51 av 69 (74 %) ett kliniskt svar och fortsatte i fas 2. I fas 2, upplevde 6 av de 25 patienter (24 %) som kvarstod på Enbrel ett skov av sjukdomen jämfört med 20 av 26 patienter (77 %), som fick placebo ($p=0,007$). Från första början av fas 2, var mediantiden till ett nytt skov av sjukdomen ≥ 116 dagar för patienter som fick Enbrel och 28 dagar för patienter som fick placebo. En del av de patienter som fick ett kliniskt svar vid dag 90 och som ingick i fas 2 fortsatte att förbättras även från månad 3 till 7, medan de som fick placebo inte visade några förbättringar.

I en öppen förlängningsstudie av säkerheten fick 58 pediatrika patienter från ovanstående studie (från 4 års ålder vid rekryteringen) fortsatt behandling med Enbrel i upp till 10 år. Frekvensen allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner ökade inte med långtidsexponering.

Långtidssäkerhet av Enbrel som monoterapi ($n=103$), Enbrel i kombination med metotrexat ($n=294$) eller metotrexat som monoterapi ($n=197$) utvärderades upp till 3 år i ett register med 594 barn i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit, varav 39 av dem var i 2 till 3-årsåldern. Generellt, rapporterades infektioner oftare hos patienter som behandlades med etanercept jämfört med patienter som behandlades med enbart metotrexat (3,8 mot 2 %). Infektionerna relaterade till behandling med etanercept var av mer allvarlig karaktär.

I en annan öppen singelarmsstudie ($n=127$) behandlades 60 patienter med utvidgad oligoartrit (15 patienter i åldern 2-4 år, 23 patienter i åldern 5-11 år och 22 patienter i åldern 12-17 år), 38 patienter med entesitrelaterad artrit (12-17 år) och 29 patienter med psoriasisartrit (12-17 år) med Enbrel i dosen 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos), administrerat en gång per vecka i 12 veckor. För varje JIA-undertyp uppfyllde majoriteten av patienterna ACR Pedi 30-kriterierna och uppvisade kliniska förbättringar avseende sekundära effektmått som antal ömmande leder och läkarens allmänna bedömning. Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i andra JIA-studier.

Av de 127 patienterna i den överordnade studien deltog 109 patienter i den öppna förlängningsstudien och följdes i ytterligare 8 år, d.v.s. i upp till 10 år totalt. I slutet av förlängningsstudien hade 84 av 109 patienter (77 %) fullföljt studien: 27 patienter (25 %) medan de aktivt tog Enbrel, hos 7 patienter (6 %) hade behandlingen satts ut på grund av lågaktiv/inaktiv sjukdom, 5 patienter (5 %) hade börjat med Enbrel igen efter tidigare utsatt behandling och 45 patienter (41 %) hade slutat ta Enbrel (men övervakningen kvarstod). 25 av 109 patienter (23 %) hade avbrutit studien permanent. De förbättringar av klinisk status som uppnåddes i den överordnade studien bibehölls i allmänhet för alla endpoints för effekt under hela uppföljningsperioden. Patienter som aktivt tog Enbrel kunde delta i en frivillig period med utsättning och upprepad behandling en gång under förlängningsstudien baserat på provarens bedömning av kliniskt svar. 30 patienter hade en utsättningsperiod. Hos 17 patienter rapporterades ett skov (definierat som $\geq 30\%$ försämring av minst 3 av de 6 ACR Pedi-komponenterna med $\geq 30\%$ förbättring i högst 1 av de återstående 6 komponenterna och minst 2 leder med aktivitet). Mediantiden till skov efter utsättning av Enbrel var 190 dagar. 13 patienter fick upprepad behandling och mediantiden till upprepad behandling efter utsättningen beräknades till 274 dagar. Till följd av det låga antalet datapunkter bör dessa resultat tolkas med försiktighet.

Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i den överordnade studien.

Inga studier har utförts på patienter med juvenil idiopatisk artrit för att bedöma effekten av fortsatt behandling till patienter som inte svarat på behandlingen inom 3 månader från behandlingsstarten med Enbrel. Inga studier har heller gjorts för att bedöma effekterna av minskad rekommenderad dos av Enbrel efter långtidсанvändning hos patienter med JIA.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med moderat till svår plackpsoriasis (definierad med sPGA ≥ 3 ,

inklusive $\geq 10\%$ av BSA, och PASI ≥ 12). De i studien ingående patienterna hade tidigare fått antingen ljusbehandling eller systemisk behandling eller hade haft otillräcklig effekt av lokala behandlingar.

Patienterna behandlades med Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Vid vecka 12 hade en större andel av de patienter som randomiserats till Enbrel en positiv effekt, i form av uppnådd PASI 75, än de som randomiserats till att få placebo.

Resultat hos pediatrika patienter med plackpsoriasis efter 12 veckor

	Enbrel 0,8 mg/kg en gång per vecka (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”klar” eller ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Förkortningar: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ jämfört med placebo

Efter den dubbelblinda behandlingsperioden på 12 veckor fick alla patienter Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka i ytterligare 24 veckor. Den respons som observerades under den öppna perioden av studien var liknande den som sågs under den dubbelblinda perioden.

Under en randomiserad utsättningsperiod fick signifikant fler patienter återfall (förlust av uppnådd PASI 75) bland de som blivit omrandomiserade till placebo, jämfört med de patienter som omrandomiserats till Enbrel. Med kontinuerlig behandling bibehölls effekten i upp till 48 veckor.

Långtidssäkerheten och effekten av Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka utvärderades i en öppen förlängningsstudie på 181 pediatrika patienter med plackpsoriasis upp till 2 år utöver de 48 veckorna i studien som diskuterades ovan. Långtidserfarenhet med Enbrel var generellt jämförbar med den ursprungliga 48 veckorsstudien och visade inte några nya säkerhetsfynd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Serumnivåer av etanercept bestämdes med en Enzyme-Linked Immunosorbent assay (ELISA) metod, som både kan detektera ELISA-reaktiva degraderingsprodukter och ursprungssubstansen.

Absorption

Etanercept absorberas långsamt från det subkutana injektionsstället och maximal koncentration uppnås omkring 48 timmar efter en engångsdos. Den absoluta biologiska tillgängligheten är 76 %. Vid tillförelse två gånger per vecka förväntas steady state-koncentrationen vara omkring två gånger den som erhålls efter engångsdoser. Efter en subkutan singeldos om 25 mg Enbrel uppmättes medelvärdet för C_{max} hos friska frivilliga försökspersoner till $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, och arean under kurvan var $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{timme/ml}$.

Genomsnittliga serumkoncentrationer hos behandlade RA-patienter var vid steady state C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l och partiellt AUC 297 mgh/l för Enbrel 50 mg givet en gång per vecka ($n=21$), jämfört med C_{max} 2,6 mg/l, C_{min} 1,4 mg/l och partiellt AUC 316 mgh/l för Enbrel 25 mg givet två gånger per vecka ($n=16$). I en öppen, engångsdos-, cross over-studie med två behandlingar på friska försökspersoner fann man att etanercept administrerat som en engångsinjektion om 50 mg/ml var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner om 25 mg/ml vardera.

I en populationskinetisk analys på patienter med ankyloserande spondylit var AUC vid steady state $466 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ för 50 mg Enbrel givet en gång per vecka ($n=154$) och $474 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ för Enbrel 25 mg givet två gånger per vecka ($n=148$).

Distribution

För att beskriva koncentrationen över tid för etanercept krävs en biexponentiell kurva. Den centrala distributionsvolymen för etanercept är 7,6 l, medan distributionsvolymen vid steady state är 10,4 l.

Eliminering

Etanercept utsöndras långsamt ur kroppen. Halveringstiden är lång, ca 70 timmar. Clearance är omkring 0,066 l/timme hos patienter med reumatoid artrit, vilket är något lägre än det värde på 0,11 l/timme som observerades hos friska frivilliga. Dessutom är farmakokinetiken för Enbrel hos patienter med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och plackpsoriasis likartad.

Det föreligger ingen märkbar farmakokinetisk skillnad mellan män och kvinnor.

Linjäritet

Dosproportionalitet har inte bestämts formellt, men ingen mättnad av clearance observerades över doseringsintervallet.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Trots att radioaktivitet utsöndras med urinen efter administrering av radioaktivt märkt etanercept till patienter och frivilliga, observerades inga höjda etanerceptkoncentrationer hos patienter med akut njursvikt. Nedsatt njurfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Nedsatt leverfunktion

Inga höjda etanerceptkoncentrationer observerades hos patienter med akut leversvikt. Nedsatt leverfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Äldre

Betydelsen av hög ålder undersöktes i de populations-kinetiska studierna av etanerceptkoncentration i serum. Uppskattade värden på clearance och volym hos patienter mellan 65 och 87 år var liknande de hos patienter under 65 år.

Pediatrisk population

Pediatriska patienter med juvenil idiopatisk artrit

Vid en undersökning där patienter med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp behandlades med Enbrel fick 69 patienter (i åldrarna 4 till 17 år) 0,4 mg Enbrel/kg två gånger per vecka under tre månader. Serumkoncentrationen var liknande vad som har setts hos vuxna patienter med reumatoid artrit. De yngsta barnen (ålder 4 år) hade minskad clearance (ökad clearance vid normalisering för vikt), jämfört med äldre barn (ålder 12 år) och vuxna. Simulering av dosering tyder på att äldre barn (i åldrarna 10-17 år) kommer att ha serumnivåer nära de som har setts hos vuxna, medan yngre barn kommer att ha avsevärt lägre nivåer.

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

Pediatriska patienter med plackpsoriasis (4-17 år) fick 0,8 mg/kg (upp till maximalt 50 mg per vecka) av etanercept en gång per vecka i upp till 48 veckor. Medelserumkoncentrationen vid steady state var 1,6–2,1 µg/ml vid 12, 24 och 48 veckor. Denna medelkoncentration hos pediatriska patienter med plackpsoriasis var liknande den koncentration som observerades hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlade med 0,4 mg/kg etanercept två gånger per vecka, upp till en maximal dos på 50 mg per vecka). Denna medelkoncentration var också liknande den som sågs hos vuxna patienter med plackpsoriasis och som behandlades med 25 mg etanercept två gånger per vecka.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid toxikologiska undersökningar kunde ingen dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet påvisas. Enbrel har bedömts som icke genotoxisk utgående från ett antal undersökningar *in vitro* och *in vivo*. Studier i fråga om carcinogenicitet och standardbedömningar av fertilitet och postnatal toxicitet har inte gjorts med Enbrel, eftersom neutraliserande antikroppar utvecklas hos gnagare.

Enbrel orsakade inte dödsfall eller påtagliga tecken på toxicitet hos möss eller råttor efter en singeldos subkutant om 2000 mg/kg, eller en singeldos intravenöst om 1000 mg/kg. Enbrel orsakade inte dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet hos cynomolgus-apor efter subkutan administration två gånger per vecka under 4 eller 26 veckor i följd, vid en dos (15 mg/kg) som gav AUC-baserade serumkoncentrationer av läkemedlet som låg mer än 27 gånger högre än den som erhöles hos människa vid den rekommenderade dosen om 25 mg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Mannitol (E 421)
Sackaros
Trometamol

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Produkten har visat sig vara kemiskt och fysikaliskt stabil under 6 timmar i rumstemperatur vid högst 25 °C efter beredning. Ur mikrobiologisk synpunkt ska den beredda produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstid och förhållanden för användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 6 timmar vid högst 25 °C, om inte beredningen har ägt rum under kontrollerade och godkända aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).
Får ej frysas.

Enbrel kan förvaras i temperaturer upp till maximalt 25 °C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Enbrel ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar injektionsflaska (2 ml, glas typ I) med gummiproppar, aluminiumförseglingar och snäpplock av plast.

Kartongerna innehåller 4 injektionsflaskor Enbrel och 8 kompresser med alkohol.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för beredning och hantering

Enbrel bereds före användning till injektionslösning med 1 ml vatten för injektion, och administreras sedan via subkutan injektion. Enbrel innehåller inga antibakteriella konserveringsmedel varför lösningar som beretts med vatten för injektionsvätskor bör administreras så snart som möjligt, och senast 6 timmar efter beredning av lösningen. Lösningen ska vara klar och färglös till blekt gul eller ljusbrun, utan klumpar, flagor eller partiklar. Lite vitt skum kan finnas kvar i injektionsflaskan men det är normalt. Enbrel ska inte användas om inte allt pulver i injektionsflaskan lösts upp inom 10 minuter. Om så är fallet, börja om med en ny injektionsflaska.

Utförliga instruktioner för beredning och administrering av färdigberedd Enbrel återfinns i bipacksedeln avsnitt 7, ”Bruksanvisning”.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/126/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 februari 2000
Datum för den senaste förnyelsen: 26 november 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enbrel 25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 25 mg etanercept.

Etanercept är ett fusionsprotein baserat på p75-receptorn för TNF ("tumour necrosis factor") producerat genom rekombinant DNA-teknik i en däggdjurs-cellinje (Chinese Hamster Ovary Cells).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska).

Pulvret är vitt. Lösningemedlet är en klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Enbrel i kombination med metotrexat vid behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna, där svaret vid behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, inklusive metotrexat (såvida inte kontraindicerat), varit otillräckligt.

Enbrel kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Enbrel är också indicerad vid behandling av svår, aktiv progressiv reumatoid artrit hos vuxna, som tidigare inte har behandlats med metotrexat.

Enbrel, ensamt eller i kombination med metotrexat, har visats reducera utvecklingsgraden av leddestruktion och förbättra den fysiska funktionen, vid mätning med röntgen.

Juvenil idiopatisk artrit

Behandling av polyartrit (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och utvidgad oligoartrit hos barn och ungdomar från 2 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av psoriasisartrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av entesitrelaterad artrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot konventionell behandling.

Psoriasisartrit

Behandling av aktiv och progressiv psoriasisartrit hos vuxna, där svaret vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel varit otillräckligt. Enbrel har visats förbättra den fysiska funktionen hos patienter med psoriasisartrit och med röntgenundersökning visats minska

utvecklingsgraden av fortskridande perifer leddestruktion hos patienter med symmetrisk polyartikulär typ av sjukdomen.

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Behandling av svår aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna med otillräckligt svar på konventionell terapi.

Icke-radiografisk axial spondylartrit

Behandling av vuxna med svår icke-radiografisk axial spondylartrit med objektiva tecken på inflammation genom förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetröntgen (MR) och som inte har svarat tillräckligt på icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs).

Plackpsoriasis

Behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som inte svarat på eller som har en kontraindikation mot, eller som är intoleranta mot annan systemisk behandling inkluderande ciklosporin, metotrexat eller psoralen och UVA-strålning (PUVA) (se avsnitt 5.1).

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter

Behandling av kronisk svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar från 6 års ålder som har otillräcklig effekt av, eller som är intoleranta mot andra systemiska behandlingar eller ljusbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Enbrel bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit, plackpsoriasis samt plackpsoriasis hos barn och ungdomar. Patienter som behandlas med Enbrel ska tilldelas ett särskilt patientkort.

Enbrel tillhandahålls i styrkorna 10 mg, 25 mg och 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras en gång per vecka med samma säkerhet och effekt (se avsnitt 5.1).

Psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka eller 50 mg administrerat en gång per vecka.

För alla ovanstående indikationer tyder tillgängliga data på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas hos en patient som inte svarar inom denna tidsperiod.

Plackpsoriasis

Den rekommenderade dosen är 25 mg Enbrel administrerat två gånger i veckan eller 50 mg administrerat en gång per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras två gånger i veckan i upp till 12 veckor följt av, om nödvändigt, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka. Behandling med Enbrel ska fortsätta tills remission uppnås, upp till 24 veckor. Kontinuerlig behandling i mer än 24 veckor kan vara lämplig för vissa vuxna patienter (se avsnitt 5.1). Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något resultat efter 12 veckor. Om återupptagen behandling med Enbrel är indicerad, ska samma riktlinjer gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Äldre

Ingen dosjustering behövs. Dosering och administreringssätt är samma som för vuxna 18-64 år.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Enbrel för barn under 2 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Juvenil idiopatisk artrit

Den rekommenderade dosen är 0,4 mg/kg (upp till högst 25 mg per dos), administrerat subkutan två gånger per vecka med ett intervall på 3-4 dagar mellan doserna, eller 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) administrerat en gång per vecka. Utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 4 månader.

Injektionsflaskan på 10 mg kan vara mer lämplig för administrering hos barn med JIA som väger under 25 kg.

Inga kliniska studier har genomförts hos barn i 2 och 3-årsåldern. Begränsad säkerhetsinformation från ett patientregister tyder dock på att säkerhetsprofilen hos barn från 2 och 3-årsåldern liknar den som har setts hos vuxna och barn i 4-årsåldern och äldre, vid subkutan dosering varje vecka med 0,8 mg/kg (se avsnitt 5.1).

Generellt, finns det ingen relevant användning av Enbrel hos barn under 2 år för indikationen juvenil idiopatisk artrit.

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter (från 6 års ålder)

Den rekommenderade dosen är 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka i upp till 24 veckor. Behandlingen ska avbrytas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 12 veckor.

Om återupptagen behandling med Enbrel är indicerad, ska ovanstående riktlinjer för behandlingstid följas. Dosen ska vara 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka

Generellt, finns det ingen relevant användning av Enbrel hos barn under 6 år för indikationen plackpsoriasis.

Administreringssätt

Enbrel administreras som subkutan injektion. Enbrel pulver till injektionsvätska måste beredas i 1 ml vätska före användning (se avsnitt 6.6).

Utförliga instruktioner för beredning och administrering av färdigberedd Enbrel återfinns i bipacksedeln avsnitt 7, "Bruksanvisning". Detaljerade instruktioner gällande doser som tagits av misstag eller som inte har tagits enligt dosschemat, samt missade doser, finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sepsis eller risk för sepsis.

Behandling med Enbrel ska inte initieras hos patienter med aktiva infektioner, inklusive kroniska och lokala infektioner.

4.4 Varningar och försiktighet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras (eller anges) i patientens journal.

Infektioner

Patienten ska bedömas med avseende på infektion innan, under och efter avslutad behandling med Enbrel. I denna bedömning ska hänsyn tas till att medelhalveringstiden för etanercept är ungefär 70 timmar (i ett spann på 7-300 timmar).

Allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion, listerios och Legionella har rapporterats vid behandling med Enbrel (se avsnitt 4.8). Dessa infektioner har varit orsakade av bakterier, mykobakterier, svamp, virus och parasiter (inklusive protozoer). Adekvat behandling har i vissa fall försenats då särskilt svamp- eller andra opportunistiska infektioner ej observerats, vilket lett till fall med dödlig utgång. Risk för opportunistisk infektion (t.ex. exponering för endemiska svampsjukdomar) ska alltid tas i beaktande.

Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med Enbrel bör övervakas noggrant. Administreringen av Enbrel ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion. Enbrels säkerhet och effekt hos patienter med kronisk infektion har inte utvärderats. Man bör vara återhållsam med behandling med Enbrel till patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, till exempel långt gånget eller dåligt skött diabetes.

Tuberkulos

Fall av aktiv tuberkulos inklusive miliär och extra-pulmonell tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlas med Enbrel.

Innan behandling med Enbrel påbörjas ska alla patienter bedömas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos. Bedömningen ska innefatta detaljerad anamnes angående genomgången tuberkulos, eventuell tidigare exposition för tuberkulos samt tidigare och/eller nuvarande immunosuppressiv behandling. Lämpliga tester såsom tuberkulintest och lungröntgen bör genomföras på samtliga patienter (lokala bestämmelser/rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att svaret av dessa undersökningar förs in på patientkortet. Behandlande läkare ska vara medveten om risken för ett falskt negativt tuberkulinsvar hos patienter med en svår sjukdom eller med nedsatt immunförsvar.

Vid aktiv tuberkulos ska inte behandling med Enbrel påbörjas. Om en inaktiv (latent) tuberkulos diagnostiseras ska behandling av den inaktiva tuberkulosen påbörjas enligt gällande lokala riktlinjer innan insättning av Enbrel sker. I denna situation ska risk/nytta effekten av Enbrel-behandlingen noga övervägas.

Alla patienter ska informeras om att uppsöka läkare vid tecken/symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, vikttnedgång, låggradig feber) under och efter behandling med Enbrel.

Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare infekterats med hepatit B-viruset (HBV) och som fått samtidig behandling med TNF-antagonister, inklusive Enbrel, har rapporterats. Det omfattar rapporter om reaktivering av hepatit B hos patienter som var positiva för anti-HBc men negativa för HBsAg. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Enbrel påbörjas. För patienter

som testar positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation av en specialistläkare inom behandling av hepatit B. Försiktighet ska iakttas vid administrering av Enbrel hos patienter som tidigare infekterats med HBV. Dessa patienter ska observeras på tecken och symtom på en aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och flera veckor efter att behandlingen har avslutats. För patienter infekterade med HBV saknas adekvata data för antiviral behandling i kombination med TNF-antagonister. För patienter som utvecklar HBV-infektion, ska behandlingen med Enbrel avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödjande behandling sättas in.

Försämring av hepatit C

Det har förekommit rapporter om en försämring av hepatit C hos patienter som behandlas med Enbrel. Enbrel ska användas med försiktighet till patienter som har en sjukdomshistoria med hepatit C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrering av Enbrel och anakinra har satts i samband med en ökad risk för allvarliga infektioner och neutropeni jämfört med enbart Enbrel. Denna kombination har inte visat någon ökad klinisk nytta. Samtidig användning av Enbrel och anakinra rekommenderas därför ej (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och Enbrel resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner associerade till administrering av Enbrel har rapporterats som vanliga fall. De allergiska reaktionerna har innefattat angioödem och urtikaria. Allvarliga reaktioner har inträffat. Om någon allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion inträffar ska behandlingen med Enbrel avbrytas omedelbart och lämplig behandling inledas.

Gumminålskyddet (förslutning) på sprutan med spädningsvätska innehåller latex (torrt naturgummi) som kan orsaka överkänslighetsreaktioner om det hanteras av, eller om Enbrel administreras till, personer med känd eller möjlig latexallergi.

Immunosuppression

Det finns en möjlighet att TNF-antagonister, inklusive Enbrel, kan påverka patientens försvar mot infektioner och maligniteter, eftersom TNF är en mediator för inflammation och påverkar cellens immunsvär. I en studie med 49 vuxna patienter med reumatoid artrit som behandlades med Enbrel sågs inga tecken på undertryckning av överkänslighet av fördröjd typ, undertryckning av immunoglobulinnivåerna eller ändring av storleken på effektorcellpopulationerna.

Två patienter med juvenil idiopatisk artrit utvecklade varicella infektion och symtom på aseptisk meningit, som blev uppkärlat utan följsjukdomar. Patienter som exponeras kraftigt för varicella virus bör tillfälligt avbryta behandlingen med Enbrel och profylaktisk behandling med Varicella Zoster immunoglobulin bör övervägas.

Säkerheten och effekten av Enbrel hos patienter som är immunosuppressiva har inte utvärderats.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Solida tumörer och hematopoetiska maligniteter (exklusive hudcancer)

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.8).

Fler fall av lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt och uppföljningsperioden av placebopatienter var kortare än för de patienter som behandlas med TNF-antagonister. Efter marknadsföring, har fall av leukemi rapporterats hos patienter som behandlas med TNF-antagonister. Det finns en ökad bakgrundrisk för lymfom och leukemi hos reumatoid artritpatienter med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskbedömning.

Baserat på nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra hematopoetiska eller solida maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist. Man bör vara återhållsam vid övervägandet av behandling med TNF-antagonister hos patienter som har haft maligniteter eller vid övervägandet av fortsatt behandling hos patienter som utvecklar malignitet.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har efter marknadsföring rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlades med TNF-antagonister (påbörjad terapi \leq 18 års ålder), inklusive Enbrel. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en rad olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligen förknippas med immunosuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och ungdomar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Hudcancer

Melanom och icke-melanom hudcancer (NMSC) har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister, inklusive Enbrel. Mycket sällsynta fall av Merkelcellcancer har efter introduktion på marknaden rapporterats hos patienter som har behandlats med Enbrel. Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för alla patienter, särskilt patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Vid sammanslagning av resultat från jämförande kontrollerade studier observerades fler fall av NMSC bland dem som fått Enbrel jämfört med kontrollgruppen, särskilt bland patienter med psoriasis.

Vaccinationer

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med Enbrel. Det finns inga uppgifter om sekundär överföring av infektioner genom levande vaccin hos patienter som behandlas med Enbrel. I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad klinisk studie på vuxna patienter med psoriasisartrit, erhöll 184 patienter också multivalent pneumokockpolysackaridvaccin under 4:e behandlingsveckan. De flesta psoriasisartritpatienterna som erhöll Enbrel i denna studie fick effektiv B-cells immunrespons mot pneumokockpolysackaridvaccin, medan titrarna i aggregaten var moderat lägre och ett fåtal patienter hade två gånger förhöjda titrar jämfört med patienter som inte erhöll Enbrel. Den kliniska betydelsen av detta är okänt.

Bildning av autoantikroppar

Behandling med Enbrel kan ge upphov till bildning av autoantikroppar (se avsnitt 4.8).

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni och mycket sällsynta fall av aplastisk anemi, några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med Enbrel. Försiktighet bör iakttas hos patienter som behandlas med Enbrel och som tidigare haft blod dyskrasier. Alla patienter, föräldrar eller vårdgivare som behandlas eller behandlar patienter med Enbrel bör informeras om att de omedelbart bör söka

medicinsk hjälp ifall patienten utvecklar tecken och symtom som tyder på bloddyskrasi eller infektioner (t.ex. ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar, blekhet). Dessa patienter bör undersökas omedelbart, inklusive fullständig blodstatus; om bloddyskrasi bekräftas, bör behandlingen med Enbrel avbrytas.

Neurologiska störningar

Det har förekommit sällsynta rapporter om demyeliniseringsstörningar i CNS hos patienter som behandlas med Enbrel (se avsnitt 4.8). Dessutom, har det förekommit sällsynta rapporter om perifera demyeliniserande polyneuropatier (inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati). Fastän inga kliniska prövningar med Enbrel har utförts på patienter med multipel skleros, visar kliniska prövningar med andra TNF antagonister på patienter med multipel skleros en ökning av sjukdomens aktivitet. En noggrann risk/nytta värdering, inkluderande en neurologisk bedömning, rekommenderas när Enbrel förskrivs till patienter med tidigare känd eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom eller till patienter som anses löpa ökad risk för att utveckla demyeliniserande sjukdom.

Kombinationsterapi

I en kontrollerad klinisk prövning som pågått under två år på patienter med reumatoid artrit, med kombinationen Enbrel och metotrexat har man inte funnit några oväntade biverkningar, och biverkningsprofilen för Enbrel givet i kombination med metotrexat skilde sig inte från biverkningsprofilerna från studierna av Enbrel och metotrexat separat. Det pågår långtidsstudier för att utvärdera kombinationens säkerhet. Säkerheten för Enbrel vid långtidsanvändning i kombination med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) har inte fastställts.

Vid behandling av psoriasis har inga studier gjorts där Enbrel använts samtidigt som annan systemisk terapi eller ljusterapi.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2), föreligger inget behov av dosjustering till patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Klinisk erfarenhet hos dessa patienter är begränsad.

Hjärtsvikt

Läkare bör iaktta försiktighet vid användning av Enbrel hos patienter som har hjärtsvikt. Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om försämring av hjärtsvikt, både med eller utan identifierbara predisponerande faktorer, hos patienter som tar Enbrel. Det har också kommit sällsynta (< 0,1 %) rapporter om nydebuterad hjärtsvikt, inklusive hjärtsvikt hos patienter utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom. Några av dessa patienter har varit yngre än 50 år. Två stora kliniska studier vilka utvärderade användning av Enbrel vid behandling av hjärtsvikt avslutades i förtid på grund av utebliven effekt. Ej bindande data från en av dessa studier antyder en möjlig tendens till försämring av hjärtsvikt hos patienter behandlade med Enbrel.

Alkoholinducerad hepatit

I en randomiserad placebokontrollerad fas II studie med 48 ineliggande patienter som behandlades med antingen Enbrel eller placebo för måttlig till svår alkoholinducerad hepatit hade Enbrel ingen effekt och dödligheten hos patienter som behandlades med Enbrel var signifikant högre efter 6 månader. Som en konsekvens av detta ska Enbrel ej användas som behandling vid alkoholinducerad hepatit. Läkare bör vidtaga försiktighet vid behandling med Enbrel till patienter med samtidig måttlig till svår alkoholinducerad hepatit.

Wegeners granulomatos

En placebokontrollerad studie där 89 vuxna patienter behandlades med Enbrel i tillägg till standardbehandling (cyklofosamid eller metotrexat och glukokortikosteroider) under i medeltal 25 månader, har inte visat att Enbrel skulle vara en effektiv behandling vid Wegeners granulomatos. Incidensen av icke-kutana maligniteter av olika typ var signifikant högre hos patienter behandlade med Enbrel jämfört med kontrollgruppen. Enbrel rekommenderas inte för behandling av Wegeners granulomatos.

Hypoglykemi hos patienter som behandlas för diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter insättning av Enbrel hos patienter som får läkemedel mot diabetes, vilket föranleder att hos vissa patienter kan en dosminskning av diabetesläkemedel krävas.

Särskilda patientgrupper

Äldre

I fas 3 studier observerades inga generella skillnader i biverkningar, allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner hos patienter 65 år eller äldre med reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit som behandlades med Enbrel jämfört med yngre patienter. Man bör dock iakttaga försiktighet vid behandling av äldre och speciellt vara uppmärksam på förekomsten av infektioner.

Pediatrik population

Vaccinationer

Det rekommenderas att pediatrika patienter, om möjligt, uppdateras med alla vaccinationer i enlighet med gällande riktlinjer för immunisering innan behandling med Enbrel påbörjas (se avsnitt Vaccinationer, ovan).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med anakinra

Vuxna patienter som behandlats med Enbrel och anakinra befanns ha en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med patienter som enbart behandlats med antingen Enbrel eller anakinra (historiska data).

Dessutom visade en dubbel-blind placebokontrollerad studie där vuxna patienter fick metotrexat som basbehandling, att patienter som fick Enbrel och anakinra hade en högre frekvens av allvarliga infektioner (7 %) och neutropeni än patienter som fick Enbrel (se avsnitt 4.4 och 4.8). Kombinationen av Enbrel och anakinra har inte visat någon ökad klinisk nytta och rekommenderas därför inte.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och Enbrel resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med vuxna patienter som erhöll etablerade doser av sulfasalazin, till vilket Enbrel adderades, erhöll patienterna i kombinationsgruppen en statistiskt signifikant minskning i antalet vita blodkroppar jämfört med gruppen som behandlades med bara Enbrel eller sulfasalazin. Den kliniska

betydelsen av detta är okänt. Läkare bör ta detta i beaktande och använda denna kombination med försiktighet.

Samtidig behandling där interaktioner inte observerats

I kliniska prövningar har inga interaktioner observerats när Enbrel administrerats tillsammans med glukokortikoider, salicylater (förutom sulfasalazin), icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAIDs), analgetika eller metotrexat. Se avsnitt 4.4 för råd angående vaccinationer.

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion har observerats i studier med metotrexat, digoxin eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska överväga användning av lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med Enbrel och i tre veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Reproduktionstoxikologiska studier genomförda på råttor och kaniner, har inte visat några tecken på skador på foster eller nyfödda råttor orsakade av etanercept. Effekterna av etanercept på graviditetsutfall har studerats i två observationella kohortstudier. En högre frekvens av allvarliga missbildningar observerades i en observationsstudie som jämför graviditeter som exponerats för etanercept (n=370) under första trimestern, med graviditeter som inte exponerats för etanercept eller andra TNF-antagonister (n=164) (justerat oddskvot 2,4, 95% KI: 1,0-5,5). De former av allvarliga missbildningar överensstämde med de vanligast rapporterade i den allmänna populationen och inget speciellt mönster av missbildningar identifierades. Man såg ingen förändring i graden av spontanabort, dödfödsel, eller mindre missbildningar. I en annan observationell registerstudie som genomfördes i flera länder och som jämförde risken för negativa graviditetsutfall hos kvinnor som exponerats för etanercept under de första 90 dagarna av graviditeten (n=425) med dem som exponerats för icke-biologiska läkemedel (n=3 497) observerades ingen ökad risk för allvarliga missbildningar (rå oddskvot [OR]= 1,22, 95 % KI: 0,79–1,90; justerad OR = 0,96; 95 % KI: 0,58–1,60 efter justering för land, sjukdom hos modern, paritet, moderns ålder och rökning tidigt under graviditeten). Denna studie visade inte heller någon ökad risk för mindre missbildningar, för tidig födsel, dödfödsel eller infektioner under det första levnadsåret hos barn till kvinnor som exponerats för etanercept under graviditeten. Enbrel bör endast användas under graviditeten om det är absolut nödvändigt.

Etanercept passerar placenta och har påvisats i serum hos spädbarn vars mamma behandlats med Enbrel under graviditeten. Den kliniska betydelsen av detta är okänd, men dessa spädbarn kan ha ökad infektionsrisk. Administrering av levande vaccin till spädbarn inom 16 veckor efter moderns sista dos Enbrel rekommenderas generellt inte.

Amning

Hos digivande råttor efter subkutan administrering av etanercept, påvisades att etanercept utsöndrades i mjölken och återfanns i serum hos de diande ungarna. Begränsad information från publicerad litteratur visar att etanercept har detekterats i låga halter i bröstmjolk. Etanercept kan övervägas för användning under amning efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Den systemiska exponeringen hos barn som ammas förväntas vara låg eftersom etanercept till största del bryts ner i magtarmkanalen, men det finns bara begränsade data tillgängliga om systemisk exponering hos barn som ammas. Administrering av levande vacciner (t.ex. BCG) till barn som ammas där modern får etanercept kan därför övervägas 16 veckor efter avslutad amning (eller tidigare om barnets serumnivåer av etanercept inte är detekterbara).

Fertilitet

Prekliniska data avseende peri-och postnatal toxicitet av etanercept och dess påverkan på fertilitet och generell reproduktionsförmåga saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enbrel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är reaktioner på injektionsstället (såsom smärta, svullnad klåda, rodnad, blödning på injektionsstället), infektioner (såsom övre luftvägsinfektioner, bronkit, cystit, hudinfektioner), huvudvärk, allergiska reaktioner, bildning av autoantikroppar, klåda och feber.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för Enbrel. TNF-antagonister som Enbrel påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens immunförsvar mot infektion och cancer. Allvarliga infektioner påverkar färre än 1 av 100 patienter som behandlas med Enbrel. Dödliga och livshotande infektioner samt sepsis har förekommit i rapporter. Olika slags maligniteter har också rapporterats vid användningen av Enbrel inklusive bröstcancer, cancer i lunga, hud och lymfkörtlar (lymfom).

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har även rapporterats. Dessa innefattar sällsynta rapporter av pancytopeni och mycket sällsynta rapporter av aplastisk anemi. Central och perifer demyelinisering har förekommit i både sällsynta och mycket sällsynta fall vid användning av Enbrel. Det har förekommit sällsynta rapporter av lupus, lupusliknande syndrom och vaskulit.

Lista över biverkningar i tabell

Följande lista med biverkningar baseras på erfarenhet från kliniska prövningar och rapportering efter marknadsföring.

Inom organsystemklasserna, listas biverkningar under frekvensrubriker (antal patienter som förväntas att uppleva biverkningen), enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion (inklusive övre luftvägsinfektio n, bronkit, cystit, hudinfektion)*		Allvarliga infektioner (inklusive pneumoni, cellulit, bakteriell artrit, sepsis och infektioner orsakade av parasiter)*	Tuberkulos, opportunistisk infektion (inklusive invasiv svampinfektion, protozo, bakteriell, atypisk mykobakteriell infektion, virusinfektion och Legionella)*		Hepatit B- reaktivering, listeria
Neoplasier, benigna, maligna och			Hudcancer som inte är melanom* (se avsnitt 4.4)	Malignt melanom (se avsnitt 4.4), lymfom, leukemi		Merkelcellcancer (se avsnitt 4.4), Kaposi sarkom

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
ospecificerade (samt cystor och polyper)						
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hematofag histiocytos (makrofågaktiver ingssyndrom)*
Immunsystem et		Allergiska reaktioner (se Hud och subkutan vävnad), bildning av autoantikr oppar*	Vaskulit (inklusive vaskulit positiv för antineutrofila cytoplasmatiska antikroppar)	Allvarliga allergiska/anafylaktis ka reaktioner (inklusive angioödem, bronkospasm), sarkoidos		Försämring av symtomen vid dermatomyosit
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			Demyeliniserande CNS-påverkan som kan tyda på multipel skleros eller lokala demyeliniserande tillstånd så som optikusneurit och transversell myelit (se avsnitt 4.4), perifer demyelinisering inklusive Guillain- Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati (se avsnitt 4.4), krampanfall		
Ögon			Uveit, sklerit			
Hjärtat			Förvärrad kronisk hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)	Nydebuterad hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)		
Andningsväga r, bröstkorg och mediastinum				Interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros)*		
Magtarmkanal en			Inflammatorisk tarmsjukdom			
Lever och gallvägar			Förhöjda lever- enzymvärden*	Autoimmun hepatit*		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hudutslag	Angioödem, psoriasis (inklusive nydebuterad eller försämrad och pustulös, huvudsakligen lokaliserad i handflator och på fotsulor), urticaria, psoriasisliknande hudutslag	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vaskulit (inkluderande överkänslighetsvask ulit), erythema multiforme, lichenoida reaktioner	Toxisk epidermal nekrolys	

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Muskuloskelet ala systemet och bindväv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-liknande syndrom		
Njurar och urinvägar						Glomerulonefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället	Reaktioner på injektionsstället (inklusive blödning, blåmärken, erytem, klåda, smärta, svullnad)*	Pyrexia				

*se Beskrivning av utvalda biverkningar, nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

129 nya maligniteter av olika slag observerades hos 4 114 patienter med reumatoid artrit och som i kliniska studier behandlats med Enbrel i ungefär 6 år, inklusive 231 patienter som behandlats med Enbrel i kombination med metotrexat i den 2-åriga jämförande kontrollerade studien. Den observerade frekvensen och incidensen i dessa kliniska studier motsvarade den förväntade för den undersökta populationen. Totalt två maligniteter rapporterades i kliniska studier som varade i ungefär 2 år och som omfattade 240 patienter med psoriasisartrit som behandlades med Enbrel. I kliniska studier som varade i mer än två år inkluderande 351 patienter med ankyloserande spondylit, rapporterades 6 maligniteter hos patienter som behandlats med Enbrel. I dubbelblinda och öppna studier på 2 711 patienter med plackpsoriasis som behandlades med Enbrel i upp till 2,5 år rapporterades 30 maligniteter och 43 fall av icke-melanom hudcancer.

Totalt 18 lymfom rapporterades hos 7 416 patienter med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller psoriasis som i kliniska studier behandlats med Enbrel.

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.4).

Reaktioner på injektionsstället

Jämfört med placebo hade patienterna med reumatiska sjukdomar som fick Enbrel en signifikant högre incidens av reaktioner på injektionsstället (36 % mot 9 %). Reaktioner på injektionsstället uppträdde vanligen under den första månaden. Den genomsnittliga durationen för reaktionerna var cirka 3 till 5 dagar. De flesta av reaktionerna på injektionsstället behandlades inte i patientgruppen som fick Enbrel, och vid eventuell behandling fick patienterna oftast lokalbehandling av typen kortisonkräm, eller perorala antihistaminer. Några patienter utvecklade dessutom recidiverande reaktioner på injektionsstället, som utmärktes av en hudreaktion på det senaste injektionsstället tillsammans med samtidiga reaktioner på tidigare injektionsställen. Dessa reaktioner var vanligtvis övergående och återkom inte efter behandling.

I kontrollerade studier på patienter med plackpsoriasis utvecklade cirka 13,6 % av patienterna, som behandlats med Enbrel, reaktioner på injektionsstället under de första 12 veckorna av behandlingen jämfört med 3,4 % av patienterna, som behandlats med placebo.

Allvarliga infektioner

I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av antalet allvarliga infektioner (med dödlig utgång, livshotande infektioner eller där det krävdes sjukhusvistelse eller intravenös antibiotika).

Allvarliga infektioner observerades hos 6,3 % av patienterna med reumatoid artrit som behandlats med Enbrel i upp till 48 månader. Dessa inkluderade abscess (på olika ställen), bakteriemi, bronkit, bursit, cellulit, kolecystit, diarré, divertikulit, endokardit (misstänkt), gastroenterit, hepatit B, herpes zoster, bensår, muninfektion, osteomyelit, otit, peritonit, lunginflammation, pyelonefrit, sepsis, septisk artrit, sinusit, hudinfektion, hudsår, urinvägsinfektion, vaskulit och sårinfektion. I den 2-åriga jämförande kontrollerade studien där patienter behandlades med antingen enbart Enbrel, enbart metotrexat eller med Enbrel i kombination med metotrexat, var frekvensen av allvarliga infektioner lika i de behandlade grupperna. Det kan emellertid inte uteslutas att kombinationen Enbrel och metotrexat kan medföra en ökning i incidensen av infektioner.

Inga skillnader i frekvensen av infektioner sågs i kontrollerade studier bland patienter med plackpsoriasis som behandlats med Enbrel i upp till 24 veckor jämfört med de som fått placebo. Allvarliga infektioner hos Enbrel-behandlade patienter inkluderade cellulit, gastroenterit, pneumoni, kolecystit, osteomyelit, gastrit, appendicit, streptokock-utlöst fasciit, myosit, septisk chock, divertikulit och abscess. I den tidigare nämnda dubbelblinda och öppna studien på patienter med plackpsoriasis rapporterade en patient en allvarlig infektion (pneumoni).

Allvarliga och dödliga infektioner har rapporterats under behandling med Enbrel; rapporterade patogener innefattar bakterier, mykobakterier (inklusive tuberkulos), virus och svamp. Några har inträffat inom ett par veckor efter påbörjad behandling med Enbrel hos patienter, som utöver reumatoid artrit har andra bakomliggande tillstånd (t ex diabetes, hjärtsvikt, tidigare kända aktiva eller kroniska infektioner) (se avsnitt 4.4). Enbrel kan öka dödligheten bland patienter med pågående sepsis.

I samband med Enbrelbehandling har opportunistiska infektioner, inklusive svamp-, parasit- (inklusive protozo), viral infektion (inklusive herpes zoster), bakterieinfektion (inklusive *Listeria* och *Legionella*), och atypiska mykobakterieinfektioner rapporterats. I en sammanslagning av ett antal kliniska studier var den totala incidensen av opportunistiska infektioner 0,09 % för de 15 402 patienterna som fick Enbrel. Justerat var denna fördelning 0,06 fall per 100 patientår.

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning visar att ungefär hälften av alla rapporterade fall av opportunistiska infektioner över hela världen var svampinfektioner. De vanligast rapporterade invasiva svampinfektionerna inkluderar *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* och *Histoplasma*. Bland de patienter som utvecklade opportunistiska infektioner orsakades mer än hälften av dödsfallen av en invasiv svampinfektion. I majoriteten av rapporterna med dödlig utgång hade patienterna pneumoni, orsakad av *Pneumocystis*, ospecifik systemisk svampinfektion eller aspergillosis (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Serumprover från vuxna patienter undersöktes vid flera tidpunkter med avseende på autoantikroppar. Bland de patienter med reumatoid artrit som undersöktes med avseende på antinukleära antikroppar (ANA) var andelen som utvecklade nya positiva ANA ($\geq 1:40$) högre hos de som behandlades med Enbrel (11 %) än hos de som fick placebo (5 %). Andelen patienter som utvecklade nya positiva antikroppar mot dubbelsträngat DNA var också högre, mätt med radioimmunundersökning (15 % hos patienter som fick Enbrel jämfört med 4 % i placebogrupper), och vid mätning med *Crithidia luciliae* (3 % hos patienter som fick Enbrel mot ingen i placebogrupper). Andelen patienter behandlade med Enbrel som utvecklade antikroppar mot antikardiolipin var på motsvarande sätt högre än i placebogrupper. Effekten av långtidsbehandling med Enbrel avseende utveckling av autoimmuna sjukdomar är ej känd.

Det har förekommit sällsynta rapporter om patienter, inklusive patienter med reumatoid faktor positiv RA som har utvecklat andra autoantikroppar i relation med ett lupusliknande syndrom eller utslag överensstämmande med subakut kutan lupus eller lupus discoides genom klinisk diagnos eller biopsi.

Pancytopeni och aplastisk anemi

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om pancytopeni och aplastisk anemi, varav vissa med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,06 % (frekvensen "sällsynta"). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom 0,47 % (frekvensen "mindre vanliga"). Det har förekommit spontanrapporter om interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros) där vissa har haft dödlig utgång.

Samtidig behandling med anakinra

I studier där vuxna patienter fick samtidig behandling med Enbrel och anakinra, sågs en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med enbart Enbrel. 2 % av patienterna (3 av 139) utvecklade neutropeni (neutrofiler < 1 000/mm³). Under neutropenin utvecklade en patient cellulit som läktes efter sjukhusvistelse (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Förhöjda leverenzymvärden

Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,54 % (frekvensen "mindre vanliga"). Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden 4,18 % (frekvensen "vanliga").

Autoimmun hepatit

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,02 % (frekvensen "mycket sällsynta"). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit 0,24 % (frekvensen "mindre vanliga").

Pediatrisk population

Biverkningar hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generellt var biverkningarna hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit med avseende på frekvens och typ liknande de som har setts hos vuxna patienter. Skillnader från vuxna och andra speciella överväganden diskuteras i följande stycken.

De infektioner som observerats i kliniska prövningar på patienter i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit var generellt lindriga till måttliga och överensstämde med de som vanligen ses hos barn i öppenvården. Allvarliga biverkningar som rapporterades inkluderade varicella med tecken och symtom på aseptisk meningit, som tillfrisknade utan följsjukdomar (se också avsnitt 4.4), blindtarmsinflammation, gastroenterit, depression/personlighetsförändring, kutana sår, esofagit/gastrit, septisk chock (streptokocker grupp A), diabetes mellitus typ I och mjukdels- och postoperativ sårinfektion.

I en studie på barn i åldrarna 4 till 17 år med juvenil idiopatisk artrit utvecklade 43 av 69 barn (62 %) en infektion under den 3 månader långa behandlingen med Enbrel (öppen, okontrollerad del av studien), frekvensen och allvarlighetsgraden av infektioner var likartade för 58 patienter som slutförde 12 månader förlängd öppen terapi. Art och omfattning av andra biverkningar hos patienter med juvenil idiopatisk artrit liknade de som har setts i försök med Enbrel hos vuxna patienter med reumatoid artrit och majoriteten var lindriga. Ett flertal biverkningar rapporterades oftare hos de 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fick Enbrel under 3 månader jämfört med de 349 vuxna patienter med reumatoid artrit. Dessa inkluderade huvudvärk (19 % av patienterna, 1,7 fall per patient och år), illamående (9 %, 1,0 fall per patient och år), buksmärter (19 %, 0,74 fall per patient och år) och kräkningar (13 %, 0,74 fall per patient och år).

I kliniska studier på juvenil idiopatisk artrit har det förekommit 4 rapporter gällande makrofagaktiveringssyndrom.

Biverkningar hos pediatrika patienter med plackpsoriasis

I en 48-veckors studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med plackpsoriasis var de rapporterade biverkningarna liknande de som setts i tidigare studier på vuxna med plackpsoriasis.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga dosbegränsande toxiciteter observerades vid kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit. Den högsta prövade dosen har varit en inledande intravenös dos om 32 mg/m² följt av subkutana doser om 16 mg/m² två gånger per vecka. En patient med reumatoid artrit gav sig själv av misstag 62 mg Enbrel subkutant två gånger dagligen i 3 veckor, utan att uppleva biverkningar. Det finns ingen känd antidot mot Enbrel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunosuppressiva medel, TNF- α -hämmare, ATC-kod: L04AB01

Tumour necrosis factor (TNF) är ett dominerande cytokin i den inflammatoriska processen vid reumatoid artrit. Förhöjda halter av TNF återfinns även i synovialvätskan och psoriatiska plack hos patienter med psoriasisartrit och i serum och synovialvävnad hos patienter med ankyloserande spondylit. Vid plackpsoriasis leder infiltration av inflammatoriska celler inkluderande T-celler till ökade TNF nivåer i de psoriatiska lesionerna jämfört med nivåerna i icke angripen hud. Etanercept är en kompetitiv hämmare av TNF som binder till cellväggen, och därigenom hämmar den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin är proinflammatoriska cytokiner som binder till två olika receptorer på cellytan: receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p55 (55-kilodalton) respektive receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p75 (75-kilodalton). Båda dessa TNF-receptorer föreligger naturligt både membranbundna och fria. Fria TNF-receptorer tros reglera den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin föreligger främst som homotrimerer, och deras biologiska aktivitet sammanhänger med tvärbinding mellan TNF-receptorer på cellytan. Dimera lösliga receptorer som etanercept har högre affinitet för TNF än monomera receptorer, och är avsevärt mer effektiva som konkurrerande hämmare för bindning av TNF vid cellväggsreceptorerna. Dessutom får substansen en längre halveringstid i serum genom användning av en Fc-region i immunoglobulin som fusionselement vid uppbyggnaden av den dimera receptorn.

Verkningsmekanism

En stor del av patologin i lederna vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit och hudpatologin vid plackpsoriasis orsakas av proinflammatoriska molekyler som hänger samman i ett nätverk som styrs av TNF. Verkningsmekanismen hos etanercept tros vara att den konkurrerar med TNF-bindningen till cellytans TNF-receptorer, så att cellens TNF-styrda respons stoppas när TNF blir biologiskt inaktivt. Etanercept kan också påverka biologiska svar som styrs av andra molekyler nedströms (t ex cytokiner, adhesionsmolekyler, proteinaser) vilka induceras eller regleras av TNF.

Klinisk effekt och säkerhet

I detta avsnitt presenteras data från fyra randomiserade kontrollerade studier på vuxna med reumatoid artrit, en studie på vuxna med psoriasisartrit, en studie på vuxna med ankyloserande spondylit, två studier på vuxna med icke-radiografisk axial spondylartrit, fyra studier på vuxna med plackpsoriasis, tre studier på juvenil idiopatisk artrit och en studie på pediatrika patienter med plackpsoriasis.

Vuxna med reumatoid artrit

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. I denna undersökning ingick 234 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett och högst fyra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD-medel). Doser på 10 mg eller 25 mg Enbrel eller placebo gavs subkutant två gånger per vecka under 6 månader i följd. Resultaten från denna kontrollerade studie uttrycktes i procent förbättring av reumatoid artrit, beräknat utifrån de responskriterier som fastställts av American College of Rheumatology (ACR).

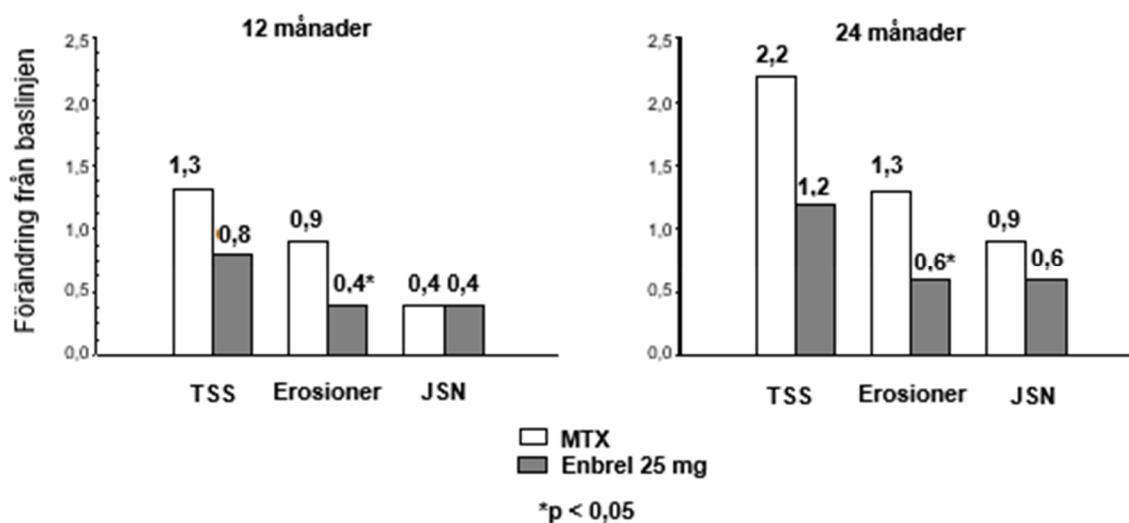
ACR svar på 20 och 50 var efter 3 och 6 månader högre hos patienter som behandlats med Enbrel än hos patienter som behandlats med placebo (ACR 20: Enbrel 62 % och 59 %, placebo 23 % och 11 % vid 3 respektive 6 månader; ACR 50: Enbrel 41 % och 40 %, placebo 8 % och 5 % vid 3 respektive 6 månader; $p < 0,01$ Enbrel mot placebo vid alla tidpunkter för både ACR 20 och ACR 50 svar). Omkring 15 % av de patienter som fick Enbrel uppnådde ett ACR-svar på 70 vid månad 3 och månad 6, jämfört med mindre än 5 % av dem som fick placebo. Hos de patienter som fick Enbrel uppträdde det kliniska svaret normalt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling, och sågs nästan genomgående efter 3 månader. Man såg ett dos-effekt samband, där effekten av 10 mg låg mellan placebo och 25 mg. Enbrel var signifikant bättre än placebo enligt alla ACR-kriterierna, liksom i fråga om andra symtom på RA-aktivitet som inte ingår i ACR-kriterierna, exempelvis morgonstelhet. Under undersökningens gång fick patienterna fylla i en Health Assessment Questionnaire (HAQ) var tredje månad, med frågor om rörelsehinder, vitalitet, psykisk hälsa, allmänt hälsotillstånd och artritrelaterade symtom. På alla underområden som täcktes av HAQ förbättrades tillståndet hos de patienter som behandlades med Enbrel i förhållande till kontrollpatienterna vid 3 och 6 månader.

Inom en månad efter avslutad behandling med Enbrel återkom i allmänhet symtom på artrit. Baserat på resultat från en öppen studie, gav återupptagen behandling med Enbrel (efter behandlingsuppehåll i upp till 24 månader) samma svar som hos patienter som behandlats med Enbrel utan uppehåll. Bestående svar har setts i upp till 10 år i öppna studier med förlängd behandling, när patienter erhållit Enbrel utan uppehåll.

Effekten av Enbrel jämfördes med metotrexat i en randomiserad, jämförande kontrollerad studie med blindad röntgenutvärdering som primär endpoint för 632 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit (< 3 års sjukdom) som aldrig hade behandlats med metotrexat. Doser på 10 mg eller 25 mg Enbrel administrerades subkutant två gånger i veckan i upp till 24 månader. Metotrexatdoserna trappades upp från 7,5 mg/vecka till maximum på 20 mg/vecka under studiens 8 första veckor och fortsatte upp till 24 månader. Kliniska förbättringar, inklusive insättande av effekt inom 2 veckor, med Enbrel 25 mg liknade de som man hade sett i de tidigare studierna och de kvarstod i upp till 24 månader. Vid utgångsvärdet, hade patienterna en måttlig rörelseoförmåga, med ett medelvärde på HAQ-skalan på 1,4 till 1,5. Behandling med Enbrel 25 mg resulterade i tydliga förbättringar vid 12 månader, med ungefär 44 % av patienterna som uppnådde normalt HAQ resultat (mindre än 0,5). Denna fördel kvarstod i år 2 av studien.

I denna studie, bedömdes leddestruktionen röntgenologiskt och uttrycktes som förändring i Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, antal erosioner (the erosion score) och minskning av ledspalt (Joint Space Narrowing score, JSN). Röntgen av händer/vrister och fötter avlästes vid utgångsvärdet och 6, 12 och 24 månader. 10 mg Enbrel hade genomgående mindre effekt på leddestruktionen än dosen på 25 mg. Enbrel 25 mg var signifikant bättre än metotrexat i antal erosioner (erosion scores) vid både 12 och 24 månader. Skillnaderna i TSS och JSN mellan metotrexat och Enbrel 25 mg var inte statistiskt signifikanta. Resultaten visas i nedanstående graf.

Röntgenologiskt förlopp: Enbrel jämfört med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på <3 år



I en annan jämförande kontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie, jämfördes klinisk effekt, säkerhet och röntgenologiskt förlopp hos RA patienter behandlade med Enbrel ensamt (25 mg två gånger i veckan), enbart metotrexat (7,5 till 20 mg per vecka, mediandos 20 mg) eller en kombination av Enbrel och metotrexat. Behandlingarna påbörjades samtidigt och jämfördes hos 682 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit med en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 års (median 5 år) duration där svaret på minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD) förutom metotrexat varit otillräckligt.

Patienter i gruppen som behandlats med Enbrel i kombination med metotrexat hade signifikant högre svar avseende ACR 20, ACR 50 och ACR 70 samt förbättrade DAS- och HAQ-värden vid både 24 och 52 veckor än patienter i grupperna som enbart fått ett läkemedel (resultaten visas i tabellen nedan). Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen Enbrel och metotrexat jämfört med Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi.

Resultat av klinisk effekt vid 12 månader: jämförelse mellan Enbrel, metotrexat och Enbrel i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år

Endpoint Tidpunkt	Metotrexat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexat (n = 231)
ACR respons^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % †,ϕ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % †,ϕ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % †,ϕ
DAS			
Utgångsvärde ^b	5,5	5,7	5,5
Värde vecka 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
Remission ^c	14 %	18 %	37 % †,ϕ
HAQ			
Utgångsvärde	1,7	1,7	1,8
Vecka 52	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

a: Patienter som inte fullföljde studien i 12 månader ansågs som icke-responders

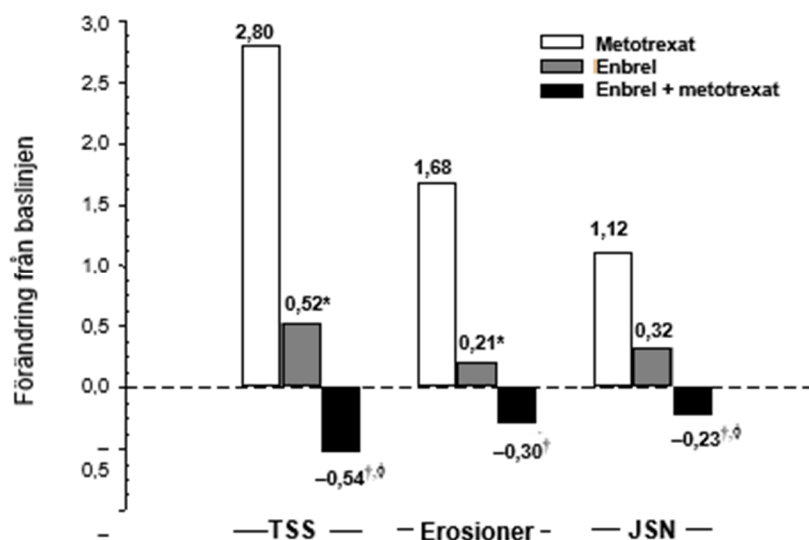
b: Resultaten för DAS är medelvärden,

c: Remission definieras som DAS <1.6

Parvis jämförelse p-värde: † = p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel + metotrexat mot metotrexat and ϕ = p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel + metotrexat mot Enbrel

Röntgenologiskt förlopp vid 12 månader var signifikant lägre i Enbrel-gruppen än i metotrexat-gruppen, medan kombinationen var signifikant bättre än någon av monoterapierna på att förlångsamma röntgenologiskt förlopp (se figuren nedan).

Röntgenologiskt förlopp: jämförelse mellan Enbrel, metotrexat och Enbrel i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år (12 månaders resultat)



Parvis jämförelse p-värde: *=p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel mot metotrexat, † = p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel+metotrexat mot metotrexat och ϕ = p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel+metotrexat mot Enbrel

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen Enbrel och metotrexat

jämfört med Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi. På liknande, sätt noterades också signifikanta fördelar med Enbrel givet som monoterapi jämfört med behandling av enbart metotrexat efter 24 månader.

I en analys där alla patienter som föll bort ur studien av olika anledningar ansågs ha sett någon försämring, var procentandelen patienter som inte hade försämrats (förändring av TSS $\leq 0,5$) efter 24 månader högre i grupperna Enbrel kombinerat med metotrexat jämfört med grupperna som behandlades med antingen enbart Enbrel eller enbart metotrexat (62 %, 50 % respektive 36 %, $p < 0,05$). Skillnaden mellan Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi var också signifikant ($p < 0,05$). Hos patienter som fullföljde behandlingen i 24 månader var frekvensen för icke-progression 78 %, 70 % respektive 61 %.

Säkerheten och effekten av 50 mg Enbrel (två injektioner à 25 mg givet subkutant) administrerat en gång per vecka utvärderades i en dubbel-blind placebokontrollerad studie inkluderande 420 patienter med aktiv RA. I denna studie erhöll 53 patienter placebo, 214 patienter erhöll 50 mg Enbrel en gång per vecka och 153 patienter erhöll 25 mg Enbrel två gånger per vecka. För de två behandlingsregimerna med Enbrel var säkerhets- och effektprofilerna jämförbara vid vecka 8 (effekt på RA-symtom). Efter 16 veckors behandling påvisades däremot ej jämförbarhet (non-inferiority) mellan de två behandlingsregimerna.

Vuxna med psoriasisartrit

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterna var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv psoriasisartrit (≥ 3 svullna leder och ≥ 3 ömma leder) i minst en av följande former: (1) distalt interfalangealt (DIP) engagemang; (2) polyartikulär artrit (frånvaro av reumatoida knölar och närvaro av psoriasis); (3) arthrites mutilans; (4) asymmetrisk psoriasisartrit; eller (5) spondylitliknande ankylos. Patienterna hade också psoriasisplack som var ≥ 2 cm i diameter. Patienterna hade tidigare behandlats med NSAID (86 %), DMARD (80 %) och kortikosteroider (24 %). Patienter som behandlades med metotrexat (stabil i ≥ 2 månader) kunde fortsätta med en stabil dos av ≤ 25 mg metotrexat/vecka. Doser om 25 mg Enbrel (baserat på dositeringsstudier på patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader. I slutet av den dubbelblinda studien erbjöds patienterna att fortsätta i en förlängd öppen långtidsstudie i upp till 2 år.

Det kliniska svaret uttrycktes som den procentuella andelen av patienterna som uppnår ACR-svar 20, 50 och 70 och procentandelar med förbättring av Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC). Resultaten är summerade i tabellen nedan.

Respons för patienter med psoriasisartrit i en placebokontrollerad prövning

	Procent av patienterna	
	Placebo	Enbrel ^a
Psoriasisartritsvar	n = 104	n = 101
ACR 20		
3 månader	15	59 ^b
6 månader	13	50 ^b
ACR 50		
3 månader	4	38 ^b
6 månader	4	37 ^b
ACR 70		
3 månader	0	11 ^b
6 månader	1	9 ^c
PsARC		

Respons för patienter med psoriasisartrit i en placebokontrollerad prövning

	Procent av patienterna	
	Placebo	Enbrel ^a
Psoriasisartritsvar	n = 104	n = 101
3 månader	31	72 ^b
6 månader	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel subkutant två gånger i veckan

b: p<0,001, Enbrel vs placebo

c: p<0,01, Enbrel vs placebo

Bland patienter med psoriasisartrit som fick Enbrel, var det kliniska svaret tydligt vid det första återbesöket (efter 4 veckor) och det bibehölls under 6 månaders behandling. Enbrel var signifikant bättre än placebo i alla mätningar av sjukdomsaktivitet (p<0,001), och svaren var likadana med eller utan samtidig metotrexatterapi. Livskvalitet för patienterna med psoriasisartrit utvärderades vid varje tillfälle enligt HAQs invaliditetsskala. Utvärderingen enligt invaliditetsskalan hade signifikant förbättrats vid varje tillfälle för patienterna med psoriasisartrit som behandlades med Enbrel, jämfört med placebo (p<0,001).

Radiologiska förändringar bedömdes i psoriasisartritstudien. Röntgenbilder av händer och vristar utfördes vid ingång i studien och vid 6, 12 och 24 månader. Modifierad TSS vid 12 månader finns presenterat i tabellen nedan. I en analys där alla patienter som lämnat studien beaktades som om att de progredierat i sin leddestruktion, var andelen patienter utan progression vid 12 månader (TSS-förändring ≤ 0,5) större i Enbrel gruppen jämfört med placebo (73 % vs 47 %, respektive p ≤ 0,001). Enbrels effekt på radiologisk progression bibehölls hos patienter som fortsatte behandlingen under studiens andra år. Fördröjningen av perifer leddestruktion observerades hos patienter med symmetrisk polyartikulär ledpåverkan.

Genomsnittlig (SE) årlig förändring från studiestart av Total Sharp Score

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

SE = standardfel

a = p-värde = 0,0001

Behandling av Enbrel förbättrade fysisk funktion i den dubbelblinda delen av studien, vilket bibehölls under förlängningen av studien i upp till 2 år.

I subgrupperna ankyloserande spondylit-liknande symtom och i gruppen patienter med mutilerande psoriasisartrit artropati var antalet patienter ej tillräckligt stort för att utvärdera effekten av Enbrel.

Ingen studie är gjord på patienter med psoriasisartrit som behandlats med 50 mg administrerat en gång per vecka. Belägg för effekt vid administrering en gång per vecka för denna patientgrupp baseras på data från en studie gjord på patienter med ankyloserande spondylit.

Vuxna med ankyloserande spondylit

Effekten av Enbrel hos patienter med ankyloserande spondylit utvärderades i 3 randomiserande dubbelblinda studier som jämförde 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka med placebo. Totalt 401 patienter undersöktes, varav 203 behandlades med Enbrel. Den största av dessa studier (n=277) inkluderade patienter som var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv ankyloserande spondylit definierad som resultat ≥ 30 på visuell analog skala (VAS) med avseende på genomsnittlig duration och intensitet av morgonstelhet plus VAS-resultat på ≥ 30 för minst 2 av följande 3 parametrar: patientens egen bedömning av sin totala situation, VAS-medelvärden för nattlig ryggsmärta och total ryggsmärta; i genomsnitt 10 frågor på Bath Ankyloserande Spondylit Funktions Index (BASFI). Patienter som fick DMARD, NSAID eller kortikosteroider fick fortsätta med dessa i

stabila doser. Patienter med fullständigt sammanväxt pelvospondylit var inte inkluderade i studien. Doser på 25 mg Enbrel (baserat på dossökande studier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader till 138 patienter.

Den primära effektparametern (ASAS 20) innebar $\geq 20\%$ förbättring i minst 3 av de 4 responskriterierna för utvärdering av ankyloserande spondylit (ASAS) (patientens egen bedömning av sin totala situation, ryggsmärta, BASFI och inflammation) och ingen försämring i de övriga kriterierna. ASAS 50 och 70 respons innebar en 50 %-ig respektive 70 %-ig förbättring i samma responskriterier.

Jämfört med placebo, resulterade behandling med Enbrel i signifikanta förbättringar i ASAS 20, ASAS 50 och ASAS 70 så tidigt som 2 veckor efter det att behandlingen inletts.

Respons för patienter med ankyloserande spondylit i en placebokontrollerad prövning		
	Procent av patienterna	
Ankyloserande Spondylit Respons	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 veckor	22	46 ^a
3 månader	27	60 ^a
6 månader	23	58 ^a
ASAS 50		
2 veckor	7	24 ^a
3 månader	13	45 ^a
6 månader	10	42 ^a
ASAS 70 :		
2 veckor	2	12 ^b
3 månader	7	29 ^b
6 månader	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo		
b: $p = 0,002$, Enbrel vs. placebo		

Bland patienter med ankyloserande spondylit som fått Enbrel, var det kliniska svaret märkbart vid det första besöket (2 veckor) och bibehölls under 6 månaders behandling. Svaret var likartat hos patienter med eller utan annan samtidig behandling vid baseline.

Likartade resultat erhöles i de 2 mindre studierna på ankyloserande spondylit.

I en fjärde studie, en dubbelblind placebokontrollerad studie på 356 patienter med aktiv ankyloserande spondylit, studerades säkerhet och effekt av 50 mg Enbrel (två subkutana injektioner á 25 mg) administrerat en gång per vecka jämfört med 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka. Säkerhets- och effektprofilen för 50 mg givet en gång per vecka och 25 mg givet två gånger per vecka blev likartade.

Vuxna patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit

Studie 1

Enbrels effekt hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-AxSpa) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 12-veckorsstudie. I studien utvärderades 215 vuxna patienter (modifierad intent-to-treat-population) med aktiv nr-AxSpa (18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde ASAS-klassificeringskriterierna för axial spondylartrit, men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller att de uppvisade intolerans mot två eller flera NSAID-läkemedel. Under den dubbelblinda perioden fick patienterna 50 mg Enbrel en gång per vecka eller placebo i 12 veckor. Det

primära effektmåttet (ASAS 40) var 40 % förbättring i minst tre av fyra ASAS-domäner och avsaknad av försämring i den sista domänen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period då alla patienter fick 50 mg Enbrel en gång per vecka i upp till ytterligare 92 veckor. MR av sakroiliakaleden och ryggraden gjordes för att utvärdera inflammationen vid baseline och vid vecka 12 och 104.

Jämfört med placebo resulterade behandlingen med Enbrel i statistiskt signifikant förbättring i ASAS 40, ASAS 20 och ASAS 5/6. En signifikant förbättring observerades även för partiell remission enligt ASAS och BASDAI 50. Resultaten vid vecka 12 visas i tabellen nedan.

Effekt i placebokontrollerad nr-AxSpa-studie: Andel patienter i procent som uppnår effektmått

Dubbelblinda kliniska svar vid vecka 12	Placebo N=106 till 109*	Enbrel N=103 till 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS partiell remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Vissa patienter tillhandahöll inte fullständiga data för alla effektmått

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ respektive c: $< 0,05$ mellan Enbrel och placebo

Vid vecka 12 förekom en statistiskt signifikant förbättring i SPARCC-poängen (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) för sakroiliakaleden (SI) mätt med MR för patienter som fick Enbrel. Justerad genomsnittlig förändring från baseline var 3,8 för patienter som behandlades med Enbrel (n=95) jämfört med 0,8 för patienter som behandlades med placebo (n=105) ($p < 0,001$). Vid vecka 104, var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i SPARCC poäng mätt på MRI för alla Enbrel-behandlade patienter 4,64 för SI (n = 153) och 1,40 ryggraden (n = 154).

Enbrel visade en större statistiskt signifikant förbättring mellan baseline och vecka 12 jämfört med placebo i de flesta utvärderingar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion, bland annat BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score och SF-36 Physical Component Score.

De kliniska svaren hos nr-AxSpa-patienter som fick Enbrel var tydliga vid första besöket (2 veckor) och fortsatte att vara det under 2 års behandling. Förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bibehölls också under 2 års behandling. 2-årsdata visade inga nya säkerhetsfynd. Vid vecka 104 hade 8 patienter progredierat till Grad 2 bilateralt på ryggröntgen enligt de modifierade New York kriterierna, ett tecken på axial spondylartrit.

Studie 2

I denna öppna multicenterstudie i fas 4 med 3 studieperioder utvärderades utsättning av och upprepad behandling med Enbrel hos patienter med aktiv nr-AxSpa som fick ett adekvat behandlingssvar (inaktiv sjukdom, definierat som poäng för C-reaktivt protein (CRP) för sjukdomsaktivitet vid ankyloserande spondylit [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)] på under 1,3) efter 24 veckors behandling.

209 vuxna patienter med aktiv nr-AxSpa (ålder 18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde klassificeringskriterierna för ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) för axial spondylartrit (men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS), som hade positiva MR-fynd (aktiv inflammation på MR som gav stark misstanke om sakroiliit i samband med SpA) och/eller positivt hsCRP (definierat som högkänsligt C-reaktivt protein [hsCRP] > 3 mg/l), och aktiva symtom definierade som ASDAS-CRP på 2,1 eller högre vid screeningbesöket, fick Enbrel 50 mg öppet en gång per vecka samt stabil bakgrundsbehandling med NSAID med högsta tolererade antiinflammatoriska dos under 24 veckor i period 1. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat

tillräckligt på eller var intoleranta mot två eller flera NSAID. Vid vecka 24 hade 119 patienter (57 %) uppnått inaktiv sjukdom och inledde period 2 med en 40 veckor lång utsättningsfas där de avslutade behandlingen med etanercept men fortsatte med sin bakgrundsbehandling med NSAID. Det primära effektmåttet var antalet skov (definierat som en ASDAS sänkingsreaktion på 2,1 eller högre) inom 40 veckor efter utsättningen av Enbrel. Patienter med sjukdomsskov fick behandling igen med Enbrel 50 mg per vecka i 12 veckor (period 3).

Under period 2 ökade andelen patienter med ≥ 1 skov från 22 % (25/112) vecka 4 till 67 % (77/115) vecka 40. Totalt fick 75 % (86/115) av patienterna ett skov vid någon tidpunkt inom 40 veckor efter utsättning av Enbrel.

Det viktigaste sekundära målet med studie 2 var att uppskatta tiden till sjukdomsskov efter utsättning av Enbrel och att jämföra tiden till skov med den hos patienterna i studie 1 som uppfyllde rekryteringskraven för att delta i utsättningsfasen i studie 2 och fortsatte med Enbrel-behandling.

Mediantiden till sjukdomsskov efter utsättning av Enbrel var 16 veckor (95 % KI: 13-24 veckor). Mindre än 25 % av patienterna i studie 1 som fortsatte med behandlingen fick ett skov under 40-veckorsperioden, motsvarande den i period 2 i studie 2. Tiden till skov var statistiskt signifikant kortare hos deltagare som avbröt Enbrel-behandlingen (studie 2) än hos dem som fick fortsatt behandling med etanercept (studie 1), $p < 0,0001$.

Av de 87 patienter som inledde period 3 och fick upprepad behandling med Enbrel 50 mg per vecka i 12 veckor uppnådde 62 % (54/87) åter inaktiv sjukdom, varav 50 % inom 5 veckor (95 % KI: 4-8 veckor).

Vuxna med plackpsoriasis

Enbrel rekommenderas för användning hos patienter som definieras i avsnitt 4.1. Patienter i behandlingspopulationen som "inte svarat på" definieras som otillräcklig respons (PASI < 50 eller PGA mindre än bra), eller försämring av sjukdomen under behandlingstiden, och som fick en adekvat dos under en tillräckligt lång tid för att utvärdera det kliniska svaret med åtminstone en av de tre tillgängliga systemiska terapierna.

Enbrels effekt jämfört med andra systemiska behandlingar hos patienter med moderat till svår psoriasis (med respons för andra systemiska behandlingar) har ej utvärderats i studier som direkt jämför Enbrel med andra systemiska behandlingar. Istället har Enbrels säkerhet och effekt fastställdes i fyra randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier. Det primära slutmålet för effekt i alla fyra studierna var andelen patienter i varje behandlingsgrupp som uppnådde PASI 75 (d.v.s. minst 75 % förbättring av Psoriasis Area and Severity Index värdet i förhållande till baseline) vid 12 veckor.

Studie 1 var en fas 2 studie på patienter med aktiv men kliniskt stabil plackpsoriasis som involverade ≥ 10 % av kroppsytan och som var ≥ 18 år gamla. 112 patienter randomiserades till att erhålla Enbrel 25 mg (n=57) eller placebo (n=55) två gånger i veckan under 24 veckor.

Studie 2 utvärderade 652 patienter med kronisk plackpsoriasis där samma inklusionskriterier användes som i studie 1 med tillägget minimum psoriasis area och severity index (PASI) på 10 vid screening. Enbrel administrerades i doserna 25 mg en gång i veckan, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg två gånger i veckan under 6 på varandra följande månader. Under de första 12 veckorna i den dubbelblinda behandlingsperioden fick patienterna placebo eller någon av de tre doserna av Enbrel enligt ovan. Efter 12 veckors behandling fick patienterna i placebogrupperna börja med en blind behandling med Enbrel (25 mg två gånger i veckan); patienterna i de aktiva behandlingsgrupperna fortsatte fram till vecka 24 med samma dos som de ursprungligen randomiserats till.

Studie 3 utvärderade 583 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2. Patienterna i denna studie fick 25 mg eller 50 mg Enbrel eller placebo två gånger i veckan i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 25 mg Enbrel två gånger i veckan i ytterligare 24 veckor i en öppen studie.

Studie 4 utvärderade 142 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2 och 3. Patienterna i denna studie fick en dos på 50 mg Enbrel eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 50 mg Enbrel en gång per vecka i ytterligare 12 veckor i en öppen studie.

I studie 1 hade den Enbrelbehandlade gruppen en signifikant större andel patienter med PASI 75 respons vid vecka 12 (30 %) jämfört med den placebobehandlade gruppen (2 %) ($p < 0,0001$). Vid 24 veckor hade 56 % av patienterna i den Enbrelbehandlade gruppen uppnått PASI 75 jämfört med 5 % av de placebobehandlade patienterna. De viktigaste resultaten från studierna 2, 3 och 4 visas nedan.

Respons hos patienter med psoriasis i studierna 2, 3 och 4

Effekt (%)	-----Studie 2----- --				-----Studie 3----- -				-----Studie 4----- ----		
	Placebo n = 166 v 12	-----Enbrel----- 25 mg 2 gång/vecka n = 162 v 12		50 mg 2 gång/vecka n = 164 v 24 ^a		Placebo n = 193 v 12	-----Enbrel----- 25 mg 2 gång/vecka n = 196 v 12		50 mg en gång/vecka n = 196 v 12		
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , klar eller nästan klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ jämfört med placebo

a. Ingen statistisk jämförelse gjordes mot placebo vid 24 veckor i studierna 2 och 4 eftersom den ursprungliga placebogruppen började ta Enbrel 25 mg 2 gånger/vecka eller 50 mg en gång/vecka från vecka 13 till vecka 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Klar eller nästan klar definieras som 0 eller 1 på en skala från 0 till 5.

Bland patienter med plackpsoriasis, som behandlats med Enbrel, noterades signifikant respons jämfört med placebo vid första besöket (2 veckor) och bibehölls under 24 veckors behandling.

Studie 2 hade även en period med utsättning av medicineringen. Patienter som uppnådde en PASI-förbättring på minst 50 % vid vecka 24 avslutade behandlingen. Patienterna utan behandling observerades med avseende på förekomst av rebound (PASI ≥ 150 % i förhållande till baseline) och tiden till relapse (definierad som en förlust av minst hälften av förbättringen som uppnåddes från start till vecka 24). Under den behandlingsfria perioden återkom symtomen på psoriasis gradvis (i medeltal 3 månader till relapse). Inget återkommande skov av sjukdomen och inga psoriasisrelaterade allvarliga biverkningar observerades. Det fanns tecken på att patienter som förbättrades efter den initiala Enbrelbehandlingen, hade nytta av en återupptagen behandling.

I studie 3 hade majoriteten av de patienter (77%) som ursprungligen randomiserats till 50 mg två gånger i veckan och som fick sin dos av Enbrel sänkt till 25 mg två gånger i veckan vid vecka 12, bibehöll sina PASI 75 resultat genom vecka 36. PASI 75 resultaten fortsatte att förbättras mellan vecka 12 och vecka 36 för de patienter som fick 25 mg två gånger i veckan genom hela studien.

I studie 4 hade den grupp som behandlades med Enbrel en högre andel patienter med PASI 75 vid 12 veckor (38%) jämfört med den grupp som fått placebo (2 %) ($p < 0,0001$). För de patienter som fick 50

mg en gång per vecka genom hela studien fortsatte effekten att öka så att 71 % uppnådde PASI 75 vid 24 veckor.

I öppna långtidsstudier (i upp till 34 månader) där Enbrel givits kontinuerligt utan uppehåll bibehölls det kliniska svaret, och säkerheten var jämförbar med den man sett i kortare studier.

En analys av data från kliniska prövningar påvisade inga sjukdomskaraktäristika vid studiestart som skulle kunna hjälpa klinikerna vid val av det mest lämpliga behandlingsalternativet (tillfällig eller kontinuerlig behandling). Därför ska valet av tillfällig eller kontinuerlig behandling baseras på läkarens bedömning och på den enskilde patientens behov.

Antikroppar mot Enbrel

Antikroppar mot etanercept har påvisats i serum hos vissa patienter som behandlats med etanercept. Dessa antikroppar har alla varit icke neutraliserande och i allmänhet tillfälliga. Det verkar inte finnas något samband mellan utvecklandet av antikroppar, kliniskt svar eller biverkningar.

Hos patienter som i kliniska studier behandlats med rekommenderade doser av etanercept i upp till 12 månader var den kumulativa frekvensen av patienter som hade utvecklat antikroppar mot etanercept ungefär 6 % vid reumatoid artrit, 7,5% vid psoriasisartrit, 2% vid ankyloserande spondylit, 7% vid psoriasis, 9,7 % vid plackpsoriasis hos pediatrika patienter och 4,8% vid juvenil idiopatisk artrit.

Andelen av patienterna som utvecklat antikroppar mot etanercept vid långtidsbehandling (i upp till 3,5 år) ökade som förväntat över tiden. Då antikropparna varit tillfälliga så har förekomsten av antikroppar hos patienterna vid varje undersökningstillfälle varit mindre än 7 % hos patienter med reumatoid artrit och psoriasis.

I en långtidsstudie på patienter med psoriasis som fått 50 mg två gånger per vecka i 96 veckor var förekomsten av antikroppar vid varje undersökningstillfälle ca 9 %.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Säkerheten och effekten av Enbrel bedömdes i en två-fas-studie hos 69 barn med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp och varierande debuttyper (polyartrit, pauciartrit, systemisk debut). Patienter i åldrarna 4 till 17 år med måttlig till svår aktiv juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp, resistent eller intolerant mot metotrexat var med i studien. Patienter kvarstod på en oförändrad dos av ett nonsteroidalt antiinflammatoriskt läkemedel och/eller prednison (<0,2 mg/kg/dag eller max 10 mg). I fas 1, fick alla patienter 0,4 mg/kg (max 25 mg per dos) Enbrel subkutant två gånger per vecka. I fas 2, randomiserades patienter med ett kliniskt svar vid dag 90 till att antingen kvarstå på Enbrel eller få placebo under fyra månader och bedömdes med avseende på sjukdomsskov. Svaren mättes genom användning av ACR Pedi 30, definierat som $\geq 30\%$ förbättring i minst 3 av 6 av de JRA fastställda kriterierna och $\geq 30\%$ försämring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna. Kriterierna inkluderade antalet leder med aktivitet, inskränkning av rörelseförmågan, läkarens och patientens/föräldrarnas allmänna bedömning av situationen, funktionsbedömning och SR. Ett skov definierades som $\geq 30\%$ försämring i 3 av de 6 JRA fastställda kriterierna och $\geq 30\%$ förbättring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna och minst två leder med aktivitet.

I fas 1 av studien visade 51 av 69 (74 %) ett kliniskt svar och fortsatte i fas 2. I fas 2, upplevde 6 av de 25 patienter (24 %) som kvarstod på Enbrel ett skov av sjukdomen jämfört med 20 av 26 patienter (77 %), som fick placebo ($p=0,007$). Från första början av fas 2, var mediantiden till ett nytt skov av sjukdomen ≥ 116 dagar för patienter som fick Enbrel och 28 dagar för patienter som fick placebo. En del av de patienter som fick ett kliniskt svar vid dag 90 och som ingick i fas 2 fortsatte att förbättras även från månad 3 till 7, medan de som fick placebo inte visade några förbättringar.

I en öppen förlängningsstudie av säkerheten fick 58 pediatrika patienter från ovanstående studie (från 4 års ålder vid rekryteringen) fortsatt behandling med Enbrel i upp till 10 år. Frekvensen allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner ökade inte med långtidsexponering.

Långtidssäkerhet av Enbrel som monoterapi (n=103), Enbrel i kombination med metotrexat (n=294) eller metotrexat som monoterapi (n=197) utvärderades upp till 3 år i ett register med 594 barn i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit, varav 39 av dem var i 2 till 3-årsåldern. Generellt, rapporterades infektioner oftare hos patienter som behandlades med etanercept jämfört med patienter som behandlades med enbart metotrexat (3.8 mot 2 %). Infektionerna relaterade till behandling med etanercept var av mer allvarlig karaktär.

I en annan öppen singelarmsstudie (n=127) behandlades 60 patienter med utvidgad oligoartrit (15 patienter i åldern 2-4 år, 23 patienter i åldern 5-11 år och 22 patienter i åldern 12-17 år), 38 patienter med entesitrelaterad artrit (12-17 år) och 29 patienter med psoriasisartrit (12-17 år) med Enbrel i dosen 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos), administrerat en gång per vecka i 12 veckor. För varje JIA-undertyp uppfyllde majoriteten av patienterna ACR Pedi 30-kriterierna och uppvisade kliniska förbättringar avseende sekundära effektmått som antal ömmande leder och läkarens allmänna bedömning. Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i andra JIA-studier.

Av de 127 patienterna i den överordnade studien deltog 109 patienter i den öppna förlängningsstudien och följdes i ytterligare 8 år, d.v.s. i upp till 10 år totalt. I slutet av förlängningsstudien hade 84 av 109 patienter (77 %) fullföljt studien: 27 patienter (25 %) medan de aktivt tog Enbrel, hos 7 patienter (6 %) hade behandlingen satts ut på grund av lågaktiv/inaktiv sjukdom, 5 patienter (5 %) hade börjat med Enbrel igen efter tidigare utsatt behandling och 45 patienter (41 %) hade slutat ta Enbrel (men övervakningen kvarstod). 25 av 109 patienter (23 %) hade avbrutit studien permanent. De förbättringar av klinisk status som uppnåddes i den överordnade studien bibehölls i allmänhet för alla endpoints för effekt under hela uppföljningsperioden. Patienter som aktivt tog Enbrel kunde delta i en frivillig period med utsättning och upprepad behandling en gång under förlängningsstudien baserat på provarens bedömning av kliniskt svar. 30 patienter hade en utsättningsperiod. Hos 17 patienter rapporterades ett skov (definierat som ≥ 30 % försämring av minst 3 av de 6 ACR Pedi-komponenterna med ≥ 30 % förbättring i högst 1 av de återstående 6 komponenterna och minst 2 leder med aktivitet). Mediantiden till skov efter utsättning av Enbrel var 190 dagar. 13 patienter fick upprepad behandling och mediantiden till upprepad behandling efter utsättningen beräknades till 274 dagar. Till följd av det låga antalet datapunkter bör dessa resultat tolkas med försiktighet.

Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i den överordnade studien.

Inga studier har utförts på patienter med juvenil idiopatisk artrit för att bedöma effekten av fortsatt behandling till patienter som inte svarat på behandlingen inom 3 månader från behandlingsstarten med Enbrel. Inga studier har heller gjorts för att bedöma effekterna av minskad rekommenderad dos av Enbrel efter långtidsanvändning hos patienter med JIA.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med moderat till svår plackpsoriasis (definierad med sPGA ≥ 3 , inklusive ≥ 10 % av BSA, och PASI ≥ 12). De i studien ingående patienterna hade tidigare fått antingen ljusbehandling eller systemisk behandling eller hade haft otillräcklig effekt av lokala behandlingar.

Patienterna behandlades med Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Vid vecka 12 hade en större andel av de patienter som randomiserats till Enbrel en positiv effekt, i form av uppnådd PASI 75, än de som randomiserats till att få placebo.

Resultat hos pediatrika patienter med plackpsoriasis efter 12 veckor

	Enbrel 0,8 mg/kg en gång per vecka (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”klar” eller ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Förkortningar: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ jämfört med placebo

Efter den dubbelblinda behandlingsperioden på 12 veckor fick alla patienter Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka i ytterligare 24 veckor. Den respons som observerades under den öppna perioden av studien var liknande den som sågs under den dubbelblinda perioden.

Under en randomiserad utsättningsperiod fick signifikant fler patienter återfall (förlust av uppnådd PASI 75) bland de som blivit omrandomiserade till placebo, jämfört med de patienter som omrandomiserats till Enbrel. Med kontinuerlig behandling bibehölls effekten i upp till 48 veckor.

Långtidssäkerheten och effekten av Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka utvärderades i en öppen förlängningsstudie på 181 pediatrika patienter med plackpsoriasis upp till 2 år utöver de 48 veckorna i studien som diskuterades ovan. Långtidserfarenhet med Enbrel var generellt jämförbar med den ursprungliga 48 veckorsstudien och visade inte några nya säkerhetsfynd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Serumnivåer av etanercept bestämdes med en Enzyme-Linked Immunosorbent assay (ELISA) metod, som både kan detektera ELISA-reaktiva degraderingsprodukter och ursprungssubstansen.

Absorption

Etanercept absorberas långsamt från det subkutana injektionsstället och maximal koncentration uppnås omkring 48 timmar efter en engångsdos. Den absoluta biologiska tillgängligheten är 76 %. Vid tillförsel två gånger per vecka förväntas steady state-koncentrationen vara omkring två gånger den som erhålls efter engångsdoser. Efter en subkutan singeldos om 25 mg Enbrel uppmättes medelvärdet för C_{max} hos friska frivilliga försökspersoner till $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, och arean under kurvan var $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{timme/ml}$.

Genomsnittliga serumkoncentrationer hos behandlade RA-patienter var vid steady state C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l och partiellt AUC 297 mgh/l för Enbrel 50 mg givet en gång per vecka ($n=21$), jämfört med C_{max} 2,6 mg/l, C_{min} 1,4 mg/l och partiellt AUC 316 mgh/l för Enbrel 25 mg givet två gånger per vecka ($n=16$). I en öppen, engångsdos-, cross over-studie med två behandlingar på friska försökspersoner fann man att etanercept administrerat som en engångsinjektion om 50 mg/ml var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner om 25 mg/ml vardera.

I en populationskinetisk analys på patienter med ankyloserande spondylit var AUC vid steady state $466 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ för 50 mg Enbrel givet en gång per vecka ($n=154$) och $474 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ för Enbrel 25 mg givet två gånger per vecka ($n=148$).

Distribution

För att beskriva koncentrationen över tid för etanercept krävs en biexponentiell kurva. Den centrala distributionsvolymen för etanercept är 7,6 l, medan distributionsvolymen vid steady state är 10,4 l.

Eliminering

Etanercept utsöndras långsamt ur kroppen. Halveringstiden är lång, ca 70 timmar. Clearance är omkring 0,066 l/timme hos patienter med reumatoid artrit, vilket är något lägre än det värde på 0,11 l/timme som observerades hos friska frivilliga. Dessutom är farmakokinetiken för Enbrel hos patienter med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och plackpsoriasis likartad.

Det föreligger ingen märkbar farmakokinetisk skillnad mellan män och kvinnor.

Linjäritet

Dosproportionalitet har inte bestämts formellt, men ingen mättnad av clearance observerades överdoseringsintervallet.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Trots att radioaktivitet utsöndras med urinen efter administrering av radioaktivt märkt etanercept till patienter och frivilliga, observerades inga höjda etanerceptkoncentrationer hos patienter med akut njursvikt. Nedsatt njurfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Nedsatt leverfunktion

Inga höjda etanerceptkoncentrationer observerades hos patienter med akut leversvikt. Nedsatt leverfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Äldre

Betydelsen av hög ålder undersöktes i de populations-kinetiska studierna av etanerceptkoncentration i serum. Uppskattade värden på clearance och volym hos patienter mellan 65 och 87 år var liknande de hos patienter under 65 år.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Vid en undersökning där patienter med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp behandlades med Enbrel fick 69 patienter (i åldrarna 4 till 17 år) 0,4 mg Enbrel/kg två gånger per vecka under tre månader. Serumkoncentrationen var liknande vad som har setts hos vuxna patienter med reumatoid artrit. De yngsta barnen (ålder 4 år) hade minskad clearance (ökad clearance vid normalisering för vikt), jämfört med äldre barn (ålder 12 år) och vuxna. Simulering av dosering tyder på att äldre barn (i åldrarna 10-17 år) kommer att ha serumnivåer nära de som har setts hos vuxna, medan yngre barn kommer att ha avsevärt lägre nivåer.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Pediatrika patienter med plackpsoriasis (4-17 år) fick 0,8 mg/kg (upp till maximalt 50 mg per vecka) av etanercept en gång per vecka i upp till 48 veckor. Medelserumkoncentrationen vid steady state var 1,6–2,1 µg/ml vid 12, 24 och 48 veckor. Denna medelkoncentration hos pediatrika patienter med plackpsoriasis var liknande den koncentration som observerades hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlade med 0,4 mg/kg etanercept två gånger per vecka, upp till en maximal dos på 50 mg per vecka). Denna medelkoncentration var också liknande den som sågs hos vuxna patienter med plackpsoriasis och som behandlades med 25 mg etanercept två gånger per vecka.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid toxikologiska undersökningar kunde ingen dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet påvisas. Enbrel har bedömts som icke genotoxisk utgående från ett antal undersökningar *in vitro* och *in vivo*. Studier i fråga om carcinogenicitet och standardbedömningar av fertilitet och postnatal toxicitet har inte gjorts med Enbrel, eftersom neutraliserande antikroppar utvecklas hos gnagare.

Enbrel orsakade inte dödsfall eller påtagliga tecken på toxicitet hos möss eller råttor efter en singeldos subkutant om 2000 mg/kg, eller en singeldos intravenöst om 1000 mg/kg. Enbrel orsakade inte dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet hos cynomolgus-apor efter subkutan administration två gånger per vecka under 4 eller 26 veckor i följd, vid en dos (15 mg/kg) som gav AUC-baserade serumkoncentrationer av läkemedlet som låg mer än 27 gånger högre än den som erhålles hos människa vid den rekommenderade dosen om 25 mg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Mannitol (E 421)
Sackaros
Trometamol

Lösningsmedel

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Produkten har visat sig vara kemiskt och fysikaliskt stabil under 6 timmar i rumstemperatur vid högst 25 °C efter beredning. Ur mikrobiologisk synpunkt ska den beredda produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstid och förhållanden för användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 6 timmar vid högst 25 °C, om inte beredningen har ägt rum under kontrollerade och godkända aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Enbrel kan förvaras i temperaturer upp till maximalt 25 °C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Enbrel ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar injektionsflaska (2 ml, glas typ I) med gummiproppar, aluminiumförseglingar och snäpplock av plast. Enbrel levereras med sprutor som är förfyllda med vatten för injektionsvätskor. Sprutorna är av glas typ I. Sprutlocket innehåller torrt naturgummi (latex) (se avsnitt 4.4). Kartongerna innehåller 4, 8 eller 24 injektionsflaskor Enbrel med 4, 8 eller 24 förfyllda sprutor med lösningsmedel, 4, 8 eller 24 nålar, 4, 8 eller 24 flaskadaptrar och 8, 16 eller 48 kompresser med alkohol. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för beredning och hantering

Enbrel bereds före användning till injektionslösning med 1 ml vatten för injektion, och administreras sedan via subkutan injektion. Enbrel innehåller inga antibakteriella konserveringsmedel varför lösningar som beretts med vatten för injektionsvätskor bör administreras så snart som möjligt, och senast 6 timmar efter beredning av lösningen. Lösningen ska vara klar och färglös till blekt gul eller ljusbrun, utan klumpar, flagor eller partiklar. Lite vitt skum kan finnas kvar i injektionsflaskan men det är normalt. Enbrel ska inte användas om inte allt pulver i injektionsflaskan lösts upp inom 10 minuter. Om så är fallet, börja om med en ny injektionsflaska.

Utförliga instruktioner för beredning och administrering av färdigberedd Enbrel återfinns i bipacksedeln avsnitt 7, ”Bruksanvisning”.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/126/003
EU/1/99/126/004
EU/1/99/126/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 februari 2000
Datum för den senaste förnyelsen: 26 november 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 25 mg etanercept.

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 50 mg etanercept.

Etanercept är ett fusionsprotein baserat på p75-receptorn för TNF ("tumour necrosis factor") producerat genom rekombinant DNA-teknik i en däggdjurs-cellinje (Chinese Hamster Ovary Cells).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Injektionslösningen är klar och färglös till blekt gul eller ljusbrun.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Enbrel i kombination med metotrexat vid behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna, där svaret vid behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, inklusive metotrexat (såvida inte kontraindicerat), varit otillräckligt.

Enbrel kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Enbrel är också indicerad vid behandling av svår, aktiv progressiv reumatoid artrit hos vuxna, som tidigare inte har behandlats med metotrexat.

Enbrel, ensamt eller i kombination med metotrexat, har visats reducera utvecklingsgraden av leddestruktion och förbättra den fysiska funktionen, vid mätning med röntgen.

Juvenil idiopatisk artrit

Behandling av polyartrit (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och utvidgad oligoartrit hos barn och ungdomar från 2 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av psoriasisartrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av entesitrelaterad artrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot konventionell behandling.

Psoriasisartrit

Behandling av aktiv och progressiv psoriasisartrit hos vuxna, där svaret vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel varit otillräckligt. Enbrel har visats förbättra den fysiska funktionen hos patienter med psoriasisartrit och med röntgenundersökning visats minska utvecklingsgraden av fortskridande perifer leddestruktion hos patienter med symmetrisk polyartikulär typ av sjukdomen.

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Behandling av svår aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna med otillräckligt svar på konventionell terapi.

Icke-radiografisk axial spondylartrit

Behandling av vuxna med svår icke-radiografisk axial spondylartrit med objektiva tecken på inflammation genom förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetröntgen (MR) och som inte har svarat tillräckligt på icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs).

Plackpsoriasis

Behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som inte svarat på eller som har en kontraindikation mot, eller som är intoleranta mot annan systemisk behandling inkluderande ciklosporin, metotrexat eller psoralen och UVA-strålning (PUVA) (se avsnitt 5.1).

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter

Behandling av kronisk svår plackpsoriasis hos pediatrika patienter från 6 års ålder som har otillräcklig effekt av, eller som är intoleranta mot andra systemiska behandlingar eller ljusbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Enbrel bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit, plackpsoriasis samt plackpsoriasis hos pediatrika patienter. Patienter som behandlas med Enbrel ska tilldelas ett särskilt patientkort.

Enbrel tillhandahålls i styrkorna 10 mg, 25 mg och 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras en gång per vecka med samma säkerhet och effekt. (se avsnitt 5.1).

Psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka eller 50 mg administrerat en gång per vecka.

För alla ovanstående indikationer tyder tillgängliga data på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas hos en patient som inte svarar inom denna tidsperiod.

Plackpsoriasis

Den rekommenderade dosen är 25 mg Enbrel administrerat två gånger i veckan eller 50 mg administrerat en gång per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras två gånger i veckan i upp till 12 veckor följt av, om nödvändigt, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka. Behandling med Enbrel ska fortsätta tills remission uppnås, upp till 24 veckor. Kontinuerlig behandling i mer än 24 veckor kan vara lämplig för vissa vuxna patienter (se avsnitt 5.1). Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något resultat efter 12 veckor eller 50 mg en gång per vecka. Om återupptagen behandling med Enbrel är indicerad, ska samma riktlinjer gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Äldre

Ingen dosjustering behövs. Dosering och administreringsätt är samma som för vuxna 18-64 år.

Pediatrik population

Dosen för Enbrel är baserad på kroppsvikt hos pediatrika patienter. Patienter som väger mindre än 62,5 kg bör doseras noggrant i mg/kg med antingen pulver och vätska till injektionsvätska, lösning eller pulver till injektionsvätska, lösning (se specifika doseringsinstruktioner nedan). Till patienter som väger 62,5 kg eller mer kan en förfylld spruta eller förfylld penna med en fastställd dos ges.

Säkerhet och effekt för Enbrel för barn under 2 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Juvenil idiopatisk artrit

Den rekommenderade dosen är 0,4 mg/kg (upp till högst 25 mg per dos) administrerat subkutant två gånger per vecka med ett intervall på 3-4 dagar mellan doserna, eller 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) administrerat en gång per vecka. Utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 4 månader.

Injektionsflaskan på 10 mg kan vara mer lämplig för administrering hos barn med JIA som väger under 25 kg.

Inga kliniska studier har genomförts hos barn i 2 och 3-årsåldern. Begränsad säkerhetsinformation från ett patientregister tyder dock på att säkerhetsprofilen hos barn från 2 och 3-årsåldern liknar den som har setts hos vuxna och barn i 4-årsåldern och äldre, vid subkutan dosering varje vecka med 0,8 mg/kg (se avsnitt 5.1).

Generellt, finns det ingen relevant användning av Enbrel hos barn under 2 år för indikationen juvenil idiopatisk artrit.

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter (från 6 års ålder)

Den rekommenderade dosen är 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka i upp till 24 veckor. Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något svar efter 12 veckor.

Om återupptagen behandling med Enbrel är indicerad, ska ovanstående riktlinjer för gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka.

Generellt, finns det ingen relevant användning av Enbrel hos barn under 6 år för indikationen plackpsoriasis.

Administreringsätt

Enbrel administreras som subkutan injektion (se avsnitt 6.6).

Utförliga instruktioner för administrering av Enbrel återfinns i bipacksedeln avsnitt 7, ”Bruksanvisning”. Detaljerade instruktioner gällande doser som tagits av misstag eller som inte har tagits enligt dosschemat, samt missade doser, finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sepsis eller risk för sepsis.

Behandling med Enbrel ska inte initieras hos patienter med aktiva infektioner, inklusive kroniska och lokala infektioner.

4.4 Varningar och försiktighet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras (eller anges) i patientens journal.

Infektioner

Patienten ska bedömas med avseende på infektion innan, under och efter avslutad behandling med Enbrel. I denna bedömning ska hänsyn tas till att medelhalveringstiden för etanercept är ungefär 70 timmar (i ett spann på 7-300 timmar).

Allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion, listerios och Legionella har rapporterats vid behandling med Enbrel (se avsnitt 4.8). Dessa infektioner har varit orsakade av bakterier, mykobakterier, svamp, virus och parasit (inklusive protozoer). Adekvat behandling har i vissa fall försenats då särskilt svamp- eller andra opportunistiska infektioner ej observerats, vilket lett till fall med dödlig utgång. Risk för opportunistisk infektion (t.ex. exponering för endemiska svampsjukdomar) ska alltid tas i beaktande

Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med Enbrel bör övervakas noggrant. Administreringen av Enbrel ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion. Enbrels säkerhet och effekt hos patienter med kronisk infektion har inte utvärderats. Man bör vara återhållsam med behandling med Enbrel till patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, till exempel långt gången eller dåligt skött diabetes.

Tuberkulos

Fall av aktiv tuberkulos inklusive miliär och extra-pulmonell tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlas med Enbrel.

Innan behandling med Enbrel påbörjas ska alla patienter bedömas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos. Bedömningen ska innefatta detaljerad anamnes angående genomgången tuberkulos, eventuell tidigare exposition för tuberkulos samt tidigare och/eller nuvarande immunosuppressiv behandling. Lämpliga tester såsom tuberkulintest och lungröntgen bör genomföras på samtliga patienter (lokala bestämmelser/rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att svaret av dessa undersökningar förs in på patientkortet. Behandlande läkare ska vara medveten om risken för ett falskt negativt tuberkulinsvar hos patienter med en svår sjukdom eller med nedsatt immunförsvar.

Vid aktiv tuberkulos ska inte behandling med Enbrel påbörjas. Om en inaktiv (latent) tuberkulos diagnostiseras ska behandling av den inaktiva tuberkulosen påbörjas enligt gällande lokala riktlinjer innan insättning av Enbrel sker. I denna situation ska risk/nytta effekten av Enbrel-behandlingen noga övervägas.

Alla patienter ska informeras om att uppsöka läkare vid tecken/symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktnedgång, lågradig feber) under och efter behandling med Enbrel.

Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare infekterats med hepatit B-viruset (HBV) och som fått samtidig behandling med TNF-antagonister, inklusive Enbrel, har rapporterats. Det omfattar rapporter om reaktivering av hepatit B hos patienter som var positiva för anti-HBc men negativa för HBsAg. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Enbrel påbörjas. För patienter som testar positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation av en specialitläkare inom behandling av hepatit B. Försiktighet ska iaktas vid administrering av Enbrel hos patienter som tidigare infekterats med HBV. Dessa patienter ska observeras på tecken och symtom på en aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och flera veckor efter att behandlingen har avslutats. För patienter infekterade med HBV saknas adekvata data för antiviral behandling i kombination med TNF-antagonister. För patienter som utvecklar HBV-infektion, ska behandlingen med Enbrel avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödande behandling sättas in.

Försämring av hepatit C

Det har förekommit rapporter om en försämring av hepatit C hos patienter som behandlas med Enbrel. Enbrel ska användas med försiktighet till patienter som har en sjukdomshistoria med hepatit C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrering av Enbrel och anakinra har satts i samband med en ökad risk för allvarliga infektioner och neutropeni jämfört med enbart Enbrel. Denna kombination har inte visat någon ökad klinisk nytta. Samtidig användning av Enbrel och anakinra rekommenderas därför ej (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och Enbrel resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Allergiska reaktioner

Nålskyddet till den förfyllda sprutan innehåller latex (torrt naturgummi) som kan orsaka överkänslighetsreaktioner om det hanteras av, eller om Enbrel administreras till, personer med känd eller möjlig latexallergi.

Allergiska reaktioner associerade till administrering av Enbrel har rapporterats som vanliga fall. De allergiska reaktionerna har innefattat angioödem och urtikaria. Allvarliga reaktioner har inträffat. Om någon allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion inträffar ska behandlingen med Enbrel avbrytas omedelbart och lämplig behandling inledas.

Immunosuppression

Det finns en möjlighet att TNF-antagonister, inklusive Enbrel, kan påverka patientens försvar mot infektioner och maligniteter, eftersom TNF är en mediator för inflammation och påverkar cellens immunsvär. I en studie med 49 vuxna patienter med reumatoid artrit som behandlades med Enbrel sågs inga tecken på undertryckning av överkänslighet av fördröjd typ, undertryckning av immunoglobulinnivåerna eller ändring av storleken på effektorcellpopulationerna.

Två patienter med juvenil idiopatisk artrit utvecklade varicella infektion och symtom på aseptisk meningit, som blev uppkärlat utan följsjukdomar. Patienter som exponeras kraftigt för varicella virus

bör tillfälligt avbryta behandlingen med Enbrel och profylaktisk behandling med Varicella Zoster immunglobulin bör övervägas.

Säkerheten och effekten av Enbrel hos patienter som är immunosuppressiva har inte utvärderats.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Solida tumörer och hematopoetiska maligniteter (exklusive hudcancer)

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.8).

Fler fall av lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt och uppföljningsperioden av placebopatienter var kortare än för de patienter som behandlas med TNF-antagonister. Efter marknadsföring, har fall av leukemi rapporterats hos patienter som behandlas med TNF-antagonister. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos reumatoid artritpatienter med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskbedömning.

Baserat på nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra hematopoetiska eller solida maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist. Man bör vara återhållsam vid övervägandet av behandling med TNF-antagonister hos patienter som har haft maligniteter eller vid övervägandet av fortsatt behandling hos patienter som utvecklar malignitet.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har efter marknadsföring rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlades med TNF-antagonister (påbörjad terapi \leq 18 års ålder), inklusive Enbrel. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en rad olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligen förknippas med immunosuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och ungdomar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Hudcancer

Melanom och icke-melanom hudcancer (NMSC) har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister, inklusive Enbrel. Mycket sällsynta fall av Merkelcellcancer har efter introduktion på marknaden rapporterats hos patienter som har behandlats med Enbrel. Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för alla patienter, särskilt patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Vid sammanslagning av resultat från jämförande kontrollerade studier observerades fler fall av NMSC bland dem som fått Enbrel jämfört med kontrollgruppen, särskilt bland patienter med psoriasis.

Vaccinationer

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med Enbrel. Det finns inga uppgifter om sekundär överföring av infektioner genom levande vaccin hos patienter som behandlas med Enbrel. I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad klinisk studie på vuxna patienter med psoriasisartrit, erhöll 184 patienter också multivalent pneumokockpolysackaridvaccin under 4:e behandlingsveckan. De flesta psoriasisartritpatienterna som erhöll Enbrel i denna studie fick effektiv B-cells immunrespons mot pneumokockpolysackaridvaccin, medan titrarna i aggregaten var moderat lägre och ett fåtal patienter hade två gånger förhöjda titrar jämfört med patienter som inte erhöll Enbrel. Den kliniska betydelsen av detta är okänt.

Bildning av autoantikroppar

Behandling med Enbrel kan ge upphov till bildning av autoantikroppar (se avsnitt 4.8).

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni och mycket sällsynta fall av aplastisk anemi, några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med Enbrel. Försiktighet bör iakttas hos patienter som behandlas med Enbrel och som tidigare haft bloddyskrasier. Alla patienter och deras föräldrar eller vårdgivare, bör informeras om att omedelbart söka medicinsk hjälp ifall patienten utvecklar tecken och symtom som tyder på bloddyskrasi eller infektioner (t.ex. ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar, blekhet). Dessa patienter bör undersökas omedelbart, inklusive fullständig blodstatus; om bloddyskrasi bekräftas, bör behandlingen med Enbrel avbrytas.

Neurologiska störningar

Det har förekommit sällsynta rapporter om demyeliniseringsstörningar i CNS hos patienter som behandlas med Enbrel (se avsnitt 4.8). Dessutom, har det förekommit sällsynta rapporter om perifera demyeliniserande polyneuropatier (inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati). Fastän inga kliniska prövningar med Enbrel har utförts på patienter med multipel skleros, visar kliniska prövningar med andra TNF antagonister på patienter med multipel skleros en ökning av sjukdomens aktivitet. En noggrann risk/nytta värdering, inkluderande en neurologisk bedömning, rekommenderas när Enbrel förskrivs till patienter med tidigare känd eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom eller till patienter som anses löpa ökad risk för att utveckla demyeliniserande sjukdom.

Kombinationsterapi

I en kontrollerad klinisk prövning som pågått under två år på patienter med reumatoid artrit, med kombinationen Enbrel och metotrexat har man inte funnit några oväntade biverkningar, och biverkningsprofilen för Enbrel givet i kombination med metotrexat skilde sig inte från biverkningsprofilerna från studierna av Enbrel och metotrexat separat. Det pågår långtidsstudier för att utvärdera kombinationens säkerhet. Säkerheten för Enbrel vid långtidsanvändning i kombination med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) har inte fastställts.

Vid behandling av psoriasis har inga studier gjorts där Enbrel använts samtidigt som annan systemisk terapi eller ljusterapi.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2), föreligger inget behov av dosjustering till patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Klinisk erfarenhet hos dessa patienter är begränsad.

Hjärtsvikt

Läkare bör iaktta försiktighet vid användning av Enbrel hos patienter som har hjärtsvikt. Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om försämring av hjärtsvikt, både med eller utan identifierbara predisponerande faktorer, hos patienter som tar Enbrel. Det har också kommit sällsynta (< 0,1 %) rapporter om nydebuterad hjärtsvikt, inklusive hjärtsvikt hos patienter utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom. Några av dessa patienter har varit yngre än 50 år. Två stora kliniska studier vilka utvärderade användning av Enbrel vid behandling av hjärtsvikt avslutades i förtid på grund av utebliven effekt. Ej bindande data från en av dessa studier antyder en möjlig tendens till försämring av hjärtsvikt hos patienter behandlade med Enbrel.

Alkoholinducerad hepatit

I en randomiserad placebokontrollerad fas II studie med 48 inneliggande patienter som behandlades med antingen Enbrel eller placebo för måttlig till svår alkoholinducerad hepatit hade Enbrel ingen effekt och dödligheten hos patienter som behandlades med Enbrel var signifikant högre efter 6 månader. Som en konsekvens av detta ska Enbrel ej användas som behandling vid alkoholinducerad

hepatit. Läkare bör vidtaga försiktighet vid behandling med Enbrel till patienter med samtidig måttlig till svår alkoholinducerad hepatit.

Wegeners granulomatos

En placebokontrollerad studie där 89 vuxna patienter behandlades med Enbrel i tillägg till standardbehandling (cyklofosamid eller metotrexat och glukokortikosteroider) under i medeltal 25 månader, har inte visat att Enbrel skulle vara en effektiv behandling vid Wegeners granulomatos. Incidensen av icke-kutana maligniteter av olika typ var signifikant högre hos patienter behandlade med Enbrel jämfört med kontrollgruppen. Enbrel rekommenderas inte för behandling av Wegeners granulomatos.

Hypoglykemi hos patienter som behandlas mot diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter insättning av Enbrel hos patienter som får läkemedel mot diabetes, vilket föranleder att hos vissa patienter kan en dosminskning av diabetesläkemedel krävas.

Särskilda patientgrupper

Äldre

I fas 3 studier observerades inga generella skillnader i biverkningar, allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner hos patienter 65 år eller äldre med reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit som behandlades med Enbrel jämfört med yngre patienter. Man bör dock iakttaga försiktighet vid behandling av äldre och speciellt vara uppmärksam på förekomsten av infektioner.

Pediatrik population

Vaccinationer

Det rekommenderas att pediatrika patienter, om möjligt, uppdateras med alla vaccinationer i enlighet med gällande riktlinjer för immunisering innan behandling med Enbrel påbörjas (se avsnitt Vaccinationer, ovan).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet. Patienter som äter natriumfattig kost kan informeras om att detta läkemedel är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med anakinra

Vuxna patienter som behandlats med Enbrel och anakinra befanns ha en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med patienter som enbart behandlats med antingen Enbrel eller anakinra (historiska data).

Dessutom visade en dubbel-blind placebokontrollerad studie där vuxna patienter fick metotrexat som basbehandling, att patienter som fick Enbrel och anakinra hade en högre frekvens av allvarliga infektioner (7 %) och neutropeni än patienter som fick Enbrel (se avsnitt 4.4 och 4.8). Kombinationen av Enbrel och anakinra har inte visat någon ökad klinisk nytta och rekommenderas därför inte.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och Enbrel resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med vuxna patienter som erhöll etablerade doser av sulfasalazin, till vilket Enbrel adderades, erhöll patienterna i kombinationsgruppen en statistiskt signifikant minskning i antalet vita blodkroppar jämfört med gruppen som behandlades med bara Enbrel eller sulfasalazin. Den kliniska betydelsen av detta är okänt. Läkare bör ta detta i beaktande och använda denna kombination med försiktighet.

Samtidig behandling där interaktioner inte observerats

I kliniska prövningar har inga interaktioner observerats när Enbrel administrerats tillsammans med glukokortikoider, salicylater (förutom sulfasalazin), icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAIDs), analgetika eller metotrexat. Se avsnitt 4.4 för råd angående vaccinationer.

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion har observerats i studier med metotrexat, digoxin eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska överväga användning av lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med Enbrel och i tre veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Reproduktionstoxikologiska studier genomförda på råttor och kaniner, har inte visat några tecken på skador på foster eller nyfödda råttor orsakade av etanercept. Effekterna av etanercept på graviditetsutfall har studerats i två observationella kohortstudier. En högre frekvens av allvarliga missbildningar observerades i en observationsstudie som jämför graviditeter som exponerats för etanercept (n=370) under första trimestern, med graviditeter som inte exponerats för etanercept eller andra TNF-antagonister (n=164) (justerat oddskvot 2,4, 95% KI: 1,0-5,5). De former av allvarliga missbildningar överensstämde med de vanligast rapporterade i den allmänna populationen och inget speciellt mönster av missbildningar identifierades. Man såg ingen förändring i graden av spontanabort, dödfödslar, eller mindre missbildningar. I en annan observationell registerstudie som genomfördes i flera länder och som jämförde risken för negativa graviditetsutfall hos kvinnor som exponerats för etanercept under de första 90 dagarna av graviditeten (n=425) med dem som exponerats för icke-biologiska läkemedel (n=3 497) observerades ingen ökad risk för allvarliga missbildningar (rå oddskvot [OR]= 1,22, 95 % KI: 0,79–1,90; justerad OR = 0,96; 95 % KI: 0,58–1,60 efter justering för land, sjukdom hos modern, paritet, moderns ålder och rökning tidigt under graviditeten). Denna studie visade inte heller någon ökad risk för mindre missbildningar, för tidig födsel, dödfödelse eller infektioner under det första levnadsåret hos barn till kvinnor som exponerats för etanercept under graviditeten. Enbrel bör endast användas under graviditeten om det är absolut nödvändigt.

Etanercept passerar placenta och har påvisats i serum hos spädbarn vars mamma behandlats med Enbrel under graviditeten. Den kliniska betydelsen av detta är okänd, men dessa spädbarn kan ha ökad infektionsrisk. Administrering av levande vaccin till spädbarn inom 16 veckor efter moderns sista dos Enbrel rekommenderas generellt inte.

Amning

Hos digivande råttor efter subkutan administrering av etanercept, påvisades att etanercept utsöndrades i mjölken och återfanns i serum hos de diande ungarna. Begränsad information från publicerad litteratur visar att etanercept har detekterats i låga halter i bröstmjölk. Etanercept kan övervägas för användning under amning efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Den systemiska exponeringen hos barn som ammas förväntas vara låg eftersom etanercept till största del bryts ner i magtarmkanalen, men det finns bara begränsade data tillgängliga om systemisk exponering hos barn som ammas. Administrering av levande vacciner (t.ex. BCG) till barn som ammas där modern får etanercept kan därför övervägas 16 veckor efter avslutad amning (eller tidigare om barnets serumnivåer av etanercept inte är detekterbara).

Fertilitet

Prekliniska data avseende peri-och postnatal toxicitet av etanercept och dess påverkan på fertilitet och generell reproduktionsförmåga saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enbrel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är reaktioner på injektionsstället (såsom smärta, svullnad klåda, rodnad, blödning på injektionsstället), infektioner (såsom övre luftvägsinfektioner, bronkit, cystit, hudinfektioner), huvudvärk, allergiska reaktioner, bildning av autoantikroppar, klåda och feber.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för Enbrel. TNF-antagonister som Enbrel påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens immunförsvar mot infektion och cancer. Allvarliga infektioner påverkar färre än 1 av 100 patienter som behandlas med Enbrel. Dödliga och livshotande infektioner samt sepsis har förekommit i rapporter. Olika slags maligniteter har också rapporterats vid användningen av Enbrel inklusive bröstcancer, cancer i lunga, hud och lymfkörtlar (lymfom).

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har även rapporterats. Dessa innefattar sällsynta rapporter av pancytopeni och mycket sällsynta rapporter av aplastisk anemi. Central och perifer demyelinisering har förekommit i både sällsynta och mycket sällsynta fall vid användning av Enbrel. Det har förekommit sällsynta rapporter av lupus, lupusliknande syndrom och vaskulit.

Lista över biverkningar i tabell

Följande lista med biverkningar baseras på erfarenhet från kliniska prövningar och rapportering efter marknadsföring.

Inom organsystemklasserna, listas biverkningar under frekvensrubriker (antal patienter som förväntas att uppleva biverkningen), enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion (inklusive övre luftvägsinfektion, bronkit, cystit, hudinfektion)*		Allvarliga infektioner (inklusive pneumoni, cellulit, bakteriell artrit, sepsis och infektioner orsakade av parasiter)*	Tuberkulos, opportunistisk infektion (inklusive invasiv svampinfektion, protozo, bakteriell, atypisk mykobakteriell infektion, virusinfektion och Legionella)*		Hepatit B-reaktivering, listeria
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Hudcancer som inte är melanom* (se avsnitt 4.4)	Malignt melanom (se avsnitt 4.4), lymfom, leukemi		Merkelcellcancer (se avsnitt 4.4), Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hematofag histiocytos (makrofagaktiveringssyndrom)*
Immunsystemet		Allergiska reaktioner (se Hud och subkutan vävnad), bildning av autoantikroppar*	Vaskulit (inklusive vaskulit positiv för antineutrofila cytoplasmatiske antikroppar)	Allvarliga allergiska/anafylaktiska reaktioner (inklusive angioödem, bronkospasm), sarkoidos		Försämring av symtomen vid dermatomyositis
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			Demyeliniserande CNS-påverkan som kan tyda på multipel skleros eller lokala demyeliniserande tillstånd så som optikusneurit och transversell myelit (se avsnitt 4.4), perifer demyelinisering inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati (se avsnitt 4.4), krampanfall		
Ögon			Uveit, sklerit			
Hjärtat			Förvärrad kronisk hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)	Nydebuterad hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)		
Andningsvägar, bröstskorg och mediastinum				Interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros)*		
Magtarmkanalen			Inflammatorisk tarmsjukdom			
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymvärden*	Autoimmun hepatit*		

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hudutslag	Angioödem, psoriasis (inklusive nydebuterad eller försämrad och pustulös, huvudsakligen lokaliserad i handflator och på fotsulor), urticaria, psoriasisliknande hudutslag	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vaskulit (inkluderande överkänslighetsvask ulit), erythema multiforme, lichenoida reaktioner	Toxisk epidermal nekrolys	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-liknande syndrom		
Njurar och urinvägar						Glomerulonefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstäl let	Reaktioner på injektionsstället (inklusive blödning, blåmärken, erytem, klåda, smärta, svullnad)*	Pyrexia				

*se Beskrivning av utvalda biverkningar, nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

129 nya maligniteter av olika slag observerades hos 4 114 patienter med reumatoid artrit och som i kliniska studier behandlats med Enbrel i ungefär 6 år, inklusive 231 patienter som behandlats med Enbrel i kombination med metotrexat i den 2-åriga jämförande kontrollerade studien. Den observerade frekvensen och incidensen i dessa kliniska studier motsvarade den förväntade för den undersökta populationen. Totalt två maligniteter rapporterades i kliniska studier som varade i ungefär 2 år och som omfattade 240 patienter med psoriasisartrit som behandlades med Enbrel. I kliniska studier som varade i mer än två år inkluderande 351 patienter med ankyloserande spondylit, rapporterades 6 maligniteter hos patienter som behandlats med Enbrel. I dubbelblinda och öppna studier på 2 711 patienter med plackpsoriasis som behandlades med Enbrel i upp till 2,5 år rapporterades 30 maligniteter och 43 fall av icke-melanom hudcancer.

Totalt 18 lymfom rapporterades hos 7 416 patienter med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller psoriasis som i kliniska studier behandlats med Enbrel.

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.4).

Reaktioner på injektionsstället

Jämfört med placebo hade patienterna med reumatiska sjukdomar som fick Enbrel en signifikant högre incidens av reaktioner på injektionsstället (36 % mot 9 %). Reaktioner på injektionsstället uppträdde vanligen under den första månaden. Den genomsnittliga durationen för reaktionerna var cirka 3 till 5 dagar. De flesta av reaktionerna på injektionsstället behandlades inte i patientgruppen som fick Enbrel, och vid eventuell behandling fick patienterna oftast lokalbehandling av typen kortisonkräm, eller perorala antihistaminer. Några patienter utvecklade dessutom recidiverande reaktioner på injektionsstället, som utmärktes av en hudreaktion på det senaste injektionsstället tillsammans med samtidiga reaktioner på tidigare injektionsställen. Dessa reaktioner var vanligtvis övergående och återkom inte efter behandling.

I kontrollerade studier på patienter med plackpsoriasis utvecklade cirka 13,6 % av patienterna, som behandlats med Enbrel, reaktioner på injektionsstället under de första 12 veckorna av behandlingen jämfört med 3,4 % av patienterna, som behandlats med placebo.

Allvarliga infektioner

I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av antalet allvarliga infektioner (med dödlig utgång, livshotande infektioner eller där det krävdes sjukhusvistelse eller intravenös antibiotika). Allvarliga infektioner observerades hos 6,3 % av patienterna med reumatoid artrit som behandlats med Enbrel i upp till 48 månader. Dessa inkluderade abscess (på olika ställen), bakteriemi, bronkit, bursit, cellulit, kolecystit, diarré, divertikulit, endokardit (misstänkt), gastroenterit, hepatit B, herpes zoster, bensår, muninfektion, osteomyelit, otit, peritonit, lunginflammation, pyelonefrit, sepsis, septisk artrit, sinuit, hudinfektion, hudsår, urinvägsinfektion, vaskulit och sårinfektion. I den 2-åriga jämförande kontrollerade studien där patienter behandlades med antingen enbart Enbrel, enbart metotrexat eller med Enbrel i kombination med metotrexat, var frekvensen av allvarliga infektioner lika i de behandlade grupperna. Det kan emellertid inte uteslutas att kombinationen Enbrel och metotrexat kan medföra en ökning i incidensen av infektioner.

Inga skillnader i frekvens av infektioner sågs i kontrollerade studier bland patienter med plackpsoriasis som behandlats med Enbrel i upp till 24 veckor jämfört med de som fått placebo.

Allvarliga infektioner hos Enbrel-behandlade patienter inkluderade cellulit, gastroenterit, pneumoni, kolecystit, osteomyelit, gastrit, appendicit, streptokock-utlöst fasciit, myosit, septisk chock, divertikulit och abscess. I den tidigare nämnda dubbelblinda och öppna studien på patienter med plackpsoriasis rapporterade en patient en allvarlig infektion (pneumoni).

Allvarliga och dödliga infektioner har rapporterats under behandling med Enbrel; rapporterade patogener innefattar bakterier, mykobakterier (inklusive tuberkulos), virus och svamp. Några har inträffat inom ett par veckor efter påbörjad behandling med Enbrel hos patienter, som utöver reumatoid artrit har andra bakomliggande tillstånd (t ex diabetes, hjärtsvikt, tidigare kända aktiva eller kroniska infektioner) (se avsnittet 4.4). Enbrel kan öka dödligheten bland patienter med pågående sepsis.

I samband med Enbrelbehandling har opportunistiska infektioner, inklusive svamp-, parasit- (inklusive protozo), viral infektion (inklusive herpes zoster), bakterieinfektion (inklusive *Listeria* och *Legionella*), och atypiska mykobakterieinfektioner rapporterats. I en sammanslagning av ett antal kliniska studier var den totala incidensen av opportunistiska infektioner 0,09 % för de 15 402 patienterna som fick Enbrel. Justerat var denna fördelning 0,06 fall per 100 patientår. Erfarenheter efter godkännandet för försäljning visar att ungefär hälften av alla rapporterade fall av opportunistiska infektioner över hela världen var svampinfektioner. De vanligast rapporterade invasiva svampinfektionerna inkluderar *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* och *Histoplasma*. Bland de patienter som utvecklade opportunistiska infektioner orsakades mer än hälften av dödsfallen av en invasiv svampinfektion. I majoriteten av rapporterna med dödlig utgång hade patienterna pneumoni, orsakad av *Pneumocystis*, ospecifik systemisk svampinfektion eller aspergillosis (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Serumprover från vuxna patienter undersöktes vid flera tidpunkter med avseende på autoantikroppar. Bland de patienter med reumatoid artrit som undersöktes med avseende på antinukleära antikroppar (ANA) var andelen som utvecklade nya positiva ANA ($\geq 1:40$) högre hos de som behandlades med Enbrel (11 %) än hos de som fick placebo (5 %). Andelen patienter som utvecklade nya positiva antikroppar mot dubbelsträngat DNA var också högre, mätt med radioimmunundersökning (15 % hos patienter som fick Enbrel jämfört med 4 % i placebogruppern), och vid mätning med *Crithidia luciliae* (3 % hos patienter som fick Enbrel mot ingen i placebogruppern). Andelen patienter behandlade med Enbrel som utvecklade antikroppar mot antikardiolipin var på motsvarande sätt högre än i placebogruppern. Effekten av långtidsbehandling med Enbrel avseende utveckling av autoimmuna sjukdomar är ej känd.

Det har förekommit sällsynta rapporter om patienter, inklusive patienter med reumatoid faktor positiv RA som har utvecklat andra autoantikroppar i relation med ett lupusliknande syndrom eller utslag överensstämmande med subakut kutan lupus eller lupus discoides genom klinisk diagnos eller biopsi.

Pancytopeni och aplastisk anemi

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om pancytopeni och aplastisk anemi, varav vissa med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,06 % (frekvensen ”sällsynta”). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom 0,47 % (frekvensen ”mindre vanliga”). Det har förekommit spontanrapporter om interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros) där vissa har haft dödlig utgång.

Samtidig behandling med anakinra

I studier där vuxna patienter fick samtidig behandling med Enbrel och anakinra, sågs en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med enbart Enbrel. 2 % av patienterna (3 av 139) utvecklade neutropeni (neutrofiler < 1 000/mm³). Under neutropeni utvecklade en patient cellulit som läktes efter sjukhusvistelse (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Förhöjda leverenzymvärden

Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,54 % (frekvensen ”mindre vanliga”). Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden 4,18 % (frekvensen ”vanliga”).

Autoimmun hepatit

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,02 % (frekvensen ”mycket sällsynta”). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit 0,24 % (frekvensen ”mindre vanliga”).

Pediatrisk population

Biverkningar hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generellt var biverkningarna hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit med avseende på frekvens och typ liknande de som har setts hos vuxna patienter. Skillnader från vuxna och andra speciella överväganden diskuteras i följande stycken.

De infektioner som observerats i kliniska prövningar på patienter i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit var generellt lindriga till måttliga och överensstämde med de som vanligen ses hos barn i öppenvården. Allvarliga biverkningar som rapporterades inkluderade varicella med tecken och symtom på aseptisk meningit, som tillfrisknade utan följsjukdomar (se också avsnitt 4.4), blindtarmsinflammation, gastroenterit, depression/personlighetsförändring, kutana sår, esofagit/gastrit, septisk chock (streptokocker grupp A), diabetes mellitus typ I och mjukdels- och postoperativ sårinfektion.

I en studie på barn i åldrarna 4 till 17 år med juvenil idiopatisk artrit utvecklade 43 av 69 barn (62 %) en infektion under den 3 månader långa behandlingen med Enbrel (öppen, okontrollerad del av studien), frekvensen och allvarlighetsgraden av infektioner var likartade för 58 patienter som slutförde 12 månader förlängd öppen terapi. Art och omfattning av andra biverkningar hos patienter med juvenil idiopatisk artrit liknade de som har setts i försök med Enbrel hos vuxna patienter med reumatoid artrit

och majoriteten var lindriga. Ett flertal biverkningar rapporterades oftare hos de 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fick Enbrel under 3 månader jämfört med de 349 vuxna patienter med reumatoid artrit. Dessa inkluderade huvudvärk (19 % av patienterna, 1,7 fall per patient och år), illamående (9 %, 1,0 fall per patient och år), buksmärtor (19 %, 0,74 fall per patient och år) och kräkningar (13 %, 0,74 fall per patient och år).

I kliniska studier på juvenil idiopatisk artrit har det förekommit 4 rapporter gällande makrofagaktiveringssyndrom.

Biverkningar hos pediatrika patienter med plackpsoriasis

I en 48-veckors studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med plackpsoriasis var de rapporterade biverkningarna liknande de som setts i tidigare studier på vuxna med plackpsoriasis.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga dosbegränsande toxiciteter observerades vid kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit. Den högsta prövade dosen har varit en inledande intravenös dos om 32 mg/m² följt av subkutana doser om 16 mg/m² två gånger per vecka. En patient med reumatoid artrit gav sig själv av misstag 62 mg Enbrel subkutant två gånger dagligen i 3 veckor, utan att uppleva biverkningar. Det finns ingen känd antidot mot Enbrel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunosuppressiva medel, TNF- α -hämmare, ATC-kod: L04AB01

Tumour necrosis factor (TNF) är ett dominerande cytokin i den inflammatoriska processen vid reumatoid artrit. Förhöjda halter av TNF återfinns även i synovialvätskan och psoriatiska plack hos patienter med psoriasisartrit och i serum och synovialvävnad hos patienter med ankyloserande spondylit. Vid plackpsoriasis leder infiltration av inflammatoriska celler inkluderande T-celler till ökade TNF nivåer i de psoriatiska lesionerna jämfört med nivåerna i icke angripen hud. Etanercept är en kompetitiv hämmare av TNF som binder cellväggen, och därigenom hämmar den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin är proinflammatoriska cytokiner som binder till två olika receptorer på cellytan: receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p55 (55-kilodalton) respektive receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p75 (75-kilodalton). Båda dessa TNF-receptorer föreligger naturligt både membranbundna och fria. Fria TNF-receptorer tros reglera den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin föreligger främst som homotrimerer, och deras biologiska aktivitet sammanhänger med tvärbinding mellan TNF-receptorer på cellytan. Dimera lösliga receptorer som etanercept har högre affinitet för TNF än monomera receptorer, och är avsevärt mer effektiva som konkurrerande hämmare för bindning av TNF vid cellväggsreceptorerna. Dessutom får substansen en längre halveringstid i serum genom användning av en Fc-region i immunoglobulin som fusionslement vid uppbyggnaden av den dimera receptorn.

Verkningsmekanism

En stor del av patologin i lederna vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit och hudpatologin vid plackpsoriasis orsakas av proinflammatoriska molekyler som hänger samman i ett nätverk som styrs av TNF. Verkningsmekanismen hos etanercept tros vara att den konkurrerar med TNF-bindningen till cellytans TNF-receptorer, så att cellens TNF-styrda respons stoppas när TNF blir biologiskt inaktivt. Etanercept kan också påverka biologiska svar som styrs av andra molekyler nedströms (t ex cytokiner, adhesionsmolekyler, proteinaser) vilka induceras eller regleras av TNF.

Klinisk effekt och säkerhet

I detta avsnitt presenteras data från fyra randomiserade kontrollerade studier på vuxna med reumatoid artrit, en studie på vuxna med psoriasisartrit, en studie på vuxna med ankyloserande spondylit, två studier på vuxna med icke-radiografisk axial spondylartrit, fyra studier på vuxna med plackpsoriasis, tre studier på juvenil idiopatisk artrit och en studie på pediatrika patienter med plackpsoriasis.

Vuxna med reumatoid artrit

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. I denna undersökning ingick 234 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett och högst fyra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD-medel). Doser på 10 mg eller 25 mg Enbrel eller placebo gavs subkutant två gånger per vecka under 6 månader i följd. Resultaten från denna kontrollerade studie uttrycktes i procent förbättring av reumatoid artrit, beräknat utifrån de responskriterier som fastställdes av American College of Rheumatology (ACR).

ACR svar på 20 och 50 var efter 3 och 6 månader högre hos patienter som behandlats med Enbrel än hos patienter som behandlats med placebo (ACR 20: Enbrel 62% och 59%, placebo 23% och 11 % vid 3 respektive 6 månader; ACR 50: Enbrel 41 % och 40 %, placebo 8 % och 5 % vid 3 respektive 6 månader; $p < 0,01$ Enbrel mot placebo vid alla tidpunkter för både ACR 20 och ACR 50 svar).

Omkring 15 % av de patienter som fick Enbrel uppnådde ett ACR-svar på 70 vid månad 3 och månad 6, jämfört med mindre än 5 % av dem som fick placebo. Hos de patienter som fick Enbrel uppträdde det kliniska svaret normalt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling, och sågs nästan genomgående efter 3 månader. Man såg ett dos-effekt samband, där effekten av 10 mg låg mellan placebo och 25 mg. Enbrel var signifikant bättre än placebo enligt alla ACR-kriterierna, liksom i fråga om andra symtom på RA-aktivitet som inte ingår i ACR-kriterierna, exempelvis morgonstelhet. Under undersökningens gång fick patienterna fylla i en Health Assessment Questionnaire (HAQ) var tredje månad, med frågor om rörelsehinder, vitalitet, psykisk hälsa, allmänt hälsotillstånd och artritrelaterade symtom. På alla underområden som täcktes av HAQ förbättrades tillståndet hos de patienter som behandlades med Enbrel i förhållande till kontrollpatienterna vid 3 och 6 månader.

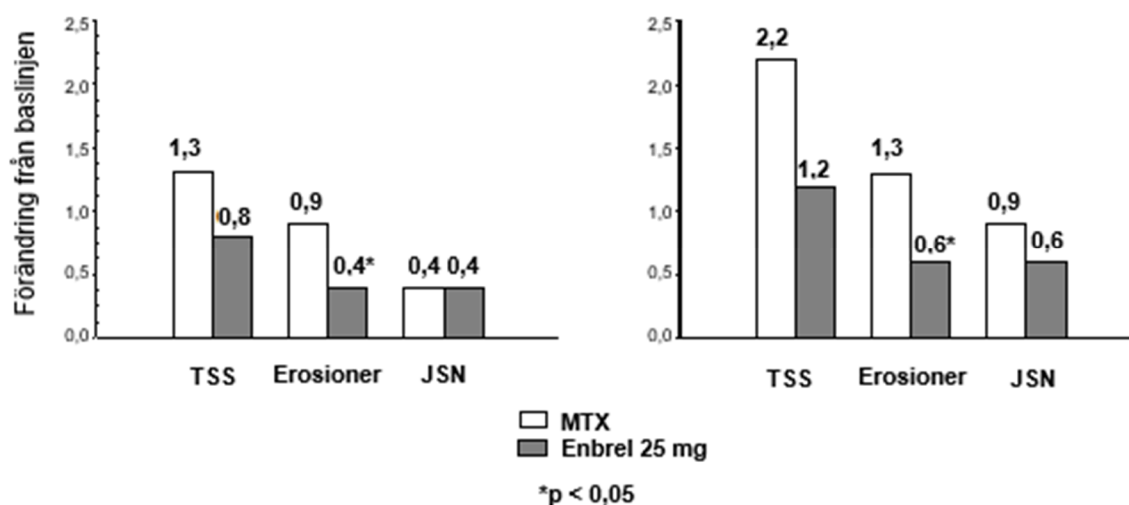
Inom en månad efter avslutad behandling med Enbrel återkom i allmänhet symtom på artrit. Baserat på resultat från en öppen studie, gav återupptagen behandling med Enbrel (efter behandlingsuppehåll i upp till 24 månader) samma svar som hos patienter som behandlats med Enbrel utan uppehåll. Bestående svar har setts i upp till 10 år i öppna studier med förlängd behandling, när patienter erhållit Enbrel utan uppehåll.

Effekten av Enbrel jämfördes med metotrexat i en randomiserad, jämförande kontrollerad studie med blindad röntgenutvärdering som primär endpoint för 632 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit (< 3 års sjukdom) som aldrig hade behandlats med metotrexat. Doser på 10 mg eller 25 mg Enbrel administrerades subkutant två gånger i veckan i upp till 24 månader. Metotrexatdoserna trappades upp från 7,5 mg/vecka till maximum på 20 mg/vecka under studiens 8 första veckor och fortsatte upp till 24 månader. Kliniska förbättringar, inklusive insättande av effekt inom 2 veckor, med Enbrel 25 mg liknade de som man hade sett i de tidigare studierna och de kvarstod i upp till 24 månader. Vid utgångsvärdet, hade patienterna en måttlig rörelseoförmåga, med ett medelvärde på HAQ-skalan på 1,4 till 1,5. Behandling med Enbrel 25 mg resulterade i tydliga förbättringar vid 12 månader, med

ungefär 44 % av patienterna som uppnådde normalt HAQ resultat (mindre än 0,5). Denna fördel kvarstod i år 2 av studien.

I denna studie, bedömdes leddestruktionen röntgenologiskt och uttrycktes som förändring i Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, antal erosioner (the erosion score) och minskning av ledspalt (Joint Space Narrowing score, JSN). Röntgen av händer/vrister och fötter avlästes vid utgångsvärdet och 6, 12 och 24 månader. 10 mg Enbrel hade genomgående mindre effekt på leddestruktionen än dosen på 25 mg. Enbrel 25 mg var signifikant bättre än metotrexat i antal erosioner (erosion scores) vid både 12 och 24 månader. Skillnaderna i TSS och JSN mellan metotrexat och Enbrel 25 mg var inte statistiskt signifikanta. Resultaten visas i nedanstående graf.

Röntgenologiskt förlopp: Enbrel jämfört med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på <3 år



I en annan jämförande kontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie, jämfördes klinisk effekt, säkerhet och röntgenologiskt förlopp hos RA patienter behandlade med Enbrel ensamt (25 mg två gånger i veckan), enbart metotrexat (7,5 till 20 mg per vecka, median dos 20 mg) eller en kombination av Enbrel och metotrexat. Behandlingarna påbörjades samtidigt och jämfördes hos 682 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit med en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 års (median 5 år) duration där svaret på minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD) förutom metotrexat varit otillräckligt.

Patienter i gruppen som behandlats med Enbrel i kombination med metotrexat hade signifikant högre svar avseende ACR 20, ACR 50 och ACR 70 samt förbättrade DAS- och HAQ-värden vid både 24 och 52 veckor än patienter i grupperna som enbart fått ett läkemedel (resultaten visas i tabellen nedan). Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen Enbrel och metotrexat jämfört med Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi.

Resultat av klinisk effekt vid 12 månader: jämförelse mellan Enbrel, metotrexat och Enbrel i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år

Endpoint Tidpunkt	Metotrexat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexat (n = 231)
ACR respons^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % †,ϕ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % †,ϕ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % †,ϕ
DAS			
Utgångsvärde ^b	5,5	5,7	5,5
Värde vecka 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
Remission ^c	14 %	18 %	37 % †,ϕ
HAQ			
Utgångsvärde	1,7	1,7	1,8
Vecka 52	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

a: Patienter som inte fullföljde studien i 12 månader ansågs som icke-responders

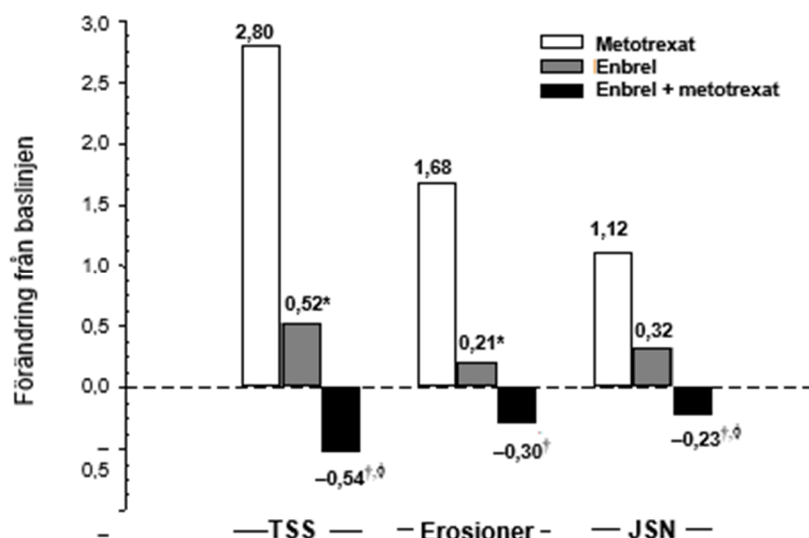
b: Resultaten för DAS är medelvärden,

c: Remission definieras som DAS <1,6

Parvis jämförelse p-värde: † = p<0,05 vid jämförelse av Enbrel + metotrexat mot metotrexat and ϕ = p<0,05 vid jämförelse av Enbrel + metotrexat mot Enbrel

Röntgenologiskt förlopp vid 12 månader var signifikant lägre i Enbrel-gruppen än i metotrexat-gruppen, medan kombinationen var signifikant bättre än någon av monoterapierna på att förlångsamma röntgenologiskt förlopp (se figuren nedan).

Röntgenologiskt förlopp: jämförelse mellan Enbrel, metotrexat och Enbrel i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år (12 månaders resultat)



Parvis jämförelse p-värde: * = p<0,05 vid jämförelse av Enbrel mot metotrexat, † = p<0,05 vid jämförelse av Enbrel+metotrexat mot metotrexat och ϕ = p<0,05 vid jämförelse av Enbrel+metotrexat mot Enbrel

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen Enbrel och metotrexat jämfört med Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi. På liknande sätt noterades också

signifikanta fördelar med Enbrel givet som monoterapi jämfört med behandling av enbart metotrexat efter 24 månader.

I en analys där alla patienter som föll bort ur studien av olika anledningar ansågs ha sett någon försämring, var procentandelen patienter som inte hade försämrats (förändring av TSS $\leq 0,5$) efter 24 månader högre i grupperna Enbrel kombinerat med metotrexat jämfört med grupperna som behandlades med antingen enbart Enbrel eller enbart metotrexat (62 %, 50 % respektive 36 %, $p < 0,05$). Skillnaden mellan Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi var också signifikant ($p < 0,05$). Hos patienter som fullföljde behandlingen i 24 månader var frekvensen för icke-progression 78 %, 70 % respektive 61%.

Säkerheten och effekten av 50 mg Enbrel (två injektioner à 25 mg givet subkutant) administrerat en gång per vecka utvärderades i en dubbel-blind placebokontrollerad studie inkluderande 420 patienter med aktiv RA. I denna studie erhöll 53 patienter placebo, 214 patienter erhöll 50 mg Enbrel en gång per vecka och 153 patienter erhöll 25 mg Enbrel två gånger per vecka. För de två behandlingsregimerna med Enbrel var säkerhets- och effektprofilerna jämförbara vid vecka 8 (effekt på RA-symtom). Efter 16 veckors behandling påvisades däremot ej jämförbarhet (non-inferiority) mellan de två behandlingsregimerna.

Vuxna med psoriasisartrit

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterna var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv psoriasisartrit (≥ 3 svullna leder och ≥ 3 ömma leder) i minst en av följande former: (1) distalt interfalangealt (DIP) engagemang; (2) polyartikulär artrit (frånvaro av reumatoida knölar och närvaro av psoriasis); (3) arthrites mutilans; (4) asymmetrisk psoriasisartrit; eller (5) spondylitliknande ankylos. Patienterna hade också psoriasisplack som var ≥ 2 cm i diameter. Patienterna hade tidigare behandlats med NSAID (86%), DMARD (80%) och kortikosteroider (24 %). Patienter som behandlades med metotrexat (stabil i ≥ 2 månader) kunde fortsätta med en stabil dos av ≤ 25 mg metotrexat/vecka. Doser om 25 mg Enbrel (baserat på dositeringsstudier på patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader. I slutet av den dubbelblinda studien erbjöds patienterna att fortsätta i en förlängd öppen långtidsstudie i upp till 2 år.

Det kliniska svaret uttrycktes som den procentuella andelen av patienterna som uppnår ACR-svar 20, 50 och 70 och procentandelar med förbättring av Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC). Resultaten är summerade i tabellen nedan.

**Respons för patienter med psoriasisartrit i
en placebokontrollerad prövning**

	Procent av patienterna	
	Placebo	Enbrel ^a
Psoriasisartritsvar	n = 104	n = 101
ACR 20		
3 månader	15	59 ^b
6 månader	13	50 ^b
ACR 50		
3 månader	4	38 ^b
6 månader	4	37 ^b
ACR 70		
3 månader	0	11 ^b
6 månader	1	9 ^c
PsARC		
3 månader	31	72 ^b
6 månader	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel subkutant två gånger i veckan

b: p<0,001, Enbrel vs placebo

c: p<0,01, Enbrel vs placebo

Bland patienter med psoriasisartrit som fick Enbrel, var det kliniska svaret tydligt vid det första återbesöket (efter 4 veckor) och det bibehölls under 6 månaders behandling. Enbrel var signifikant bättre än placebo i alla mätningar av sjukdomsaktivitet (p<0,001), och svaren var likadana med eller utan samtidig metotrexatterapi. Livskvalitet för patienterna med psoriasisartrit utvärderades vid varje tillfälle enligt HAQs invaliditetsskala. Utvärderingen enligt invaliditetsskalan hade signifikant förbättrats vid varje tillfälle för patienterna med psoriasisartrit som behandlades med Enbrel, jämfört med placebo (p<0,001).

Radiologiska förändringar bedömdes i psoriasisartritstudien. Röntgenbilder av händer och vristar utfördes vid ingång i studien och vid 6, 12 och 24 månader. Modifierad TSS vid 12 månader finns presenterat i tabellen nedan. I en analys där alla patienter som lämnat studien beaktades som om att de progredierat i sin leddestruktion, var andelen patienter utan progression vid 12 månader (TSS-förändring ≤ 0,5) större i Enbrel gruppen jämfört med placebo (73 % vs 47 %, respektive p ≤ 0,001). Enbrels effekt på radiologisk progression bibehölls hos patienter som fortsatte behandlingen under studiens andra år. Fördröjningen av perifer leddestruktion observerades hos patienter med symmetrisk polyartikulär ledpåverkan.

Genomsnittlig (SE) årlig förändring från studiestart av Total Sharp Score

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

SE = standardfel

a = p-värde = 0,0001

Behandling av Enbrel förbättrade fysisk funktion i den dubbelblinda delen av studien, vilket bibehölls under förlängningen av studien i upp till 2 år.

I subgrupperna ankyloserande spondylit-liknande symtom och i gruppen patienter med mutilerande psoriasisartrit artropati var antalet patienter ej tillräckligt stort för att utvärdera effekten av Enbrel.

Ingen studie är gjord på patienter med psoriasisartrit som behandlats med 50 mg administrerat en gång per vecka. Belägg för effekt vid administrering en gång per vecka för denna patientgrupp baseras på data från en studie gjord på patienter med ankyloserande spondylit.

Vuxna med ankyloserande spondylit

Effekten av Enbrel hos patienter med ankyloserande spondylit utvärderades i 3 randomiserade dubbelblinda studier som jämförde 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka med placebo. Totalt 401 patienter undersöktes, varav 203 behandlades med Enbrel. Den största av dessa studier (n=277) inkluderade patienter som var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv ankyloserande spondylit definierad som resultat ≥ 30 på visuell analog skala (VAS) med avseende på genomsnittlig duration och intensitet av morgonstelhet plus VAS-resultat på ≥ 30 för minst 2 av följande 3 parametrar: patientens egen bedömning av sin totala situation, VAS-medelvärden för nattlig ryggsmärta och total ryggsmärta; i genomsnitt 10 frågor på Bath Ankyloserande Spondylit Funktions Index (BASFI). Patienter som fick DMARD, NSAID eller kortikosteroider fick fortsätta med dessa i stabila doser. Patienter med fullständigt sammanväxt pelvospondylit var inte inkluderade i studien. Doser på 25 mg Enbrel (baserat på dossökande studier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader till 138 patienter.

Den primära effektparametern (ASAS 20) innebar $\geq 20\%$ förbättring i minst 3 av de 4 responskriterierna för utvärdering av ankyloserande spondylit (ASAS) (patientens egen bedömning av sin totala situation, ryggsmärta, BASFI och inflammation) och ingen försämring i de övriga kriterierna. ASAS 50 och 70 respons innebar en 50 %-ig respektive 70 %-ig förbättring i samma responskriterier.

Jämfört med placebo, resulterade behandling med Enbrel i signifikanta förbättringar i ASAS 20, ASAS 50 och ASAS 70 så tidigt som 2 veckor efter det att behandlingen inletts.

Respons för patienter med ankyloserande spondylit i en placebokontrollerad prövning		
	Procent av patienterna	
Ankyloserande Spondylit Respons	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 veckor	22	46 ^a
3 månader	27	60 ^a
6 månader	23	58 ^a
ASAS 50		
2 veckor	7	24 ^a
3 månader	13	45 ^a
6 månader	10	42 ^a
ASAS 70 :		
2 veckor	2	12 ^b
3 månader	7	29 ^b
6 månader	5	28 ^b
a: p < 0,001, Enbrel vs. placebo		
b: p=0,002, Enbrel vs. Placebo		

Bland patienter med ankyloserande spondylit som fått Enbrel, var det kliniska svaret märkbart vid det första besöket (2 veckor) och bibehölls under 6 månaders behandling. Svaret var likartat hos patienter med eller utan annan samtidig behandling vid baseline.

Likartade resultat erhöles i de 2 mindre studierna på ankyloserande spondylit.

I en fjärde studie, en dubbelblind placebokontrollerad studie på 356 patienter med aktiv ankyloserande spondylit, studerades säkerhet och effekt av 50 mg Enbrel (två subkutana injektioner á 25 mg)

administrerat en gång per vecka jämfört med 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka. Säkerhets- och effektprofilen för 50 mg givet en gång per vecka och 25 mg givet två gånger per vecka blev likartade.

Vuxna patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit

Studie 1

Enbrels effekt hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-AxSpa) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 12-veckorsstudie. I studien utvärderades 215 vuxna patienter (modifierad intent-to-treat-population) med aktiv nr-AxSpa (18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde ASAS-klassificeringskriterierna för axial spondylartrit, men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller att de uppvisade intolerans mot två eller flera NSAID-läkemedel. Under den dubbelblinda perioden fick patienterna 50 mg Enbrel en gång per vecka eller placebo i 12 veckor. Det primära effektmåttet (ASAS 40) var 40 % förbättring i minst tre av fyra ASAS-domäner och avsaknad av försämring i den sista domänen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period då alla patienter fick 50 mg Enbrel en gång per vecka i upp till ytterligare 92 veckor. MR av sakroiliakaleden och ryggraden gjordes för att utvärdera inflammationen vid baseline och vid vecka 12 och 104.

Jämfört med placebo resulterade behandlingen med Enbrel i statistiskt signifikant förbättring i ASAS 40, ASAS 20 och ASAS 5/6. En signifikant förbättring observerades även för partiell remission enligt ASAS och BASDAI 50. Resultaten vid vecka 12 visas i tabellen nedan.

Effekt i placebokontrollerad nr-AxSpa-studie: Andel patienter i procent som uppnår effektmått

Dubbelblinda kliniska svar vid vecka 12	Placebo N=106 till 109*	Enbrel N=103 till 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS partiell remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Vissa patienter tillhandahöll inte fullständiga data för alla effektmått

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ respektive c: $< 0,05$ mellan Enbrel och placebo

Vid vecka 12 förekom en statistiskt signifikant förbättring i SPARCC-poängen (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) för sakroiliakaleden (SI) mätt med MR för patienter som fick Enbrel. Justerad genomsnittlig förändring från baseline var 3,8 för patienter som behandlades med Enbrel (n=95) jämfört med 0,8 för patienter som behandlades med placebo (n=105) ($p < 0,001$). Vid vecka 104, var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i SPARCC poäng mätt på MRI för alla Enbrel-behandlade patienter 4,64 för SI (n = 153) och 1,40 ryggraden (n = 154).

Enbrel visade en större statistiskt signifikant förbättring mellan baseline och vecka 12 jämfört med placebo i de flesta utvärderingar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion, bland annat BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score och SF-36 Physical Component Score.

De kliniska svaren hos nr-AxSpa-patienter som fick Enbrel var tydliga vid första besöket (2 veckor) och fortsatte att vara det under 2 års behandling. Förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bibehölls också under 2 års behandling. 2-årsdata visade inga nya säkerhetsfynd. Vid vecka 104 hade 8 patienter progredierat till Grad 2 bilateralt på ryggröntgen enligt de modifierade New York kriterierna, ett tecken på axial spondylartrit.

Studie 2

I denna öppna multicenterstudie i fas 4 med 3 studieperioder utvärderades utsättning av och upprepad behandling med Enbrel hos patienter med aktiv nr-AxSpa som fick ett adekvat behandlingsvar (inaktiv sjukdom, definierat som poäng för C-reaktivt protein (CRP) för sjukdomsaktivitet vid ankyloserande spondylit [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)] på under 1,3) efter 24 veckors behandling.

209 vuxna patienter med aktiv nr-AxSpa (ålder 18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde klassificeringskriterierna för ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) för axial spondylartrit (men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS), som hade positiva MR-fynd (aktiv inflammation på MR som gav stark misstanke om sakroiliit i samband med SpA) och/eller positivt hsCRP (definierat som högkänsligt C-reaktivt protein [hsCRP] > 3 mg/l), och aktiva symtom definierade som ASDAS-CRP på 2,1 eller högre vid screeningbesöket, fick Enbrel 50 mg öppet en gång per vecka samt stabil bakgrundsbehandling med NSAID med högsta tolererade antiinflammatoriska dos under 24 veckor i period 1. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller var intoleranta mot två eller flera NSAID. Vid vecka 24 hade 119 patienter (57 %) uppnått inaktiv sjukdom och inledde period 2 med en 40 veckor lång utsättningsfas där de avslutade behandlingen med etanercept men fortsatte med sin bakgrundsbehandling med NSAID. Det primära effektmåttet var antalet skov (definierat som en ASDAS sänkningsreaktion på 2,1 eller högre) inom 40 veckor efter utsättningen av Enbrel. Patienter med sjukdomsskov fick behandling igen med Enbrel 50 mg per vecka i 12 veckor (period 3).

Under period 2 ökade andelen patienter med ≥ 1 skov från 22 % (25/112) vecka 4 till 67 % (77/115) vecka 40. Totalt fick 75 % (86/115) av patienterna ett skov vid någon tidpunkt inom 40 veckor efter utsättning av Enbrel.

Det viktigaste sekundära målet med studie 2 var att uppskatta tiden till sjukdomsskov efter utsättning av Enbrel och att jämföra tiden till skov med den hos patienterna i studie 1 som uppfyllde rekryteringskraven för att delta i utsättningsfasen i studie 2 och fortsatte med Enbrel-behandling.

Mediantiden till sjukdomsskov efter utsättning av Enbrel var 16 veckor (95 % KI: 13-24 veckor). Mindre än 25 % av patienterna i studie 1 som fortsatte med behandlingen fick ett skov under 40-veckorsperioden, motsvarande den i period 2 i studie 2. Tiden till skov var statistiskt signifikant kortare hos deltagare som avbröt Enbrel-behandlingen (studie 2) än hos dem som fick fortsatt behandling med etanercept (studie 1), $p < 0,0001$.

Av de 87 patienter som inledde period 3 och fick upprepad behandling med Enbrel 50 mg per vecka i 12 veckor uppnådde 62 % (54/87) åter inaktiv sjukdom, varav 50 % inom 5 veckor (95 % KI: 4-8 veckor).

Vuxna med plackpsoriasis

Enbrel rekommenderas för användning hos patienter som definieras i avsnitt 4.1. Patienter i behandlingspopulationen som "inte svarat på" definieras som otillräcklig respons (PASI <50 eller PGA mindre än bra), eller försämring av sjukdomen under behandlingstiden, och som fick en adekvat dos under en tillräckligt lång tid för att utvärdera det kliniska svaret med åtminstone en av de tre tillgängliga systemiska terapierna.

Enbrels effekt jämfört med andra systemiska behandlingar hos patienter med moderat till svår psoriasis (med respons för andra systemiska behandlingar) har ej utvärderats i studier som direkt jämför Enbrel med andra systemiska behandlingar. Istället har Enbrels säkerhet och effekt fastställdes i fyra randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier. Det primära slutmålet för effekt i alla fyra studierna var andelen patienter i varje behandlingsgrupp som uppnådde PASI 75 (d.v.s. minst 75 % förbättring av Psoriasis Area and Severity Index värdet i förhållande till baseline) vid 12 veckor.

Studie 1 var en fas 2 studie på patienter med aktiv men kliniskt stabil plackpsoriasis som involverade ≥ 10 % av kroppsytan och som var ≥ 18 år gamla. 112 patienter randomiserades till att erhålla Enbrel 25 mg (n=57) eller placebo (n=55) två gånger i veckan under 24 veckor.

Studie 2 utvärderade 652 patienter med kronisk plackpsoriasis där samma inklusionskriterier användes som i studie 1 med tillägget minimum psoriasis area och severity index (PASI) på 10 vid screening. Enbrel administrerades i doserna 25 mg en gång i veckan, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg två gånger i veckan under 6 på varandra följande månader. Under de första 12 veckorna i den dubbelblinda behandlingsperioden fick patienterna placebo eller någon av de tre doserna av Enbrel enligt ovan. Efter 12 veckors behandling fick patienterna i placebogruppen börja med en blind behandling med Enbrel (25 mg två gånger i veckan); patienterna i de aktiva behandlingsgrupperna fortsatte fram till vecka 24 med samma dos som de ursprungligen randomiserats till.

Studie 3 utvärderade 583 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2. Patienterna i denna studie fick 25 mg eller 50 mg Enbrel eller placebo två gånger i veckan i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 25 mg Enbrel två gånger i veckan i ytterligare 24 veckor i en öppen studie.

Studie 4 utvärderade 142 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2 och 3. Patienterna i denna studie fick en dos på 50 mg Enbrel eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 50 mg Enbrel en gång per vecka i ytterligare 12 veckor i en öppen studie.

I studie 1 hade den Enbrelbehandlade gruppen en signifikant större andel patienter med PASI 75 respons vid vecka 12 (30 %) jämfört med den placebobehandlade gruppen (2 %) ($p < 0.0001$). Vid 24 veckor hade 56 % av patienterna i den Enbrelbehandlade gruppen uppnått PASI 75 jämfört med 5 % av de placebobehandlade patienterna. De viktigaste resultaten från studierna 2, 3 och 4 visas nedan.

Respons hos patienter med psoriasis i studierna 2, 3 och 4

Effekt (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----				-----Studie 4-----		
	Placebo n = 166 v 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 v 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 v 12	-----Enbrel-----	
		25 mg 2 gång- er/ vecka n = 162 v 12	50 mg 2 gång- er/ vecka n = 162 v 24 ^a	25 mg 2 gång- er/ vecka n = 196 v 12	50 mg 2 gång- er/ vecka n = 196 v 12		50 mg en gång/ vecka n = 96 v 12	50 mg en gång/ vecka n = 90 v 24 ^a			
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , klar eller nästan klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ jämfört med placebo

a. Ingen statistisk jämförelse gjordes mot placebo vid 24 veckor i studierna 2 och 4 eftersom den ursprungliga placebogruppen började ta Enbrel 25 mg 2 gånger/vecka eller 50 mg en gång/vecka från vecka 13 till vecka 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Klar eller nästan klar definieras som 0 eller 1 på en skala från 0 till 5.

Bland patienter med plackpsoriasis, som behandlats med Enbrel, noterades signifikant responsjämfört med placebo vid första besöket (2 veckor) och bibehölls under 24 veckors behandling.

Studie 2 hade även en period med utsättning av medicineringsen. Patienter som uppnådde en PASI-förbättring på minst 50% vid vecka 24 avslutade behandlingen. Patienterna utan behandling observerades med avseende på förekomst av rebound (PASI \geq 150% i förhållande till baseline) och

tiden till relapse (definierad som en förlust av minst hälften av förbättringen som uppnåddes från start till vecka 24). Under den behandlingsfria perioden återkom symtomen på psoriasis gradvis (i medeltal 3 månader till relapse). Inget återkommande skov av sjukdomen och inga psoriasisrelaterade allvarliga biverkningar observerades. Det fanns tecken på att patienter som förbättrades efter den initiala Enbrelbehandlingen, hade nytta av en återupptagen behandling.

I studie 3 hade majoriteten av de patienter (77%) som ursprungligen randomiserats till 50 mg två gånger i veckan och som fick sin dos av Enbrel sänkt till 25 mg två gånger i veckan vid vecka 12, bibehöll sina PASI 75 resultat genom vecka 36. PASI 75 resultaten fortsatte att förbättras mellan vecka 12 och vecka 36 för de patienter som fick 25 mg två gånger i veckan genom hela studien.

I studie 4 hade den grupp som behandlades med Enbrel en högre andel patienter med PASI 75 vid 12 veckor (38 %) jämfört med den grupp som fått placebo (2 %) ($p < 0,0001$). För de patienter som fick 50 mg en gång per vecka genom hela studien fortsatte effekten att öka så att 71 % uppnådde PASI 75 vid 24 veckor.

I öppna långtidsstudier (i upp till 34 månader) där Enbrel givits kontinuerligt utan uppehåll bibehölls det kliniska svaret, och säkerheten var jämförbar med den man sett i kortare studier.

En analys av data från kliniska prövningar påvisade inga sjukdomskaraktäristika vid studiestart som skulle kunna hjälpa klinikerna vid val av det mest lämpliga behandlingsalternativet (tillfällig eller kontinuerlig behandling). Därför ska valet av tillfällig eller kontinuerlig behandling baseras på läkarens bedömning och på den enskilde patientens behov.

Antikroppar mot Enbrel

Antikroppar mot etanercept har påvisats i serum hos vissa patienter som behandlats med etanercept. Dessa antikroppar har alla varit icke neutraliserande och i allmänhet tillfälliga. Det verkar inte finnas något samband mellan utvecklandet av antikroppar, kliniskt svar eller biverkningar.

Hos patienter som i kliniska studier behandlats med rekommenderade doser av etanercept i upp till 12 månader var den kumulativa frekvensen av patienter som hade utvecklat antikroppar mot etanercept ungefär 6% vid reumatoid artrit, 7,5% vid psoriasisartrit, 2% vid ankyloserande spondylit, 7% vid psoriasis, 9,7% vid plackpsoriasis hos pediatrika patienter och 4,8% vid juvenil idiopatisk artrit.

Andelen av patienterna som utvecklat antikroppar mot etanercept vid långtidsbehandling (i upp till 3,5 år) ökade som förväntat över tiden. Då antikropparna varit tillfälliga så har förekomsten av antikroppar hos patienterna vid varje undersökningstillfälle varit mindre än 7 % hos patienter med reumatoid artrit och psoriasis.

I en långtidsstudie på patienter med psoriasis som fått 50 mg två gånger per vecka i 96 veckor var förekomsten av antikroppar vid varje undersökningstillfälle ca 9 %.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Säkerheten och effekten av Enbrel bedömdes i en två-fas-studie hos 69 barn med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp och varierande debuttyper (polyartrit, pauciartrit, systemisk debut). Patienter i åldrarna 4 till 17 år med måttlig till svår aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, resistent eller intolerant mot metotrexat var med i studien. Patienter kvarstod på en oförändrad dos av ett nonsteroidalt antiinflammatoriskt läkemedel och/eller prednison ($< 0,2$ mg/kg/dag eller max 10 mg). I fas 1, fick alla patienter 0,4 mg/kg (max 25 mg per dos) Enbrel subkutant två gånger per vecka. I fas 2, randomiserades patienter med ett kliniskt svar vid dag 90 till att antingen kvarstå på Enbrel eller få placebo under fyra månader och bedömdes med avseende på sjukdomsskov. Svaren mättes genom användning av ACR Pedi 30, definierat som ≥ 30 % förbättring i minst 3 av 6 av de JRA fastställda kriterierna och ≥ 30 % försämring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna. Kriterierna inkluderade antalet leder med aktivitet, inskränkning av rörelseförmågan, läkarens och patientens/förälderns allmänna bedömning av situationen, funktionsbedömning och SR. Ett skov

definierades som $\geq 30\%$ försämring i 3 av de 6 JRA fastställda kriterierna och $\geq 30\%$ förbättring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna och minst två leder med aktivitet.

I fas 1 av studien visade 51 av 69 (74%) ett kliniskt svar och fortsatte i fas 2. I fas 2, upplevde 6 av de 25 patienter (24%) som kvarstod på Enbrel ett skov av sjukdomen jämfört med 20 av 26 patienter (77%), som fick placebo ($p=0,007$). Från första början av fas 2, var mediantiden till ett nytt skov av sjukdomen ≥ 116 dagar för patienter som fick Enbrel och 28 dagar för patienter som fick placebo. En del av de patienter som fick ett kliniskt svar vid dag 90 och som ingick i fas 2 fortsatte att förbättras även från månad 3 till 7, medan de som fick placebo inte visade några förbättringar.

I en öppen förlängningsstudie av säkerheten fick 58 pediatrika patienter från ovanstående studie (från 4 års ålder vid rekryteringen) fortsatt behandling med Enbrel i upp till 10 år. Frekvensen allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner ökade inte med långtidsexponering.

Långtidssäkerhet av Enbrel som monoterapi ($n=103$), Enbrel i kombination med metotrexat ($n=294$) eller metotrexat som monoterapi ($n=197$) utvärderades upp till 3 år i ett register med 594 barn i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit, varav 39 av dem var i 2 till 3-årsåldern. Generellt, rapporterades infektioner oftare hos patienter som behandlades med etanercept jämfört med patienter som behandlades med enbart metotrexat (3.8 mot 2 %). Infektionerna relaterade till behandling med etanercept var av mer allvarlig karaktär.

I en annan öppen singelarmsstudie ($n=127$) behandlades 60 patienter med utvidgad oligoartrit (15 patienter i åldern 2-4 år, 23 patienter i åldern 5-11 år och 22 patienter i åldern 12-17 år), 38 patienter med entesitrelaterad artrit (12-17 år) och 29 patienter med psoriasisartrit (12-17 år) med Enbrel i dosen 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos), administrerat en gång per vecka i 12 veckor. För varje JIA-undertyp uppfyllde majoriteten av patienterna ACR Pedi 30-kriterierna och uppvisade kliniska förbättringar avseende sekundära effektmått som antal ömmande leder och läkarens allmänna bedömning. Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i andra JIA-studier.

Av de 127 patienterna i den överordnade studien deltog 109 patienter i den öppna förlängningsstudien och följdes i ytterligare 8 år, d.v.s. i upp till 10 år totalt. I slutet av förlängningsstudien hade 84 av 109 patienter (77 %) fullföljt studien: 27 patienter (25 %) medan de aktivt tog Enbrel, hos 7 patienter (6 %) hade behandlingen satts ut på grund av lågaktiv/inaktiv sjukdom, 5 patienter (5 %) hade börjat med Enbrel igen efter tidigare utsatt behandling och 45 patienter (41 %) hade slutat ta Enbrel (men övervakningen kvarstod). 25 av 109 patienter (23 %) hade avbrutit studien permanent. De förbättringar av klinisk status som uppnåddes i den överordnade studien bibehölls i allmänhet för alla endpoints för effekt under hela uppföljningsperioden. Patienter som aktivt tog Enbrel kunde delta i en frivillig period med utsättning och upprepad behandling en gång under förlängningsstudien baserat på prövarens bedömning av kliniskt svar. 30 patienter hade en utsättningsperiod. Hos 17 patienter rapporterades ett skov (definierat som $\geq 30\%$ försämring av minst 3 av de 6 ACR Pedi-komponenterna med $\geq 30\%$ förbättring i högst 1 av de återstående 6 komponenterna och minst 2 leder med aktivitet). Mediantiden till skov efter utsättning av Enbrel var 190 dagar. 13 patienter fick upprepad behandling och mediantiden till upprepad behandling efter utsättningen beräknades till 274 dagar. Till följd av det låga antalet datapunkter bör dessa resultat tolkas med försiktighet.

Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i den överordnade studien.

Inga studier har utförts på patienter med juvenil idiopatisk artrit för att bedöma effekten av fortsatt behandling till patienter som inte svarat på behandlingen inom 3 månader från behandlingsstarten med Enbrel. Inga studier har heller gjorts för att bedöma effekterna av minskad rekommenderad dos av Enbrel efter långtid användning hos patienter med JIA.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med moderat till svår plackpsoriasis (definierad med sPGA ≥ 3 , inklusive $\geq 10\%$ av BSA, och PASI ≥ 12). De i studien ingående patienterna hade tidigare fått

antingen ljusbehandling eller systemisk behandling eller hade haft otillräcklig effekt av lokala behandlingar.

Patienterna behandlades med Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Vid vecka 12 hade en större andel av de patienter som randomiserats till Enbrel en positiv effekt, i form av uppnådd PASI 75, än de som randomiserats till att få placebo.

Resultat hos pediatrika patienter med plackpsoriasis efter 12 veckor

	Enbrel 0,8 mg/kg en gång per vecka (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”klar” eller ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Förkortningar: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ jämfört med placebo

Efter den dubbelblinda behandlingsperioden på 12 veckor fick alla patienter Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka i ytterligare 24 veckor. Den respons som observerades under den öppna perioden av studien var liknande den som sågs under den dubbelblinda perioden.

Under en randomiserad utsättningsperiod fick signifikant fler patienter återfall (förlust av uppnådd PASI 75) bland de som blivit omrandomiserade till placebo, jämfört med de patienter som omrandomiserats till Enbrel. Med kontinuerlig behandling bibehölls effekten i upp till 48 veckor.

Långtidssäkerheten och effekten av Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka utvärderades i en öppen förlängningsstudie på 181 pediatrika patienter med plackpsoriasis upp till 2 år utöver de 48 veckorna i studien som diskuterades ovan. Långtidserfarenhet med Enbrel var generellt jämförbar med den ursprungliga 48 veckorsstudien och visade inte några nya säkerhetsfynd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Serumnivåer av etanercept bestämdes med en Enzyme-Linked Immunosorbent assay (ELISA) metod, som både kan detektera ELISA-reaktiva degraderingsprodukter och ursprungssubstansen.

Absorption

Etanercept absorberas långsamt från det subkutana injektionsstället och maximal koncentration uppnås omkring 48 timmar efter en engångsdos. Den absoluta biologiska tillgängligheten är 76 %. Vid tillförelse två gånger per vecka förväntas steady state-koncentrationen vara omkring två gånger den som erhålls efter engångsdoser. Efter en subkutan singeldos om 25 mg Enbrel uppmättes medelvärdet för C_{max} hos friska frivilliga försökspersoner till $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, och arean under kurvan var $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{timme/ml}$.

Genomsnittliga serumkoncentrationer hos behandlade RA patienter var vid steady state C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l och partiellt AUC 297 mgh/l för Enbrel 50 mg givet en gång per vecka (n=21), jämfört med C_{max} 2,6 mg/l, C_{min} 1,4 mg/l och partiellt AUC 316 mgh/l för Enbrel 25 mg givet två gånger per vecka (n=16). En öppen, engångsdos, cross over-studie med två behandlingar på friska försökspersoner, resulterade i att etanercept administrerat som en 50 mg/ml engångsinjektion var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner om 25 mg/ml vardera.

I en populationskinetisk analys på patienter med ankyloserande spondylit var AUC vid steady state $466 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ för 50 mg Enbrel givet en gång per vecka (n=154) och $474 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ för Enbrel 25 mg givet två gånger per vecka (n=148).

Distribution

För att beskriva koncentrationen över tid för etanercept krävs en biexponentiell kurva. Den centrala distributionsvolymen för etanercept är 7,6 l, medan distributionsvolymen vid steady state är 10,4 l.

Eliminering

Etanercept utsöndras långsamt ur kroppen. Halveringstiden är lång, ca 70 timmar. Clearance är omkring 0,066 l/timme hos patienter med reumatoid artrit, vilket är något lägre än det värde på 0,11 l/timme som observerades hos friska frivilliga. Dessutom är farmakokinetiken för Enbrel hos patienter med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och plackpsoriasis likartad.

Det föreligger ingen märkbar farmakokinetisk skillnad mellan män och kvinnor.

Linjäritet

Dosproportionalitet har inte bestämts formellt, men ingen mättnad av clearance observerades över doseringsintervallet.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Trots att radioaktivitet utsöndras med urinen efter administrering av radioaktivt märkt etanercept till patienter och frivilliga, observerades inga höjda etanerceptkoncentrationer hos patienter med akut njursvikt. Nedsatt njurfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Nedsatt leverfunktion

Inga höjda etanerceptkoncentrationer observerades hos patienter med akut leversvikt. Nedsatt leverfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Äldre

Betydelsen av hög ålder undersöktes i de populationskinetiska studierna av etanerceptkoncentration i serum. Uppskattade värden på clearance och volym hos patienter mellan 65 och 87 år var liknande de hos patienter under 65 år.

Pediatrisk population

Pediatriska patienter med juvenil idiopatisk artrit

Vid en undersökning där patienter med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp behandlades med Enbrel fick 69 patienter (i åldrarna 4 till 17 år) 0,4 mg Enbrel/kg två gånger per vecka under tre månader. Serumkoncentrationen var liknande vad som har setts hos vuxna patienter med reumatoid artrit. De yngsta barnen (ålder 4 år) hade minskad clearance (ökad clearance vid normalisering för vikt), jämfört med äldre barn (ålder 12 år) och vuxna. Simulering av dosering tyder på att äldre barn (i åldrarna 10-17 år) kommer att ha serumnivåer nära de som har setts hos vuxna, medan yngre barn kommer att ha avsevärt lägre nivåer.

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

Pediatriska patienter med plackpsoriasis (4-17 år) fick 0,8 mg/kg (upp till maximalt 50 mg per vecka) av etanercept en gång per vecka i upp till 48 veckor. Medelserumkoncentrationen vid steady state var 1,6–2,1 µg/ml vid 12, 24 och 48 veckor. Denna medelkoncentration hos pediatriska patienter med plackpsoriasis var liknande den koncentration som observerades hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlade med 0,4 mg/kg etanercept två gånger per vecka, upp till en maximal dos på 50 mg per vecka). Denna medelkoncentration var också liknande den som sågs hos vuxna patienter med plackpsoriasis och som behandlades med 25 mg etanercept två gånger per vecka.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid toxikologiska undersökningar kunde ingen dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet påvisas. Enbrel har bedömts som icke genotoxisk utgående från ett antal undersökningar *in vitro* och *in vivo*. Studier i fråga om carcinogenicitet och standardbedömningar av fertilitet och postnatal toxicitet har inte gjorts med Enbrel, eftersom neutraliserande antikroppar utvecklas hos gnagare.

Enbrel orsakade inte dödsfall eller påtagliga tecken på toxicitet hos möss eller råttor efter en singeldos subkutant om 2000 mg/kg, eller en singeldos intravenöst om 1000 mg/kg. Enbrel orsakade inte dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet hos cynomolgus-apor efter subkutan administration två gånger per vecka under 4 eller 26 veckor i följd, vid en dos (15 mg/kg) som gav AUC-baserade serumkoncentrationer av läkemedlet som låg mer än 27 gånger högre än den som erhålles hos människa vid den rekommenderade dosen om 25 mg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Natriumklorid
L-Argininhydroklorid
Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumfostatdihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Enbrel kan förvaras i temperaturer upp till maximalt 25 °C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Enbrel ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Klar glasspruta (glas typ I) med nål av rostfritt stål, nålskydd i gummi och plastkolv. Kartongerna innehåller 4, 8, 12 eller 24 förfyllda sprutor Enbrel och 4, 8, 12 eller 24 kompresser med alkohol. Nålskyddet innehåller torrt naturgummi (latex) (se avsnitt 4.4). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Klar glasspruta (glas typ I) med nål av rostfritt stål, nålskydd i gummi och plastkolv.

Kartongerna innehåller 2, 4 eller 12 förfyllda sprutor Enbrel och 2, 4 eller 12 kompresser med alkohol. Nålskyddet innehåller torrt naturgummi (latex) (se avsnitt 4.4). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Enbrel förfylld spruta ska anta rumstemperatur (ungefär 15-30 minuter) före injektion. Nålskyddet ska inte tas av innan den förfyllda sprutan har antagit rumstemperatur. Lösningen ska vara klar till lätt opalskimrande, färglös till blekt gul eller ljusbrun och kan innehålla små genomskinliga eller vita partiklar av protein.

Utförliga instruktioner för administrering återfinns i bipacksedeln avsnitt 7, ”Bruksanvisning”.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/99/126/013
EU/1/99/126/014
EU/1/99/126/015
EU/1/99/126/026

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

EU/1/99/126/016
EU/1/99/126/017
EU/1/99/126/018

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 februari 2000
Datum för den senaste förnyelsen: 26 november 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 25 mg etanercept.

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 50 mg etanercept.

Etanercept är ett fusionsprotein baserat på p75-receptorn för TNF ("tumour necrosis factor") producerat genom rekombinant DNA-teknik i en däggdjurs-cellinje (Chinese Hamster Ovary Cells).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Injektionslösningen är klar och färglös till blekt gul eller ljusbrun.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Enbrel i kombination med metotrexat vid behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna, där svaret vid behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, inklusive metotrexat (såvida inte kontraindicerat), varit otillräckligt.

Enbrel kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Enbrel är också indicerad vid behandling av svår, aktiv progressiv reumatoid artrit hos vuxna, som tidigare inte har behandlats med metotrexat.

Enbrel, ensamt eller i kombination med metotrexat, har visats reducera utvecklingsgraden av leddestruktion och förbättra den fysiska funktionen, vid mätning med röntgen.

Juvenil idiopatisk artrit

Behandling av polyartrit (reumatoid faktorpositiv eller -negativ) och utvidgad oligoartrit hos barn och ungdomar från 2 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av psoriasisartrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av entesitrelaterad artrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot konventionell behandling.

Psoriasisartrit

Behandling av aktiv och progressiv psoriasisartrit hos vuxna där svaret vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel varit otillräckligt. Enbrel har visats förbättra den fysiska funktionen hos patienter med psoriasisartrit och med röntgenundersökning visats minska utvecklingsgraden av fortskridande perifer leddestruktion hos patienter med symmetrisk polyartikulär typ av sjukdomen.

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Behandling av svår aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna med otillräckligt svar på konventionell terapi.

Icke-radiografisk axial spondylartrit

Behandling av vuxna med svår icke-radiografisk axial spondylartrit med objektiva tecken på inflammation genom förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetröntgen (MR) och som inte har svarat tillräckligt på icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs).

Plackpsoriasis

Behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som inte svarat på eller som har en kontraindikation mot, eller som är intoleranta mot annan systemisk behandling inkluderande ciklosporin, metotrexat eller psoralen och UVA-strålning (PUVA) (se avsnitt 5.1).

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter

Behandling av kronisk svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar från 6 års ålder som har otillräcklig effekt av, eller som är intoleranta mot andra systemiska behandlingar eller ljusbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Enbrel bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit, plackpsoriasis samt plackpsoriasis hos pediatrika patienter. Patienter som behandlas med Enbrel ska tilldelas ett särskilt patientkort.

Enbrel förfylld injektionspenna tillhandahålls i styrkorna 25 mg och 50 mg. Andra beredningsformer är tillgängliga i styrkorna 10 mg, 25 mg och 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras en gång per vecka med samma säkerhet och effekt (se avsnitt 5.1).

Psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka eller 50 mg administrerat en gång per vecka.

För alla ovanstående indikationer tyder tillgängliga data på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas hos en patient som inte svarar inom denna tidsperiod.

Plackpsoriasis

Den rekommenderade dosen är 25 mg Enbrel administrerat två gånger i veckan eller 50 mg administrerat en gång per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras två gånger i veckan i upp till 12 veckor följt av, om nödvändigt, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka. Kontinuerlig behandling i mer än 24 veckor kan vara lämplig för vissa vuxna patienter (se avsnitt 5.1). Behandling med Enbrel ska fortsätta tills remission uppnås, upp till 24 veckor. Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något resultat efter 12 veckor. Om återupptagen behandling med Enbrel är indicerad, ska samma riktlinjer gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Äldre

Ingen dosjustering behövs. Dosering och administreringsätt är samma som för vuxna 18-64 år.

Pediatrik population

Dosen för Enbrel är baserad på kroppsvikt hos pediatrika patienter. Patienter som väger mindre än 62,5 kg bör doseras noggrant i mg/kg med antingen pulver och vätska till injektionsvätska, lösning eller pulver till injektionsvätska, lösning (se specifika doseringsinstruktioner nedan). Till patienter som väger 62,5 kg eller mer kan en förfylld spruta eller förfylld penna med en fastställd dos ges.

Säkerhet och effekt för Enbrel hos barn under 2 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Juvenil idiopatisk artrit

Den rekommenderade dosen är 0,4 mg/kg (upp till högst 25 mg per dos) administrerat subkutant två gånger per vecka med ett intervall på 3-4 dagar mellan doserna, eller 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) administrerat en gång per vecka. Utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 4 månader.

Injektionsflaskan på 10 mg kan vara mer lämplig för administrering hos barn med JIA som väger under 25 kg.

Inga kliniska studier har genomförts hos barn i 2 och 3-årsåldern. Begränsad säkerhetsinformation från ett patientregister tyder dock på att säkerhetsprofilen hos barn i 2 och 3-årsåldern liknar den som har setts hos vuxna och barn 4 år och äldre, vid subkutan dosering varje vecka med 0,8 mg/kg (se avsnitt 5.1).

Generellt finns det ingen relevant användning av Enbrel hos barn under 2 år för indikationen juvenil idiopatisk artrit.

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter (från 6 års ålder)

Den rekommenderade dosen är 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka i upp till 24 veckor. Behandlingen ska avbrytas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 12 veckor.

Om återupptagen behandling med Enbrel är indicerad, ska ovanstående riktlinjer för gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka.

Generellt, finns det ingen relevant användning av Enbrel hos barn under 6 år för indikationen plackpsoriasis.

Administreringsätt

Enbrel administreras som subkutan injektion (se avsnitt 6.6).

Utförliga instruktioner för administrering av Enbrel återfinns i bipacksedeln avsnitt 7, ”Bruksanvisning”. Detaljerade instruktioner gällande doser som tagits av misstag eller som inte har tagits enligt dosschemat, samt missade doser, finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Sepsis eller risk för sepsis.

Behandling med Enbrel ska inte initieras hos patienter med aktiva infektioner, inklusive kroniska och lokala infektioner.

4.4 Varningar och försiktighet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras (eller anges) i patientens journal.

Infektioner

Patienten ska bedömas med avseende på infektion innan, under och efter avslutad behandling med Enbrel. I denna bedömning ska hänsyn tas till att medelhalveringstiden för etanercept är ungefär 70 timmar (i ett spann på 7-300 timmar).

Allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion, listerios och Legionella har rapporterats vid behandling med Enbrel (se avsnitt 4.8). Dessa infektioner har varit orsakade av bakterier, mykobakterier, svamp, virus och parasiter (inklusive protozoer). Adekvat behandling har i vissa fall försenats då särskilt svamp- eller andra opportunistiska infektioner ej observerats, vilket lett till fall med dödlig utgång. Risk för opportunistisk infektion (t.ex. exponering för endemiska svampsjukdomar) ska alltid tas i beaktande

Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med Enbrel bör övervakas noggrant. Administreringen av Enbrel ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion. Enbrels säkerhet och effekt hos patienter med kronisk infektion har inte utvärderats. Man bör vara återhållsam med behandling med Enbrel till patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, till exempel långt gången eller dåligt skött diabetes.

Tuberkulos

Fall av aktiv tuberkulos inklusive miliär och extra-pulmonell tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlas med Enbrel.

Innan behandling med Enbrel påbörjas ska alla patienter bedömas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos. Bedömningen ska innefatta detaljerad anamnes angående genomgången tuberkulos, eventuell tidigare exposition för tuberkulos samt tidigare och/eller nuvarande immunosuppressiv behandling. Lämpliga tester såsom tuberkulintest och lungröntgen bör genomföras på samtliga patienter (lokala bestämmelser/rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att svaret av dessa undersökningar förs in på patientkortet. Behandlande läkare ska vara medveten om risken för ett falskt negativt tuberkulinsvar hos patienter med en svår sjukdom eller med nedsatt immunförsvar.

Vid aktiv tuberkulos ska inte behandling med Enbrel påbörjas. Om en inaktiv (latent) tuberkulos diagnostiseras ska behandling av den inaktiva tuberkulosen påbörjas enligt gällande lokala riktlinjer innan insättning av Enbrel sker. I denna situation ska risk/nytta effekten av Enbrel-behandlingen noga övervägas.

Alla patienter ska informeras om att uppsöka läkare vid tecken/symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktnedgång, låggradig feber) under och efter behandling med Enbrel.

Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare infekterats med hepatit B-viruset (HBV) och som fått samtidig behandling med TNF-antagonister, inklusive Enbrel, har rapporterats. Det omfattar rapporter om reaktivering av hepatit B hos patienter som var positiva för anti-HBc men negativa för HBsAg. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Enbrel påbörjas. För patienter som testar positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation av en specialistläkare inom behandling av hepatit B. Försiktighet ska iakttas vid administrering av Enbrel hos patienter som tidigare infekterats med HBV. Dessa patienter ska observeras på tecken och symtom på en aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och flera veckor efter att behandlingen har avslutats. För patienter infekterade med HBV saknas adekvata data för antiviral behandling i kombination med TNF-antagonister. För patienter som utvecklar HBV-infektion, ska behandlingen med Enbrel avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödjande behandling sättas in.

Försämring av hepatit C

Det har förekommit rapporter om en försämring av hepatit C hos patienter som behandlas med Enbrel. Enbrel ska användas med försiktighet till patienter som har en sjukdomshistoria med hepatit C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrering av Enbrel och anakinra har satts i samband med en ökad risk för allvarliga infektioner och neutropeni jämfört med enbart Enbrel. Denna kombination har inte visat någon ökad klinisk nytta. Samtidig användning av Enbrel och anakinra rekommenderas därför ej (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och Enbrel resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner associerade till administrering av Enbrel har rapporterats som vanliga fall. De allergiska reaktionerna har innefattat angioödem och urtikaria. Allvarliga reaktioner har inträffat. Om någon allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion inträffar ska behandlingen med Enbrel avbrytas omedelbart och lämplig behandling inledas.

Nålskyddet till den förfyllda injektionspennan innehåller latex (torrt naturgummi) som kan orsaka överkänslighetsreaktioner om det hanteras av, eller om Enbrel administreras till, personer med känd eller möjlig latexallergi.

Immunosuppression

Det finns en möjlighet att TNF-antagonister, inklusive Enbrel, kan påverka patientens försvar mot infektioner och maligniteter, eftersom TNF är en mediator för inflammation och påverkar cellens immunsvär. I en studie med 49 vuxna patienter med reumatoid artrit som behandlades med Enbrel sågs inga tecken på undertryckning av överkänslighet av fördröjd typ, undertryckning av immunoglobulinnivåerna eller ändring av storleken på effektorcellpopulationerna.

Två patienter med juvenil idiopatisk artrit utvecklade varicella infektion och symtom på aseptisk meningit, som blev uppkärlat utan följsjukdomar. Patienter som exponeras kraftigt för varicella virus

bör tillfälligt avbryta behandlingen med Enbrel och profylaktisk behandling med Varicella Zoster immunglobulin bör övervägas.

Säkerheten och effekten av Enbrel hos patienter som är immunosuppressiva har inte utvärderats.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Solida tumörer och hematopoetiska maligniteter (exklusive hudcancer)

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.8).

Fler fall av lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt och uppföljningsperioden av placebopatienter var kortare än för de patienter som behandlas med TNF-antagonister. Efter marknadsföring, har fall av leukemi rapporterats hos patienter som behandlas med TNF-antagonister. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos reumatoid artritpatienter med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskbedömning.

Baserat på nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra hematopoetiska eller solida maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist. Man bör vara återhållsam vid övervägandet av behandling med TNF-antagonister hos patienter som har haft maligniteter eller vid övervägandet av fortsatt behandling hos patienter som utvecklar malignitet.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har efter marknadsföring rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlades med TNF-antagonister (påbörjad terapi \leq 18 års ålder), inklusive Enbrel. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en rad olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligen förknippas med immunosuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och ungdomar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Hudcancer

Melanom och icke-melanom hudcancer (NMSC) har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister, inklusive Enbrel. Mycket sällsynta fall av Merkelcellcancer har efter introduktion på marknaden rapporterats hos patienter som har behandlats med Enbrel. Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för alla patienter, särskilt patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Vid sammanslagning av resultat från jämförande kontrollerade studier observerades fler patienter med NMSC bland dem som fått Enbrel jämfört med kontrollgruppen, särskilt bland patienter med psoriasis.

Vaccinationer

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med Enbrel. Det finns inga uppgifter om sekundär överföring av infektioner genom levande vaccin hos patienter som behandlas med Enbrel. I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad klinisk studie på vuxna patienter med psoriasisartrit, erhöll 184 patienter också multivalent pneumokockpolysackaridvaccin under 4:e behandlingsveckan. De flesta psoriasisartritpatienterna som erhöll Enbrel i denna studie fick effektiv B-cells immunrespons mot pneumokockpolysackaridvaccin, medan titrarna i aggregaten var moderat lägre och ett fåtal patienter hade två gånger förhöjda titrar jämfört med patienter som inte erhöll Enbrel. Den kliniska betydelsen av detta är okänt.

Bildning av autoantikroppar

Behandling med Enbrel kan ge upphov till bildning av autoantikroppar (se avsnitt 4.8).

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni och mycket sällsynta fall av aplastisk anemi, några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med Enbrel. Försiktighet bör iakttas hos patienter som behandlas med Enbrel och som tidigare haft blod dyskrasier. Alla patienter och deras föräldrar eller vårdgivare bör informeras om att omedelbart söka medicinsk hjälp ifall de utvecklar tecken och symtom som tyder på blod dyskrasi eller infektioner (t.ex. ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar, blekhet). Dessa patienter bör undersökas omedelbart, inklusive fullständig blodstatus; om blod dyskrasi bekräftas, bör behandlingen med Enbrel avbrytas.

Neurologiska störningar

Det har förekommit sällsynta rapporter om demyeliniseringsstörningar i CNS hos patienter som behandlas med Enbrel (se avsnitt 4.8). Dessutom, har det förekommit sällsynta rapporter om perifera demyeliniserande polyneuropatier (inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati). Fastän inga kliniska prövningar med Enbrel har utförts på patienter med multipel skleros, visar kliniska prövningar med andra TNF antagonister på patienter med multipel skleros en ökning av sjukdomens aktivitet. En noggrann risk/nytta värdering, inkluderande en neurologisk bedömning, rekommenderas när Enbrel förskrivs till patienter med tidigare känd eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom eller till patienter som anses löpa ökad risk för att utveckla demyeliniserande sjukdom.

Kombinationsterapi

I en kontrollerad klinisk prövning som pågått under två år på patienter med reumatoid artrit, med kombinationen Enbrel och metotrexat har man inte funnit några oväntade biverkningar, och biverkningsprofilen för Enbrel givet i kombination med metotrexat skilde sig inte från biverkningsprofilerna från studierna av Enbrel och metotrexat separat. Det pågår långtidsstudier för att utvärdera kombinationens säkerhet. Säkerheten för Enbrel vid långtidsanvändning i kombination med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) har inte fastställts.

Vid behandling av psoriasis har inga studier gjorts där Enbrel använts samtidigt som annan systemisk terapi eller ljusterapi.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2), föreligger inget behov av dosjustering till patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Klinisk erfarenhet hos dessa patienter är begränsad.

Hjärtsvikt

Läkare bör iaktta försiktighet vid användning av Enbrel hos patienter som har hjärtsvikt. Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om försämring av hjärtsvikt, både med eller utan identifierbara predisponerande faktorer, hos patienter som tar Enbrel. Det har också kommit sällsynta (< 0,1 %) rapporter om nydebuterad hjärtsvikt, inklusive hjärtsvikt hos patienter utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom. Några av dessa patienter har varit yngre än 50 år. Två stora kliniska studier vilka utvärderade användning av Enbrel vid behandling av hjärtsvikt avslutades i förtid på grund av utebliven effekt. Ej bindande data från en av dessa studier antyder en möjlig tendens till försämring av hjärtsvikt hos patienter behandlade med Enbrel.

Alkoholinducerad hepatit

I en randomiserad placebokontrollerad fas II studie med 48 inläggande patienter som behandlades med antingen Enbrel eller placebo för måttlig till svår alkoholinducerad hepatit hade Enbrel ingen effekt och dödligheten hos patienter som behandlades med Enbrel var signifikant högre efter 6 månader. Som en konsekvens av detta ska Enbrel ej användas som behandling vid alkoholinducerad

hepatit. Läkare bör vidtaga försiktighet vid behandling med Enbrel till patienter med samtidig måttlig till svår alkoholinducerad hepatit.

Wegeners granulomatos

En placebokontrollerad studie där 89 vuxna patienter behandlades med Enbrel i tillägg till standardbehandling (cyklofosfamid eller metotrexat och glukokortikosteroider) under i medeltal 25 månader, har inte visat att Enbrel skulle vara en effektiv behandling vid Wegeners granulomatos. Incidensen av icke-kutana maligniteter av olika typ var signifikant högre hos patienter behandlade med Enbrel jämfört med kontrollgruppen. Enbrel rekommenderas inte för behandling av Wegeners granulomatos.

Hypoglykemi hos patienter som behandlas för diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter insättning av Enbrel hos patienter som får läkemedel mot diabetes, vilket föranleder att hos vissa patienter kan en dosminskning av diabetesläkemedel krävas.

Särskilda patientgrupper

Äldre

I fas 3 studier observerades inga generella skillnader i biverkningar, allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner hos patienter 65 år eller äldre med reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit som behandlades med Enbrel jämfört med yngre patienter. Man bör dock iakttaga försiktighet vid behandling av äldre och speciellt vara uppmärksam på förekomsten av infektioner.

Pediatrik population

Vaccinationer

Det rekommenderas att pediatrika patienter, om möjligt, uppdateras med alla vaccinationer i enlighet med gällande riktlinjer för immunisering innan behandling med Enbrel påbörjas (se avsnitt Vaccinationer, ovan).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter. Patienter som äter natriumfattig kost kan informeras om att detta läkemedel är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med anakinra

Vuxna patienter som behandlats med Enbrel och anakinra befanns ha en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med patienter som enbart behandlats med antingen Enbrel eller anakinra (historiska data). Dessutom visade en dubbel-blind placebokontrollerad studie där vuxna patienter fick metotrexat som basbehandling, att patienter som fick Enbrel och anakinra hade en högre frekvens av allvarliga infektioner (7 %) och neutropeni än patienter som fick Enbrel (se avsnitt 4.4 och 4.8). Kombinationen av Enbrel och anakinra har inte visat någon ökad klinisk nytta och rekommenderas därför inte.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och Enbrel resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med vuxna patienter som erhöll etablerade doser av sulfasalazin, till vilket Enbrel adderades, erhöll patienterna i kombinationsgruppen en statistiskt signifikant minskning i antalet vita blodkroppar jämfört med gruppen som behandlades med bara Enbrel eller sulfasalazin. Den kliniska betydelsen av detta är okänt. Läkare bör ta detta i beaktande och använda denna kombination med försiktighet.

Samtidig behandling där interaktioner inte observerats

I kliniska prövningar har inga interaktioner observerats när Enbrel administrerats tillsammans med glukokortikoider, salicylater (förutom sulfasalazin), icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAIDs), analgetika eller metotrexat. Se avsnitt 4.4 för råd angående vaccinationer.

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion har observerats i studier med metotrexat, digoxin eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska överväga användning av lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med Enbrel och i tre veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Reproduktionstoxikologiska studier genomförda på råttor och kaniner, har inte visat några tecken på skador på foster eller nyfödda råttor orsakade av etanercept. Effekterna av etanercept på graviditetsutfall har studerats i två observationella kohortstudier. En högre frekvens av allvarliga missbildningar observerades i en observationsstudie som jämför graviditeter som exponerats för etanercept (n=370) under första trimestern, med graviditeter som inte exponerats för etanercept eller andra TNF-antagonister (n=164) (justerat oddskvot 2,4, 95% KI: 1,0-5,5). De former av allvarliga missbildningar överensstämde med de vanligast rapporterade i den allmänna populationen och inget speciellt mönster av missbildningar identifierades. Man såg ingen förändring i graden av spontanabort, dödfödsel, eller mindre missbildningar. I en annan observationell registerstudie som genomfördes i flera länder och som jämförde risken för negativa graviditetsutfall hos kvinnor som exponerats för etanercept under de första 90 dagarna av graviditeten (n=425) med dem som exponerats för icke-biologiska läkemedel (n=3 497) observerades ingen ökad risk för allvarliga missbildningar (rå oddskvot [OR]= 1,22, 95 % KI: 0,79–1,90; justerad OR = 0,96; 95 % KI: 0,58–1,60 efter justering för land, sjukdom hos modern, paritet, moderns ålder och rökning tidigt under graviditeten). Denna studie visade inte heller någon ökad risk för mindre missbildningar, för tidig födsel, dödfödsel eller infektioner under det första levnadsåret hos barn till kvinnor som exponerats för etanercept under graviditeten. Enbrel bör endast användas under graviditeten om det är absolut nödvändigt.

Etanercept passerar placenta och har påvisats i serum hos spädbarn vars mamma behandlats med Enbrel under graviditeten. Den kliniska betydelsen av detta är okänd, men dessa spädbarn kan ha ökad infektionsrisk. Administrering av levande vaccin till spädbarn inom 16 veckor efter moderns sista dos Enbrel rekommenderas generellt inte.

Amning

Hos digivande råttor efter subkutan administrering av etanercept, påvisades att etanercept utsöndrades i mjölken och återfanns i serum hos de diande ungarna. Begränsad information från publicerad litteratur visar att etanercept har detekterats i låga halter i bröstmjolk. Etanercept kan övervägas för användning under amning efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Den systemiska exponeringen hos barn som ammas förväntas vara låg eftersom etanercept till största del bryts ner i magtarmkanalen, men det finns bara begränsade data tillgängliga om systemisk exponering hos barn som ammas. Administrering av levande vacciner (t.ex. BCG) till barn som ammas där modern får etanercept kan därför övervägas 16 veckor efter avslutad amning (eller tidigare om barnets serumnivåer av etanercept inte är detekterbara).

Fertilitet

Prekliniska data avseende peri-och postnatal toxicitet av etanercept och dess påverkan på fertilitet och generell reproduktionsförmåga saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enbrel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är reaktioner på injektionsstället (såsom smärta, svullnad klåda, rodnad, blödning på injektionsstället), infektioner (såsom övre luftvägsinfektioner, bronkit, cystit, hudinfektioner), huvudvärk, allergiska reaktioner, bildning av autoantikroppar, klåda och feber.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för Enbrel. TNF-antagonister som Enbrel påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens immunförsvar mot infektion och cancer. Allvarliga infektioner påverkar färre än 1 av 100 patienter som behandlas med Enbrel. Dödliga och livshotande infektioner samt sepsis har förekommit i rapporter. Olika slags maligniteter har också rapporterats vid användningen av Enbrel inklusive bröstcancer, cancer i lunga, hud och lymfkörtlar (lymfom).

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har även rapporterats. Dessa innefattar sällsynta rapporter av pancytopeni och mycket sällsynta rapporter av aplastisk anemi. Central och perifer demyelinisering har förekommit i både sällsynta och mycket sällsynta fall vid användning av Enbrel. Det har förekommit sällsynta rapporter av lupus, lupusliknande syndrom och vaskulit.

Lista över biverkningar i tabell

Följande lista med biverkningar baseras på erfarenhet från kliniska prövningar och rapportering efter marknadsföring.

Inom organsystemklasserna, listas biverkningar under frekvensrubriker (antal patienter som förväntas att uppleva biverkningen), enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion (inklusive övre luftvägsinfektion, bronkit, cystit, hudinfektion)*		Allvarliga infektioner (inklusive pneumoni, cellulit, bakteriell artrit, sepsis och infektioner orsakade av parasiter)*	Tuberkulos, opportunistisk infektion (inklusive invasiv svampinfektion, protozo, bakteriell, atypisk mykobakteriell infektion,		Hepatit B-reaktivering, listeria

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				virusinfektion och Legionella)*		
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Hudcancer som inte är melanom* (se avsnitt 4.4)	Malignt melanom (se avsnitt 4.4), lymfom, leukemi		Merkelcellcancer (se avsnitt 4.4), Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hematofag histiocytos (makrofagaktiveringssyndrom)*
Immunsystemet		Allergiska reaktioner (se Hud och subkutan vävnad), bildning av autoantikroppar*	Vaskulit (inklusive vaskulit positiv för antineutrofila cytoplasmatiska antikroppar)	Allvarliga allergiska/anafylaktiska reaktioner (inklusive angioödem, bronkospasm), sarkoidos		Försämring av symtomen vid dermatomyosit
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			Demyeliniserande CNS-påverkan som kan tyda på multipel skleros eller lokala demyeliniserande tillstånd så som optikusneurit och transversell myelit (se avsnitt 4.4), perifer demyelinisering inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati (se avsnitt 4.4), krampanfall		
Ögon			Uveit, sklerit			
Hjärtat			Förvärrad kronisk hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)	Nydebuterad hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros)*		
Magtarmkanalen			Inflammatorisk tarmsjukdom			
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymvärden*	Autoimmun hepatit*		

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hudutslag	Angioödem, psoriasis (inklusive nydebuterad eller försämrad och pustulös, huvudsakligen lokaliserad i handflator och på fotsulor), urticaria, psoriasisliknande hudutslag	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vaskulit (inkluderande överkänslighetsvask ulit), erythema multiforme, lichenoida reaktioner	Toxisk epidermal nekrolys	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-liknande syndrom		
Njurar och urinvägar						Glomerulonefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstäl let	Reaktioner på injektionsstället (inklusive blödning, blåmärken, erytem, klåda, smärta, svullnad)*	Pyrexia				

*se Beskrivning av utvalda biverkningar, nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

129 nya maligniteter av olika slag observerades hos 4114 patienter med reumatoid artrit och som i kliniska studier behandlats med Enbrel i ungefär 6 år, inklusive 231 patienter som behandlats med Enbrel i kombination med metotrexat i den 2-åriga jämförande kontrollerade studien. Den observerade frekvensen och incidensen i dessa kliniska studier motsvarade den förväntade för den undersökta populationen. Totalt två maligniteter rapporterades i kliniska studier som varade i ungefär 2 år och som omfattade 240 patienter med psoriasisartrit som behandlades med Enbrel. I kliniska studier som varade i mer än två år inkluderande 351 patienter med ankyloserande spondylit, rapporterades 6 maligniteter hos patienter som behandlats med Enbrel. I dubbelblinda och öppna studier på 2711 patienter med plackpsoriasis som behandlades med Enbrel i upp till 2,5 år rapporterades 30 maligniteter och 43 fall av icke-melanom hudcancer.

Totalt 18 lymfom rapporterades hos 7416 patienter med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller psoriasis som i kliniska studier behandlats med Enbrel.

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.4).

Reaktioner på injektionsstället

Jämfört med placebo hade patienterna med reumatiska sjukdomar som fick Enbrel en signifikant högre incidens av reaktioner på injektionsstället (36 % mot 9 %). Reaktioner på injektionsstället uppträdde vanligen under den första månaden. Den genomsnittliga durationen för reaktionerna var cirka 3 till 5 dagar. De flesta av reaktionerna på injektionsstället behandlades inte i patientgruppen som fick Enbrel, och vid eventuell behandling fick patienterna oftast lokalbehandling av typen kortisonkräm, eller perorala antihistaminer. Några patienter utvecklade dessutom recidiverande reaktioner på injektionsstället, som utmärktes av en hudreaktion på det senaste injektionsstället tillsammans med samtidiga reaktioner på tidigare injektionsställen. Dessa reaktioner var vanligtvis övergående och återkom inte efter behandling.

I kontrollerade studier på patienter med plackpsoriasis utvecklade cirka 13,6 % av patienterna, som behandlats med Enbrel, reaktioner på injektionsstället under de första 12 veckorna av behandlingen jämfört med 3,4 % av patienterna, som behandlats med placebo.

Allvarliga infektioner

I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av antalet allvarliga infektioner (med dödlig utgång, livshotande infektioner eller där det krävdes sjukhusvistelse eller intravenös antibiotika). Allvarliga infektioner observerades hos 6,3 % av patienterna med reumatoid artrit som behandlats med Enbrel i upp till 48 månader. Dessa inkluderade abscess (på olika ställen), bakteriemi, bronkit, bursit, cellulit, kolecystit, diarré, divertikulit, endokardit (misstänkt), gastroenterit, hepatit B, herpes zoster, bensår, muninfektion, osteomyelit, otit, peritonit, lunginflammation, pyelonefrit, sepsis, septisk artrit, sinuit, hudinfektion, hudsår, urinvägsinfektion, vaskulit och sårinfektion. I den 2-åriga jämförande kontrollerade studien där patienter behandlades med antingen enbart Enbrel, enbart metotrexat eller med Enbrel i kombination med metotrexat, var frekvensen av allvarliga infektioner lika i de behandlade grupperna. Det kan emellertid inte uteslutas att kombinationen Enbrel och metotrexat kan medföra en ökning i incidensen av infektioner.

Inga skillnader i frekvens av infektioner sågs i kontrollerade studier bland patienter med plackpsoriasis som behandlats med Enbrel i upp till 24 veckor jämfört med de som fått placebo. Allvarliga infektioner hos Enbrel-behandlade patienter inkluderade cellulit, gastroenterit, pneumoni, kolecystit, osteomyelit, gastrit, appendicit, streptokock-utlöst fasciit, myosit, septisk chock, divertikulit och abscess. I den tidigare nämnda dubbelblinda och öppna studien på patienter med plackpsoriasis rapporterade en patient en allvarlig infektion (pneumoni).

Allvarliga och dödliga infektioner har rapporterats under behandling med Enbrel; rapporterade patogener innefattar bakterier, mykobakterier (inklusive tuberkulos), virus och svamp. Några har inträffat inom ett par veckor efter påbörjad behandling med Enbrel hos patienter, som utöver reumatoid artrit har andra bakomliggande tillstånd (t ex diabetes, hjärtsvikt, tidigare kända aktiva eller kroniska infektioner) (se avsnittet 4.4). Enbrel kan öka dödligheten bland patienter med pågående sepsis.

I samband med Enbrelbehandling har opportunistiska infektioner, inklusive svamp-, parasit- (inklusive protozo), viral infektion (inklusive herpes zoster), bakterieinfektion (inklusive *Listeria* och *Legionella*), och atypiska mykobakterieinfektioner rapporterats. I en sammanslagning av ett antal kliniska studier var den totala incidensen av opportunistiska infektioner 0,09 % för de 15 402 patienterna som fick Enbrel. Justerat var denna fördelning 0,06 fall per 100 patientår.

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning visar att ungefär hälften av alla rapporterade fall av opportunistiska infektioner över hela världen var svampinfektioner. De vanligast rapporterade invasiva svampinfektionerna inkluderar *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* och *Histoplasma*. Bland de patienter som utvecklade opportunistiska infektioner orsakades mer än hälften av dödsfallen av en invasiv svampinfektion. I majoriteten av rapporterna med dödlig utgång hade patienterna pneumoni, orsakad av *Pneumocystis*, ospecifik systemisk svampinfektion eller aspergillosis (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Serumprover från vuxna patienter undersöktes vid flera tidpunkter med avseende på autoantikroppar. Bland de patienter med reumatoid artrit som undersöktes med avseende på antinukleära antikroppar (ANA) var andelen som utvecklade nya positiva ANA ($\geq 1:40$) högre hos de som behandlades med Enbrel (11 %) än hos de som fick placebo (5 %). Andelen patienter som utvecklade nya positiva antikroppar mot dubbelsträngat DNA var också högre, mätt med radioimmunundersökning (15 % hos patienter som fick Enbrel jämfört med 4 % i placebogruppen), och vid mätning med *Crithidia luciliae* (3 % hos patienter som fick Enbrel mot ingen i placebogruppen). Andelen patienter behandlade med Enbrel som utvecklade antikroppar mot antikardiolipin var på motsvarande sätt högre än i

placebogruppen. Effekten av långtidsbehandling med Enbrel avseende utveckling av autoimmuna sjukdomar är ej känd.

Det har förekommit sällsynta rapporter om patienter, inklusive patienter med reumatoid faktor positiv RA som har utvecklat andra autoantikroppar i relation med ett lupusliknande syndrom eller utslag överensstämmande med subakut kutan lupus eller lupus discoides genom klinisk diagnos eller biopsi.

Pancytopeni och aplastisk anemi

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om pancytopeni och aplastisk anemi, varav vissa med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,06 % (frekvensen ”sällsynta”). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom 0,47 % (frekvensen ”mindre vanliga”). Det har förekommit spontanrapporter om interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros) där vissa har haft dödlig utgång.

Samtidig behandling med anakinra

I studier där vuxna patienter fick samtidig behandling med Enbrel och anakinra, sågs en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med enbart Enbrel. 2 % av patienterna (3 av 139) utvecklade neutropeni (neutrofiler < 1 000/mm³). Under neutropeni utvecklade en patient cellulit som läktes efter sjukhusvistelse (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Förhöjda leverenzymvärden

Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,54 % (frekvensen ”mindre vanliga”). Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden 4,18 % (frekvensen ”vanliga”).

Autoimmun hepatit

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,02 % (frekvensen ”mycket sällsynta”). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit 0,24 % (frekvensen ”mindre vanliga”).

Pediatrik population

Biverkningar hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generellt var biverkningarna hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit med avseende på frekvens och typ liknande de som har setts hos vuxna patienter. Skillnader från vuxna och andra speciella överväganden diskuteras i följande stycken.

De infektioner som observerats i kliniska prövningar på patienter i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit var generellt lindriga till måttliga och överensstämde med de som vanligen ses hos barn i öppenvården. Allvarliga biverkningar som rapporterades inkluderade varicella med tecken och symtom på aseptisk meningit, som tillfrisknade utan följsjukdomar (se också avsnitt 4.4), blindtarmsinflammation, gastroenterit, depression/personlighetsförändring, kutana sår, esofagit/gastrit, septisk chock (streptokocker grupp A), diabetes mellitus typ I och mjukdels- och postoperativ sårinfektion.

I en studie på barn i åldrarna 4 till 17 år med juvenil idiopatisk artrit utvecklade 43 av 69 barn (62 %) en infektion under den 3 månader långa behandlingen med Enbrel (öppen, okontrollerad del av

studien), frekvensen och allvarlighetsgraden av infektioner var likartade för 58 patienter som slutförde 12 månader förlängd öppen terapi. Art och omfattning av andra biverkningar hos patienter med juvenil idiopatisk artrit liknade de som har setts i försök med Enbrel hos vuxna patienter med reumatoid artrit och majoriteten var lindriga. Ett flertal biverkningar rapporterades oftare hos de 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fick Enbrel under 3 månader jämfört med de 349 vuxna patienter med reumatoid artrit. Dessa inkluderade huvudvärk (19 % av patienterna, 1,7 fall per patient och år), illamående (9 %, 1,0 fall per patient och år), buksmärter (19 %, 0,74 fall per patient och år) och kräkningar (13 %, 0,74 fall per patient och år).

I kliniska studier på juvenil idiopatisk artrit har det förekommit 4 rapporter gällande makrofagaktiveringssyndrom.

Biverkningar hos pediatrika patienter med plackpsoriasis

I en 48-veckors studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med plackpsoriasis var de rapporterade biverkningarna liknande de som setts i tidigare studier på vuxna med plackpsoriasis.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga dosbegränsande toxiciteter observerades vid kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit. Den högsta prövade dosen har varit en inledande intravenös dos om 32 mg/m² följt av subkutana doser om 16 mg/m² två gånger per vecka. En patient med reumatoid artrit gav sig själv av misstag 62 mg Enbrel subkutant två gånger dagligen i 3 veckor, utan att uppleva biverkningar. Det finns ingen känd antidot mot Enbrel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunosuppressiva medel, TNF- α -hämmare, ATC-kod: L04AB01

Tumour necrosis factor (TNF) är ett dominerande cytokin i den inflammatoriska processen vid reumatoid artrit. Förhöjda halter av TNF återfinns även i synovialvätskan och psoriatiska plack hos patienter med psoriasisartrit och i serum och synovialvävnad hos patienter med ankyloserande spondylit. Vid plackpsoriasis leder infiltration av inflammatoriska celler inkluderande T-celler till ökade TNF nivåer i de psoriatiska lesionerna jämfört med nivåerna i icke angripen hud. Etanercept är en kompetitiv hämmare av TNF som binder cellväggen, och därigenom hämmar den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin är proinflammatoriska cytokiner som binder till två olika receptorer på cellytan: receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p55 (55-kilodalton) respektive receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p75 (75-kilodalton). Båda dessa TNF-receptorer föreligger naturligt både membranbundna och fria. Fria TNF-receptorer tros reglera den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin föreligger främst som homotrimerer, och deras biologiska aktivitet sammanhänger med tvärbinding mellan TNF-receptorer på cellytan. Dimera lösliga receptorer som etanercept har högre affinitet för TNF än monomera receptorer, och är avsevärt mer effektiva som konkurrerande hämmare för bindning av TNF vid cellväggsreceptorerna. Dessutom får substansen en längre halveringstid i serum genom användning av en Fc-region i immunoglobulin som fusionselement vid uppbyggnaden av den dimera receptorn.

Verkningsmekanism

En stor del av patologin i lederna vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit och hudpatologin vid plackpsoriasis orsakas av proinflammatoriska molekyler som hänger samman i ett nätverk som styrs av TNF. Verkningsmekanismen hos etanercept tros vara att den konkurrerar med TNF-bindningen till cellytans TNF-receptorer, så att cellens TNF-styrda respons stoppas när TNF blir biologiskt inaktivt. Etanercept kan också påverka biologiska svar som styrs av andra molekyler nedströms (t ex cytokiner, adhesionsmolekyler, proteinaser) vilka induceras eller regleras av TNF.

Klinisk effekt och säkerhet

I detta avsnitt presenteras data från fyra randomiserade kontrollerade studier på vuxna med reumatoid artrit, en studie på vuxna med psoriasisartrit, en studie på vuxna med ankyloserande spondylit, två studier på vuxna med icke-radiografisk axial spondylartrit, fyra studier på vuxna med plackpsoriasis, tre studier på juvenil idiopatisk artrit och en studie på pediatrika patienter med plackpsoriasis.

Vuxna med reumatoid artrit

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. I denna undersökning ingick 234 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett och högst fyra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD-medel). Doser på 10 mg eller 25 mg Enbrel eller placebo gavs subkutant två gånger per vecka under 6 månader i följd. Resultaten från denna kontrollerade studie uttrycktes i procent förbättring av reumatoid artrit, beräknat utifrån de responskriterier som fastställts av American College of Rheumatology (ACR).

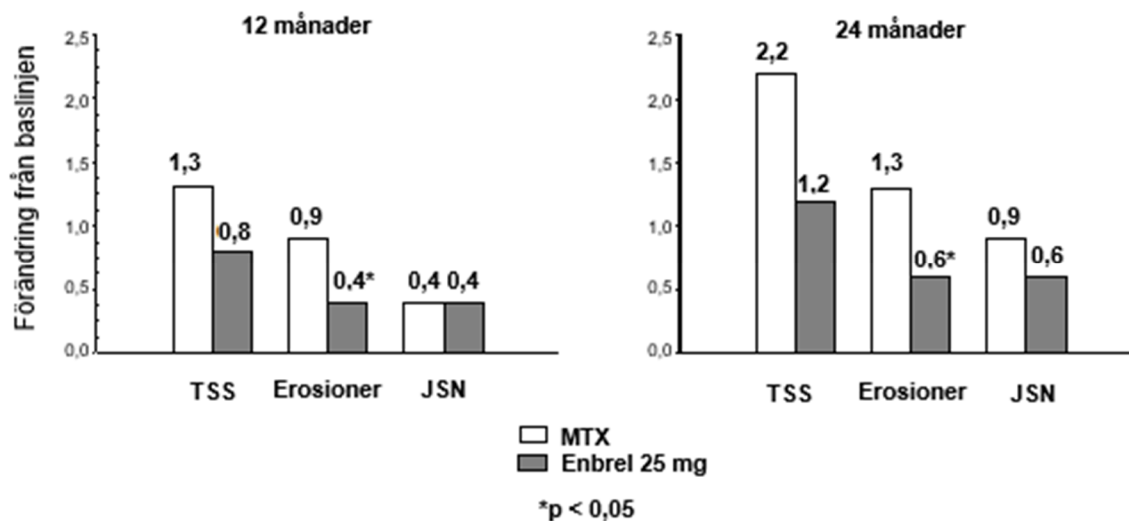
ACR svar på 20 och 50 var efter 3 och 6 månader högre hos patienter som behandlats med Enbrel än hos patienter som behandlats med placebo (ACR 20: Enbrel 62 % och 59 %, placebo 23 % och 11 % vid 3 respektive 6 månader; ACR 50: Enbrel 41 % och 40 %, placebo 8 % och 5 % vid 3 respektive 6 månader; $p < 0,01$ Enbrel mot placebo vid alla tidpunkter för både ACR 20 och ACR 50 svar). Omkring 15 % av de patienter som fick Enbrel uppnådde ett ACR-svar på 70 vid månad 3 och månad 6, jämfört med mindre än 5 % av dem som fick placebo. Hos de patienter som fick Enbrel uppträdde det kliniska svaret normalt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling, och sågs nästan genomgående efter 3 månader. Man såg ett dos-effekt samband, där effekten av 10 mg låg mellan placebo och 25 mg. Enbrel var signifikant bättre än placebo enligt alla ACR-kriterierna, liksom i fråga om andra symtom på RA-aktivitet som inte ingår i ACR-kriterierna, exempelvis morgonstelhet. Under undersökningens gång fick patienterna fylla i en Health Assessment Questionnaire (HAQ) var tredje månad, med frågor om rörelsehinder, vitalitet, psykisk hälsa, allmänt hälsotillstånd och artritrelaterade symtom. På alla underområden som täcktes av HAQ förbättrades tillståndet hos de patienter som behandlades med Enbrel i förhållande till kontrollpatienterna vid 3 och 6 månader.

Inom en månad efter avslutad behandling med Enbrel återkom i allmänhet symtom på artrit. Baserat på resultat från en öppen studie, gav återupptagen behandling med Enbrel (efter behandlingsuppehåll i upp till 24 månader) samma svar som hos patienter som behandlats med Enbrel utan uppehåll. Bestående svar har setts i upp till 10 år i öppna studier med förlängd behandling, när patienter erhållit Enbrel utan uppehåll.

Effekten av Enbrel jämfördes med metotrexat i en randomiserad, jämförande kontrollerad studie med blindad röntgenutvärdering som primär endpoint för 632 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit (< 3 års sjukdom) som aldrig hade behandlats med metotrexat. Doser på 10 mg eller 25 mg Enbrel administrerades subkutant två gånger i veckan i upp till 24 månader. Metotrexatdoserna trappades upp från 7,5 mg/vecka till maximum på 20 mg/vecka under studiens 8 första veckor och fortsatte upp till 24 månader. Kliniska förbättringar, inklusive insättande av effekt inom 2 veckor, med Enbrel 25 mg liknade de som man hade sett i de tidigare studierna och de kvarstod i upp till 24 månader. Vid utgångsvärdet, hade patienterna en måttlig rörelseoförmåga, med ett medelvärde på HAQ-skalan på 1,4 till 1,5. Behandling med Enbrel 25 mg resulterade i tydliga förbättringar vid 12 månader, med ungefär 44 % av patienterna som uppnådde normalt HAQ resultat (mindre än 0,5). Denna fördel kvarstod i år 2 av studien.

I denna studie, bedömdes leddestruktionen röntgenologiskt och uttrycktes som förändring i Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, antal erosioner (the erosion score) och minskning av ledspalt (joint space narrowing score, JSN). Röntgen av händer/vrister och fötter avlästes vid utgångsvärdet och 6, 12 och 24 månader. 10 mg Enbrel hade genomgående mindre effekt på leddestruktionen än dosen på 25 mg. Enbrel 25 mg var signifikant bättre än metotrexat i antal erosioner (erosion scores) vid både 12 och 24 månader. Skillnaderna i TSS och JSN mellan metotrexat och Enbrel 25 mg var inte statistiskt signifikanta. Resultaten visas i nedanstående graf.

Röntgenologiskt förlopp: Enbrel jämfört med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på <3 år



I en annan jämförande kontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie, jämfördes klinisk effekt, säkerhet och röntgenologiskt förlopp hos RA patienter behandlade med Enbrel ensamt (25 mg två gånger i veckan), enbart metotrexat (7,5 till 20 mg per vecka, mediansdos 20 mg) eller en kombination av Enbrel och metotrexat. Behandlingarna påbörjades samtidigt och jämfördes hos 682 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit med en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 års (median 5 år) duration där svaret på minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD) förutom metotrexat varit otillräckligt.

Patienter i gruppen som behandlats med Enbrel i kombination med metotrexat hade signifikant högre svar avseende ACR 20, ACR 50 och ACR 70 samt förbättrade DAS- och HAQ-värden vid både 24 och 52 veckor än patienter i grupperna som enbart fått ett läkemedel (resultaten visas i tabellen nedan). Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen Enbrel och metotrexat jämfört med Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi.

Resultat av klinisk effekt vid 12 månader: jämförelse mellan Enbrel, metotrexat och Enbrel i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år

Endpoint Tidpunkt	Metotrexat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexat (n = 231)
ACR respons^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % †,ϕ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % †,ϕ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % †,ϕ
DAS			
Utgångsvärde ^b	5,5	5,7	5,5
Värde vecka 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
Remission ^c	14 %	18 %	37 % †,ϕ
HAQ			
Utgångsvärde	1,7	1,7	1,8
Vecka 52	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

a: Patienter som inte fullföljde studien i 12 månader ansågs som icke-responders

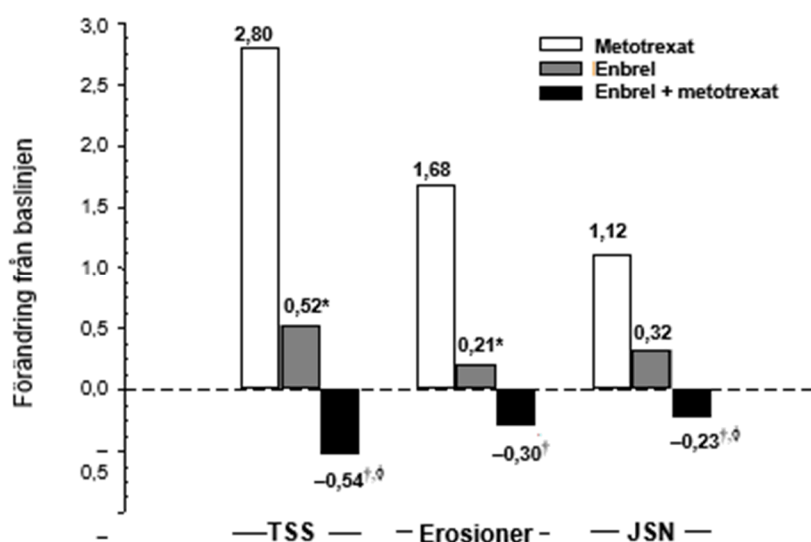
b: Resultaten för DAS är medelvärden,

c: Remission definieras som DAS <1,6

Parvis jämförelse p-värde: † = p<0,05 vid jämförelse av Enbrel + metotrexat mot metotrexat and ϕ = p<0,05 vid jämförelse av Enbrel + metotrexat mot Enbrel

Röntgenologiskt förlopp vid 12 månader var signifikant lägre i Enbrel-gruppen än i metotrexat-gruppen, medan kombinationen var signifikant bättre än någon av monoterapierna på att förlångsamma röntgenologiskt förlopp (se figuren nedan).

Röntgenologiskt förlopp: jämförelse mellan Enbrel, metotrexat och Enbrel i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år (12 månaders resultat)



Parvis jämförelse p-värde: * = p<0,05 vid jämförelse av Enbrel mot metotrexat, † = p<0,05 vid jämförelse av Enbrel+metotrexat mot metotrexat och ϕ = p<0,05 vid jämförelse av Enbrel+metotrexat mot Enbrel

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen Enbrel och metotrexat jämfört med Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi. På liknande sätt noterades också

signifikanta fördelar med Enbrel givet som monoterapi jämfört med behandling av enbart metotrexat efter 24 månader.

I en analys där alla patienter som föll bort ur studien av olika anledningar ansågs ha sett någon försämring, var procentandelen patienter som inte hade försämrats (förändring av TSS $\leq 0,5$) efter 24 månader högre i grupperna Enbrel kombinerat med metotrexat jämfört med grupperna som behandlades med antingen enbart Enbrel eller enbart metotrexat (62 %, 50 % respektive 36 %, $p < 0,05$). Skillnaden mellan Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi var också signifikant ($p < 0,05$). Hos patienter som fullföljde behandlingen i 24 månader var frekvensen för icke-progression 78 %, 70 % respektive 61 %.

Säkerheten och effekten av 50 mg Enbrel (två injektioner à 25 mg givet subkutant) administrerat en gång per vecka utvärderades i en dubbel-blind placebokontrollerad studie inkluderande 420 patienter med aktiv RA. I denna studie erhöll 53 patienter placebo, 214 patienter erhöll 50 mg Enbrel en gång per vecka och 153 patienter erhöll 25 mg Enbrel två gånger per vecka. För de två behandlingsregimerna med Enbrel var säkerhets- och effektprofilerna jämförbara vid vecka 8 (effekt på RA-symtom). Efter 16 veckors behandling påvisades däremot ej jämförbarhet (non-inferiority). En engångsinjektion med Enbrel 50 mg/ml var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner med 25 mg/ml.

Vuxna med psoriasisartrit

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterna var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv psoriasisartrit (≥ 3 svullna leder och ≥ 3 ömma leder) i minst en av följande former: (1) distalt interfalangealt (DIP) engagemang; (2) polyartikulär artrit (frånvaro av reumatoida knölar och närvaro av psoriasis); (3) arthrites mutilans; (4) asymmetrisk psoriasisartrit; eller (5) spondylitliknande ankylos. Patienterna hade också psoriasisplack som var ≥ 2 cm i diameter. Patienterna hade tidigare behandlats med NSAID (86 %), DMARD (80 %) och kortikosteroider (24 %). Patienter som behandlades med metotrexat (stabil i ≥ 2 månader) kunde fortsätta med en stabil dos av ≤ 25 mg metotrexat/vecka. Doser om 25 mg Enbrel (baserat på dositeringsstudier på patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader. I slutet av den dubbelblinda studien erbjöds patienterna att fortsätta i en förlängd öppen långtidsstudie i upp till 2 år.

Det kliniska svaret uttrycktes som den procentuella andelen av patienterna som uppnår ACR-svar 20, 50 och 70 och procentandelar med förbättring av Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC). Resultaten är summerade i tabellen nedan.

**Respons för patienter med psoriasisartrit i en
placebokontrollerad prövning**

	Procent av patienterna	
	Placebo	Enbrel ^a
Psoriasisartritsvar	n = 104	n = 101
ACR 20		
3 månader	15	59 ^b
6 månader	13	50 ^b
ACR 50		
3 månader	4	38 ^b
6 månader	4	37 ^b
ACR 70		
3 månader	0	11 ^b
6 månader	1	9 ^c
PsARC		
3 månader	31	72 ^b
6 månader	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel subkutant två gånger i veckan

b: p<0,001, Enbrel vs placebo

c: p<0,01, Enbrel vs placebo

Bland patienter med psoriasisartrit som fick Enbrel, var det kliniska svaret tydligt vid det första återbesöket (efter 4 veckor) och det bibehölls under 6 månaders behandling. Enbrel var signifikant bättre än placebo i alla mätningar av sjukdomsaktivitet (p<0,001), och svaren var likadana med eller utan samtidig metotrexatterapi. Livskvalitet för patienterna med psoriasisartrit utvärderades vid varje tillfälle enligt HAQs invaliditetsskala. Utvärderingen enligt invaliditetsskalan hade signifikant förbättrats vid varje tillfälle för patienterna med psoriasisartrit som behandlades med Enbrel, jämfört med placebo (p<0,001).

Radiologiska förändringar bedömdes i psoriasisartritstudien. Röntgenbilder av händer och vristar utfördes vid ingång i studien och vid 6, 12 och 24 månader. Modifierad TSS vid 12 månader finns presenterat i tabellen nedan. I en analys där alla patienter som lämnat studien beaktades som om att de progredierat i sin leddestruktion, var andelen patienter utan progression vid 12 månader (TSS-förändring ≤ 0,5) större i Enbrel gruppen jämfört med placebo (73 % vs 47 %, respektive p ≤ 0,001). Enbrels effekt på radiologisk progression bibehölls hos patienter som fortsatte behandlingen under studiens andra år. Fördröjningen av perifer leddestruktion observerades hos patienter med symmetrisk polyartikulär ledpåverkan.

Genomsnittlig (SE) årlig förändring från studiestart av Total Sharp Score

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

SE = standardfel

a = p-värde = 0,0001

Behandling av Enbrel förbättrade fysisk funktion i den dubbelblinda delen av studien, vilket bibehölls under förlängningen av studien i upp till 2 år.

I subgrupperna ankyloserande spondylit-liknande symtom och i gruppen patienter med mutilerande psoriasisartrit artropati var antalet patienter ej tillräckligt stort för att utvärdera effekten av Enbrel.

Ingen studie är gjord på patienter med psoriasisartrit som behandlats med 50 mg administrerat en gång per vecka. Belägg för effekt vid administrering en gång per vecka för denna patientgrupp baseras på data från en studie gjord på patienter med ankyloserande spondylit.

Vuxna med ankyloserande spondylit

Effekten av Enbrel hos patienter med ankyloserande spondylit utvärderades i 3 randomiserade dubbelblinda studier som jämförde 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka med placebo. Totalt 401 patienter undersöktes, varav 203 behandlades med Enbrel. Den största av dessa studier (n=277) inkluderade patienter som var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv ankyloserande spondylit definierad som resultat ≥ 30 på visuell analog skala (VAS) med avseende på genomsnittlig duration och intensitet av morgonstelhet plus VAS-resultat på ≥ 30 för minst 2 av följande 3 parametrar: patientens egen bedömning av sin totala situation, VAS-medelvärden för nattlig ryggsmärta och total ryggsmärta; i genomsnitt 10 frågor på Bath Ankyloserande Spondylit Funktions Index (BASFI). Patienter som fick DMARD, NSAID eller kortikosteroider fick fortsätta med dessa i stabila doser. Patienter med fullständigt sammanväxt pelvospondylit var inte inkluderade i studien. Doser på 25 mg Enbrel (baserat på dossökande studier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader till 138 patienter.

Den primära effektparametern (ASAS 20) innebar $\geq 20\%$ förbättring i minst 3 av de 4 responskriterierna för utvärdering av ankyloserande spondylit (ASAS) (patientens egen bedömning av sin totala situation, ryggsmärta, BASFI och inflammation) och ingen försämring i de övriga kriterierna. ASAS 50 och 70 respons innebar en 50 %-ig respektive 70 %-ig förbättring i samma responskriterier. Jämfört med placebo, resulterade behandling med Enbrel i signifikanta förbättringar i ASAS 20, ASAS 50 och ASAS 70 så tidigt som 2 veckor efter det att behandlingen inletts.

Respons för patienter med ankyloserande spondylit i en placebokontrollerad prövning		
	Procent av patienterna	
Ankyloserande Spondylit Respons	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 veckor	22	46 ^a
3 månader	27	60 ^a
6 månader	23	58 ^a
ASAS 50		
2 veckor	7	24 ^a
3 månader	13	45 ^a
6 månader	10	42 ^a
ASAS 70 :		
2 veckor	2	12 ^b
3 månader	7	29 ^b
6 månader	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel vs. placebo		
b: p=0,002, Enbrel vs. placebo		

Bland patienter med ankyloserande spondylit som fått Enbrel, var det kliniska svaret märkbart vid det första besöket (2 veckor) och bibehölls under 6 månaders behandling. Svaret var likartat hos patienter med eller utan annan samtidig behandling vid baseline.

Likartade resultat erhöles i de 2 mindre studierna på ankyloserande spondylit.

I en fjärde studie, en dubbelblind placebokontrollerad studie på 356 patienter med aktiv ankyloserande spondylit, studerades säkerhet och effekt av 50 mg Enbrel (två subkutana injektioner á 25 mg) administrerat en gång per vecka jämfört med 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka.

Säkerhets- och effektprofilen för 50 mg givet en gång per vecka och 25 mg givet två gånger per vecka blev likartade.

Vuxna patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit

Studie 1

Enbrels effekt hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-AxSpa) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 12-veckorsstudie. I studien utvärderades 215 vuxna patienter (modifierad intent-to-treat-population) med aktiv nr-AxSpa (18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde ASAS-klassificeringskriterierna för axial spondylartrit, men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller att de uppvisade intolerans mot två eller flera NSAID-läkemedel. Under den dubbelblinda perioden fick patienterna 50 mg Enbrel en gång per vecka eller placebo i 12 veckor. Det primära effektmåttet (ASAS 40) var 40 % förbättring i minst tre av fyra ASAS-domäner och avsaknad av försämring i den sista domänen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period då alla patienter fick 50 mg Enbrel en gång per vecka i upp till ytterligare 92 veckor. MR av sakroiliakaleden och ryggraden gjordes för att utvärdera inflammationen vid baseline och vid vecka 12 och 104.

Jämfört med placebo resulterade behandlingen med Enbrel i statistiskt signifikant förbättring i ASAS 40, ASAS 20 och ASAS 5/6. En signifikant förbättring observerades även för partiell remission enligt ASAS och BASDAI 50. Resultaten vid vecka 12 visas i tabellen nedan.

Effekt i placebokontrollerad nr-AxSpa-studie: Andel patienter i procent som uppnår effektmått

Dubbelblinda kliniska svar vid vecka 12	Placebo N=106 till 109*	Enbrel N=103 till 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS partiell remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Vissa patienter tillhandahöll inte fullständiga data för alla effektmått

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ respektive c: $< 0,05$ mellan Enbrel och placebo

Vid vecka 12 förekom en statistiskt signifikant förbättring i SPARCC-poängen (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) för sakroiliakaleden (SI) mätt med MR för patienter som fick Enbrel. Justerad genomsnittlig förändring från baseline var 3,8 för patienter som behandlades med Enbrel (n=95) jämfört med 0,8 för patienter som behandlades med placebo (n=105) ($p < 0,001$). Vid vecka 104, var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i SPARCC poäng mätt på MRI för alla Enbrel-behandlade patienter 4,64 för SI (n = 153) och 1,40 ryggraden (n = 154).

Enbrel visade en större statistiskt signifikant förbättring mellan baseline och vecka 12 jämfört med placebo i de flesta utvärderingar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion, bland annat BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score och SF-36 Physical Component Score.

De kliniska svaren hos nr-AxSpa-patienter som fick Enbrel var tydliga vid första besöket (2 veckor) och fortsatte att vara det under 2 års behandling. Förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bibehölls också under 2 års behandling. 2-årsdata visade inga nya säkerhetsfynd. Vid vecka 104 hade 8 patienter progredierat till Grad 2 bilateralt på ryggröntgen enligt de modifierade New York kriterierna, ett tecken på axial spondylartrit.

Studie 2

I denna öppna multicenterstudie i fas 4 med 3 studieperioder utvärderades utsättning av och upprepad behandling med Enbrel hos patienter med aktiv nr-AxSpa som fick ett adekvat behandlingsvar (inaktiv sjukdom, definierat som poäng för C-reaktivt protein (CRP) för sjukdomsaktivitet vid ankyloserande spondylit [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)] på under 1,3) efter 24 veckors behandling.

209 vuxna patienter med aktiv nr-AxSpa (ålder 18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde klassificeringskriterierna för ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) för axial spondylartrit (men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS), som hade positiva MR-fynd (aktiv inflammation på MR som gav stark misstanke om sakroiliit i samband med SpA) och/eller positivt hsCRP (definierat som högkänsligt C-reaktivt protein [hsCRP] > 3 mg/l), och aktiva symtom definierade som ASDAS-CRP på 2,1 eller högre vid screeningbesöket, fick Enbrel 50 mg öppet en gång per vecka samt stabil bakgrundsbehandling med NSAID med högsta tolererade antiinflammatoriska dos under 24 veckor i period 1. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller var intoleranta mot två eller flera NSAID. Vid vecka 24 hade 119 patienter (57 %) uppnått inaktiv sjukdom och inledde period 2 med en 40 veckor lång utsättningsfas där de avslutade behandlingen med etanercept men fortsatte med sin bakgrundsbehandling med NSAID. Det primära effektmåttet var antalet skov (definierat som en ASDAS sänkingsreaktion på 2,1 eller högre) inom 40 veckor efter utsättningen av Enbrel. Patienter med sjukdomsskov fick behandling igen med Enbrel 50 mg per vecka i 12 veckor (period 3).

Under period 2 ökade andelen patienter med ≥ 1 skov från 22 % (25/112) vecka 4 till 67 % (77/115) vecka 40. Totalt fick 75 % (86/115) av patienterna ett skov vid någon tidpunkt inom 40 veckor efter utsättning av Enbrel.

Det viktigaste sekundära målet med studie 2 var att uppskatta tiden till sjukdomsskov efter utsättning av Enbrel och att jämföra tiden till skov med den hos patienterna i studie 1 som uppfyllde rekryteringskraven för att delta i utsättningsfasen i studie 2 och fortsatte med Enbrel-behandling.

Mediantiden till sjukdomsskov efter utsättning av Enbrel var 16 veckor (95 % KI: 13-24 veckor). Mindre än 25 % av patienterna i studie 1 som fortsatte med behandlingen fick ett skov under 40-veckorsperioden, motsvarande den i period 2 i studie 2. Tiden till skov var statistiskt signifikant kortare hos deltagare som avbröt Enbrel-behandlingen (studie 2) än hos dem som fick fortsatt behandling med etanercept (studie 1), $p < 0,0001$.

Av de 87 patienter som inledde period 3 och fick upprepad behandling med Enbrel 50 mg per vecka i 12 veckor uppnådde 62 % (54/87) åter inaktiv sjukdom, varav 50 % inom 5 veckor (95 % KI: 4-8 veckor).

Vuxna med plackpsoriasis

Enbrel rekommenderas för användning hos patienter som definieras i avsnitt 4.1. Patienter i behandlingspopulationen som "inte svarat på" definieras som otillräcklig respons (PASI <50 eller PGA mindre än bra), eller försämring av sjukdomen under behandlingstiden, och som fick en adekvat dos under en tillräckligt lång tid för att utvärdera det kliniska svaret med åtminstone en av de tre tillgängliga systemiska terapierna.

Enbrels effekt jämfört med andra systemiska behandlingar hos patienter med moderat till svår psoriasis (med respons för andra systemiska behandlingar) har ej utvärderats i studier som direkt jämför Enbrel med andra systemiska behandlingar. Istället har Enbrels säkerhet och effekt fastställdes i fyra randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier. Det primära slutmålet för effekt i alla fyra studierna var andelen patienter i varje behandlingsgrupp som uppnådde PASI 75 (d.v.s. minst 75% förbättring av Psoriasis Area and Severity Index värdet i förhållande till baseline) vid 12 veckor.

Studie 1 var en fas 2 studie på patienter med aktiv men kliniskt stabil plackpsoriasis som involverade ≥ 10 % av kroppsytan och som var ≥ 18 år gamla. 112 patienter randomiserades till att erhålla Enbrel 25 mg (n=57) eller placebo (n=55) två gånger i veckan under 24 veckor.

Studie 2 utvärderade 652 patienter med kronisk plackpsoriasis där samma inklusionskriterier användes som i studie 1 med tillägget minimum psoriasis area och severity index (PASI) på 10 vid screening. Enbrel administrerades i doserna 25 mg en gång i veckan, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg två gånger i veckan under 6 på varandra följande månader. Under de första 12 veckorna i den dubbelblinda behandlingsperioden fick patienterna placebo eller någon av de tre doserna av Enbrel enligt ovan. Efter 12 veckors behandling fick patienterna i placebogrupperna börja med en blind behandling med Enbrel (25 mg två gånger i veckan); patienterna i de aktiva behandlingsgrupperna fortsatte fram till vecka 24 med samma dos som de ursprungligen randomiserats till.

Studie 3 utvärderade 583 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2. Patienterna i denna studie fick 25 mg eller 50 mg Enbrel eller placebo två gånger i veckan i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 25 mg Enbrel två gånger i veckan i ytterligare 24 veckor i en öppen studie.

Studie 4 utvärderade 142 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2 och 3. Patienterna i denna studie fick en dos på 50 mg Enbrel eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 50 mg Enbrel en gång per vecka i ytterligare 12 veckor i en öppen studie.

I studie 1 hade den Enbrelbehandlade gruppen en signifikant större andel patienter med PASI 75 respons vid vecka 12 (30 %) jämfört med den placebobehandlade gruppen (2 %) ($p < 0.0001$). Vid 24 veckor hade 56 % av patienterna i den Enbrelbehandlade gruppen uppnått PASI 75 jämfört med 5 % av de placebobehandlade patienterna. De viktigaste resultaten från studierna 2, 3 och 4 visas nedan.

Respons hos patienter med psoriasis i studierna 2, 3 och 4

Effekt (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----				-----Studie 4-----			
	Placebo n = 166 v 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 v 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 v 12	-----Enbrel-----		
		25 mg 2 gång/vecka n = 162 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 162 v 24 ^a	25 mg 2 gång/vecka n = 196 v 12	50 mg 2 gång/vecka n = 196 v 12		50 mg en gång/vecka n = 96 v 12	50 mg en gång/vecka n = 90 v 24 ^a				
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83	
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71	
DSGA ^b , klar eller nästan klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ jämfört med placebo

a. Ingen statistisk jämförelse gjordes mot placebo vid 24 veckor i studierna 2 och 4 eftersom den ursprungliga placebogrupperna började ta Enbrel 25 mg 2 gånger/vecka eller 50 mg en gång/vecka från vecka 13 till vecka 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Klar eller nästan klar definieras som 0 eller 1 på en skala från 0 till 5.

Bland patienter med plackpsoriasis, som behandlats med Enbrel, noterades signifikant respons jämfört med placebo vid första besöket (2 veckor) och bibehölls under 24 veckors behandling.

Studie 2 hade även en period med utsättning av medicineringsen. Patienter som uppnådde en PASI-förbättring på minst 50 % vid vecka 24 avslutade behandlingen. Patienterna utan behandling observerades med avseende på förekomst av rebound (PASI ≥ 150 % i förhållande till baseline) och

tiden till relapse (definierad som en förlust av minst hälften av förbättringen som uppnåddes från start till vecka 24). Under den behandlingsfria perioden återkom symtomen på psoriasis gradvis (i medeltal 3 månader till relapse). Inget återkommande skov av sjukdomen och inga psoriasisrelaterade allvarliga biverkningar observerades. Det fanns tecken på att patienter som förbättrades efter den initiala Enbrelbehandlingen, hade nytta av en återupptagen behandling.

I studie 3 hade majoriteten av de patienter (77 %) som ursprungligen randomiserats till 50 mg två gånger i veckan och som fick sin dos av Enbrel sänkt till 25 mg två gånger i veckan vid vecka 12, bibehöll sina PASI 75 resultat genom vecka 36. PASI 75 resultaten fortsatte att förbättras mellan vecka 12 och vecka 36 för de patienter som fick 25 mg två gånger i veckan genom hela studien.

I studie 4 hade den grupp som behandlades med Enbrel en högre andel patienter med PASI 75 vid 12 veckor (38 %) jämfört med den grupp som fått placebo (2 %) ($p < 0,0001$). För de patienter som fick 50 mg en gång per vecka genom hela studien fortsatte effekten att öka så att 71 % uppnådde PASI 75 vid 24 veckor.

I öppna långtidsstudier (i upp till 34 månader) där Enbrel givits kontinuerligt utan uppehåll bibehölls det kliniska svaret, och säkerheten var jämförbar med den man sett i kortare studier.

En analys av data från kliniska prövningar påvisade inga sjukdomskaraktäristika vid studiestart som skulle kunna hjälpa klinikerna vid val av det mest lämpliga behandlingsalternativet (tillfällig eller kontinuerlig behandling). Därför ska valet av tillfällig eller kontinuerlig behandling baseras på läkarens bedömning och på den enskilde patientens behov.

Antikroppar mot Enbrel

Antikroppar mot etanercept har påvisats i serum hos vissa patienter som behandlats med etanercept. Dessa antikroppar har alla varit icke neutraliserande och i allmänhet tillfälliga. Det verkar inte finnas något samband mellan utvecklandet av antikroppar, kliniskt svar eller biverkningar.

Hos patienter som i kliniska studier behandlats med rekommenderade doser av etanercept i upp till 12 månader var den kumulativa frekvensen av patienter som hade utvecklat antikroppar mot etanercept ungefär 6 % vid reumatoid artrit, 7,5 % vid psoriasisartrit, 2 % vid ankyloserande spondylit, 7 % vid psoriasis, 9,7 % vid plackpsoriasis hos pediatrika patienter och 4,8 % vid juvenil idiopatisk artrit.

Andelen av patienterna som utvecklat antikroppar mot etanercept vid långtidsbehandling (i upp till 3,5 år) ökade som förväntat över tiden. Då antikropparna varit tillfälliga så har förekomsten av antikroppar hos patienterna vid varje undersökningstillfälle varit mindre än 7 % hos patienter med reumatoid artrit och psoriasis.

I en långtidsstudie på patienter med psoriasis som fått 50 mg två gånger per vecka i 96 veckor var förekomsten av antikroppar vid varje undersökningstillfälle ca 9 %.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Säkerheten och effekten av Enbrel bedömdes i en två-fas-studie hos 69 barn med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp och varierande debuttyper (polyartrit, pauciartrit, systemisk debut). Patienter i åldrarna 4 till 17 år med måttlig till svår aktiv juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp, resistent eller intolerant mot metotrexat var med i studien. Patienter kvarstod på en oförändrad dos av ett nonsteroidalt antiinflammatoriskt läkemedel och/eller prednison ($< 0,2$ mg/kg/dag eller max 10 mg). I fas 1, fick alla patienter 0,4 mg/kg (max 25 mg per dos) Enbrel subkutant två gånger per vecka. I fas 2, randomiserades patienter med ett kliniskt svar vid dag 90 till att antingen kvarstå på Enbrel eller få placebo under fyra månader och bedömdes med avseende på sjukdomsskov. Svaren mättes genom användning av ACR Pedi 30, definierat som ≥ 30 % förbättring i minst 3 av 6 av de JRA fastställda kriterierna och ≥ 30 % försämring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna. Kriterierna inkluderade antalet leder med aktivitet, inskränkning av rörelseförmågan, läkarens och patientens/föräldrarnas allmänna bedömning av situationen,

funktionsbedömning och SR. Ett skov definierades som $\geq 30\%$ försämring i 3 av de 6 JRA fastställda kriterierna och $\geq 30\%$ förbättring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna och minst två leder med aktivitet.

I fas 1 av studien visade 51 av 69 (74 %) ett kliniskt svar och fortsatte i fas 2. I fas 2, upplevde 6 av de 25 patienter (24 %) som kvarstod på Enbrel ett skov av sjukdomen jämfört med 20 av 26 patienter (77 %), som fick placebo ($p=0,007$). Från första början av fas 2, var mediantiden till ett nytt skov av sjukdomen ≥ 116 dagar för patienter som fick Enbrel och 28 dagar för patienter som fick placebo. En del av de patienter som fick ett kliniskt svar vid dag 90 och som ingick i fas 2 fortsatte att förbättras även från månad 3 till 7, medan de som fick placebo inte visade några förbättringar.

I en öppen förlängningsstudie av säkerheten fick 58 pediatrika patienter från ovanstående studie (från 4 års ålder vid rekryteringen) fortsatt behandling med Enbrel i upp till 10 år. Frekvensen allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner ökade inte med långtidsexponering.

Långtidssäkerhet av Enbrel som monoterapi ($n=103$), Enbrel i kombination med metotrexat ($n=294$) eller metotrexat som monoterapi ($n=197$) utvärderades upp till 3 år i ett register med 594 barn i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit, varav 39 av dem var i 2 till 3-årsåldern. Generellt, rapporterades infektioner oftare hos patienter som behandlades med etanercept jämfört med patienter som behandlades med enbart metotrexat (3,8 mot 2 %). Infektionerna relaterade till behandling med etanercept var av mer allvarlig karaktär.

I en annan öppen singelarmsstudie ($n=127$) behandlades 60 patienter med utvidgad oligoartrit (15 patienter i åldern 2-4 år, 23 patienter i åldern 5-11 år och 22 patienter i åldern 12-17 år), 38 patienter med entesitrelaterad artrit (12-17 år) och 29 patienter med psoriasisartrit (12-17 år) med Enbrel i dosen 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos), administrerat en gång per vecka i 12 veckor. För varje JIA-undertyp uppfyllde majoriteten av patienterna ACR Pedi 30-kriterierna och uppvisade kliniska förbättringar avseende sekundära effektmått som antal ömmande leder och läkarens allmänna bedömning. Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i andra JIA-studier.

Av de 127 patienterna i den överordnade studien deltog 109 patienter i den öppna förlängningsstudien och följdes i ytterligare 8 år, d.v.s. i upp till 10 år totalt. I slutet av förlängningsstudien hade 84 av 109 patienter (77 %) fullföljt studien: 27 patienter (25 %) medan de aktivt tog Enbrel, hos 7 patienter (6 %) hade behandlingen satts ut på grund av lågaktiv/inaktiv sjukdom, 5 patienter (5 %) hade börjat med Enbrel igen efter tidigare utsatt behandling och 45 patienter (41 %) hade slutat ta Enbrel (men övervakningen kvarstod). 25 av 109 patienter (23 %) hade avbrutit studien permanent. De förbättringar av klinisk status som uppnåddes i den överordnade studien bibehölls i allmänhet för alla endpoints för effekt under hela uppföljningsperioden. Patienter som aktivt tog Enbrel kunde delta i en frivillig period med utsättning och upprepad behandling en gång under förlängningsstudien baserat på provarens bedömning av kliniskt svar. 30 patienter hade en utsättningsperiod. Hos 17 patienter rapporterades ett skov (definierat som $\geq 30\%$ försämring av minst 3 av de 6 ACR Pedi-komponenterna med $\geq 30\%$ förbättring i högst 1 av de återstående 6 komponenterna och minst 2 leder med aktivitet). Mediantiden till skov efter utsättning av Enbrel var 190 dagar. 13 patienter fick upprepad behandling och mediantiden till upprepad behandling efter utsättningen beräknades till 274 dagar. Till följd av det låga antalet datapunkter bör dessa resultat tolkas med försiktighet.

Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i den överordnade studien.

Inga studier har utförts på patienter med juvenil idiopatisk artrit för att bedöma effekten av fortsatt behandling till patienter som inte svarat på behandlingen inom 3 månader från behandlingsstarten med Enbrel. Inga studier har heller gjorts för att bedöma effekterna av minskad rekommenderad dos av Enbrel efter långtidсанvändning hos patienter med JIA.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med moderat till svår plackpsoriasis (definierad med sPGA ≥ 3 , inklusive $\geq 10\%$ av BSA och PASI ≥ 12). De i studien ingående patienterna hade tidigare fått

antingen ljusbehandling eller systemisk behandling eller hade haft otillräcklig effekt av lokala behandlingar.

Patienterna behandlades med Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Vid vecka 12 hade en större andel av de patienter som randomiserats till Enbrel en positiv effekt, i form av uppnådd PASI 75, än de som randomiserats till att få placebo.

Resultat hos pediatrika patienter med plackpsoriasis efter 12 veckor

	Enbrel 0,8 mg/kg en gång per vecka (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”klar” eller ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Förkortningar: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ jämfört med placebo

Efter den dubbelblinda behandlingsperioden på 12 veckor fick alla patienter Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka i ytterligare 24 veckor. Den respons som observerades under den öppna perioden av studien var liknande den som sågs under den dubbelblinda perioden.

Under en randomiserad utsättningsperiod fick signifikant fler patienter återfall (förlust av uppnådd PASI 75) bland de som blivit omrandomiserade till placebo, jämfört med de patienter som omrandomiserats till Enbrel. Med kontinuerlig behandling bibehölls effekten i upp till 48 veckor.

Långtidssäkerheten och effekten av Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka utvärderades i en öppen förlängningsstudie på 181 pediatrika patienter med plackpsoriasis upp till 2 år utöver de 48 veckorna i studien som diskuterades ovan. Långtidserfarenhet med Enbrel var generellt jämförbar med den ursprungliga 48 veckorsstudien och visade inte några nya säkerhetsfynd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Serumnivåer av etanercept bestämdes med en Enzyme-Linked Immunosorbent assay (ELISA) metod, som både kan detektera ELISA-reaktiva degraderingsprodukter och ursprungssubstansen.

Absorption

Etanercept absorberas långsamt från det subkutana injektionsstället och maximal koncentration uppnås omkring 48 timmar efter en engångsdos. Den absoluta biologiska tillgängligheten är 76 %. Vid tillförelse två gånger per vecka förväntas steady state-koncentrationen vara omkring två gånger den som erhålls efter engångsdoser. Efter en subkutan singeldos om 25 mg Enbrel uppmättes medelvärdet för C_{max} hos friska frivilliga försökspersoner till $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, och arean under kurvan var $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{timme/ml}$.

Genomsnittliga serumkoncentrationer hos behandlade RA patienter var vid steady state C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l och partiellt AUC 297 mgh/l för Enbrel 50 mg givet en gång per vecka ($n=21$), jämfört med C_{max} 2,6 mg/l, C_{min} 1,4 mg/l och partiellt AUC 316 mgh/l för Enbrel 25 mg givet två gånger per vecka ($n=16$). En öppen, engångsdos, cross over-studie med två behandlingar på friska försökspersoner, resulterade i att etanercept administrerat som en 50 mg/ml engångsinjektion var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner om 25 mg/ml vardera.

I en populationskinetisk analys på patienter med ankyloserande spondylit var AUC vid steady state $466 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ för 50 mg Enbrel givet en gång per vecka ($n=154$) och $474 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ för Enbrel 25 mg givet två gånger per vecka ($n=148$).

Distribution

För att beskriva koncentrationen över tid för etanercept krävs en biexponentiell kurva. Den centrala distributionsvolymen för etanercept är 7,6 l, medan distributionsvolymen vid steady state är 10,4 l.

Eliminering

Etanercept utsöndras långsamt ur kroppen. Halveringstiden är lång, ca 70 timmar. Clearance är omkring 0,066 l/timme hos patienter med reumatoid artrit, vilket är något lägre än det värde på 0,11 l/timme som observerades hos friska frivilliga. Dessutom är farmakokinetiken för Enbrel hos patienter med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och plackpsoriasis likartad.

Det föreligger ingen märkbar farmakokinetisk skillnad mellan män och kvinnor.

Linjäritet

Dosproportionalitet har inte bestämts formellt, men ingen mättnad av clearance observerades över doseringsintervallet.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Trots att radioaktivitet utsöndras med urinen efter administrering av radioaktivt märkt etanercept till patienter och frivilliga, observerades inga höjda etanerceptkoncentrationer hos patienter med akut njursvikt. Nedsatt njurfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Nedsatt leverfunktion

Inga höjda etanerceptkoncentrationer observerades hos patienter med akut leversvikt. Nedsatt leverfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Äldre

Betydelsen av hög ålder undersöktes i de populationskinetiska studierna av etanerceptkoncentration i serum. Uppskattade värden på clearance och volym hos patienter mellan 65 och 87 år var liknande de hos patienter under 65 år.

Pediatrisk population

Pediatriska patienter med juvenil idiopatisk artrit

Vid en undersökning där patienter med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp behandlades med Enbrel fick 69 patienter (i åldrarna 4 till 17 år) 0,4 mg Enbrel/kg två gånger per vecka under tre månader. Serumkoncentrationen var liknande vad som har setts hos vuxna patienter med reumatoid artrit. De yngsta barnen (ålder 4 år) hade minskad clearance (ökad clearance vid normalisering för vikt), jämfört med äldre barn (ålder 12 år) och vuxna. Simulering av dosering tyder på att äldre barn (i åldrarna 10-17 år) kommer att ha serumnivåer nära de som har setts hos vuxna, medan yngre barn kommer att ha avsevärt lägre nivåer.

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

Pediatriska patienter med plackpsoriasis (4-17 år) fick 0,8 mg/kg (upp till maximalt 50 mg per vecka) av etanercept en gång per vecka i upp till 48 veckor. Medelserumkoncentrationen vid steady state var 1,6–2,1 µg/ml vid 12, 24 och 48 veckor. Denna medelkoncentration hos pediatriska patienter med plackpsoriasis var liknande den koncentration som observerades hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlade med 0,4 mg/kg etanercept två gånger per vecka, upp till en maximal dos på 50 mg per vecka). Denna medelkoncentration var också liknande den som sågs hos vuxna patienter med plackpsoriasis och som behandlades med 25 mg etanercept två gånger per vecka.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid toxikologiska undersökningar kunde ingen dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet påvisas. Enbrel har bedömts som icke genotoxisk utgående från ett antal undersökningar *in vitro* och *in vivo*. Studier i fråga om carcinogenicitet och standardbedömningar av fertilitet och postnatal toxicitet har inte gjorts med Enbrel, eftersom neutraliserande antikroppar utvecklas hos gnagare.

Enbrel orsakade inte dödsfall eller påtagliga tecken på toxicitet hos möss eller råttor efter en singeldos subkutant om 2000 mg/kg, eller en singeldos intravenöst om 1000 mg/kg. Enbrel orsakade inte dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet hos cynomolgus-apor efter subkutan administration två gånger per vecka under 4 eller 26 veckor i följd, vid en dos (15 mg/kg) som gav AUC-baserade serumkoncentrationer av läkemedlet som låg mer än 27 gånger högre än den som erhålles hos människa vid den rekommenderade dosen om 25 mg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Natriumklorid
L-Argininhydroklorid
Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Enbrel kan förvaras i temperaturer upp till maximalt 25 °C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Enbrel ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp.

Förvara de förfyllda injektionsspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Den förfyllda injektionsspennan innehåller en förfylld 25 mg-spruta med Enbrel. Sprutan inuti injektionsspennan är gjord av klart typ I glas med nål av rostfritt stål 27 G, nålskydd i gummi och plastkolv. Nålskyddet till den förfyllda injektionsspennan innehåller torrt naturgummi (ett derivat av latex). Se avsnitt 4.4.

Kartongerna innehåller 4, 8 eller 24 förfyllda injektionsspennor med Enbrel och 4, 8 eller 24 kompresser med alkohol.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Den förfyllda injektionspennan innehåller en förfylld 50 mg-spruta med Enbrel. Sprutan inuti injektionspennan är gjord av klart typ I glas med nål av rostfritt stål 27 G, nålskydd i gummi och plastkolv. Nålskyddet till den förfyllda injektionspennan innehåller torrt naturgummi (ett derivat av latex). Se avsnitt 4.4.

Kartongerna innehåller 2, 4 eller 12 förfyllda injektionspennor med Enbrel och 2, 4 eller 12 kompresser med alkohol.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för beredning och hantering

Enbrel förfylld injektionspenna är avsedd för engångsanvändning och ska anta rumstemperatur (ungefär 15-30 minuter) före injektion. Nålskyddet ska inte tas av innan den förfyllda injektionspennan har antagit rumstemperatur. Kontrollera, genom att titta genom det genomskinliga inspektionsfönstret, att lösningen är klar till lätt opalskimrande, färglös till blekt gul eller ljusbrun och kan innehålla små genomskinliga eller vita partiklar av protein.

Utförliga instruktioner för administrering återfinns i bipacksedeln (se avsnitt 7 "Bruksanvisning").

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

EU/1/99/126/023

EU/1/99/126/024

EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

EU/1/99/126/019

EU/1/99/126/020

EU/1/99/126/021

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 februari 2000

Datum för den senaste förnyelsen: 26 november 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enbrel 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning för användning till barn

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 10 mg etanercept. Beredd lösning innehåller 10 mg/ml etanercept.

Etanercept är ett fusionsprotein baserat på p75-receptorn för TNF ("tumour necrosis factor") producerat genom rekombinant DNA-teknik i en däggdjurs-cellinje (Chinese Hamster Ovary Cells).

En fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska).

Pulvret är vitt. Lösningemedlet är en klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Juvenil idiopatisk artrit

Behandling av polyartrit (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och utvidgad oligoartrit hos barn och ungdomar från 2 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av psoriasisartrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av entesitrelaterad artrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot konventionell behandling.

Plackpsoriasis hos pediatriiska patienter

Behandling av kronisk svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar från 6 års ålder som har otillräcklig effekt av, eller som är intoleranta mot andra systemiska behandlingar eller ljusbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Enbrel bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av juvenil idiopatisk artrit eller plackpsoriasis hos pediatriiska patienter. Patienter som behandlas med Enbrel ska tilldelas ett särskilt patientkort.

Dosering

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Pediatrik population

Injektionsflaskan på 10 mg är avsedd för pediatrika patienter som ordineras en dos på 10 mg eller mindre. Varje injektionsflaska av Enbrel 10 mg ska användas vid ett enstaka tillfälle av en enstaka patient och resten av injektionsflaskan ska kasseras.

Juvenil idiopatisk artrit

Den rekommenderade dosen är 0,4 mg/kg (upp till högst 25 mg per dos) administrerat subkutant två gånger per vecka med ett intervall på 3-4 dagar mellan doserna, eller 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) administrerat en gång per vecka. Utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 4 månader.

Inga kliniska studier har genomförts hos barn i 2 och 3-årsåldern. Begränsad säkerhetsinformation från ett patientregister tyder dock på att säkerhetsprofilen hos barn från 2 och 3-årsåldern liknar den som har setts hos vuxna och barn i 4-årsåldern och äldre, vid subkutan dosering varje vecka med 0,8 mg/kg (se avsnitt 5.1).

Generellt, finns det ingen relevant användning av Enbrel hos barn under 2 år för indikationen juvenil idiopatisk artrit.

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter (från 6 års ålder)

Den rekommenderade dosen är 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka i upp till 24 veckor. Behandlingen ska avbrytas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 12 veckor.

Om återupptagen behandling med Enbrel är indicerad, ska ovanstående riktlinjer för behandlingstid följas. Dosen ska vara 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka.

Generellt, finns det ingen relevant användning av Enbrel hos barn under 6 år för indikationen plackpsoriasis.

Administreringssätt

Enbrel administreras som subkutan injektion. Enbrel pulver till injektionsvätska måste beredas i 1 ml vätska före användning (se avsnitt 6.6).

Utförliga instruktioner för beredning och administrering av färdigberedd Enbrel återfinns i bipacksedeln avsnitt 7, "Bruksanvisning". Detaljerade instruktioner gällande doser som tagits av misstag eller som inte har tagits enligt dosschemat, samt missade doser, finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sepsis eller risk för sepsis.

Behandling med Enbrel ska inte initieras hos patienter med aktiva infektioner, inklusive kroniska och lokala infektioner.

4.4 Varningar och försiktighet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras (eller anges) i patientens journal.

Infektioner

Patienten ska bedömas med avseende på infektion innan, under och efter avslutad behandling med

Enbrel. I denna bedömning ska hänsyn tas till att medelhalveringstiden för etanercept är ungefär 70 timmar (i ett spann på 7-300 timmar).

Allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion, listerios och Legionella har rapporterats vid behandling med Enbrel (se avsnitt 4.8). Dessa infektioner har varit orsakade av bakterier, mykobakterier, svamp, virus och parasiter (inklusive protozoer). Adekvat behandling har i vissa fall försenats då särskilt svamp- eller andra opportunistiska infektioner ej observerats, vilket lett till fall med dödlig utgång. Risk för opportunistisk infektion (t.ex. exponering för endemiska svampsjukdomar) ska alltid tas i beaktande.

Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med Enbrel bör övervakas noggrant. Administreringen av Enbrel ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion. Enbrels säkerhet och effekt hos patienter med kronisk infektion har inte utvärderats. Man bör vara återhållsam med behandling med Enbrel till patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, till exempel långt gången eller dåligt skött diabetes.

Tuberkulos

Fall av aktiv tuberkulos inklusive miliär och extra-pulmonell tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlas med Enbrel.

Innan behandling med Enbrel påbörjas ska alla patienter bedömas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos. Bedömningen ska innefatta detaljerad anamnes angående genomgången tuberkulos, eventuell tidigare exposition för tuberkulos samt tidigare och/eller nuvarande immunosuppressiv behandling. Lämpliga tester såsom tuberkulintest och lungröntgen bör genomföras på samtliga patienter (lokala bestämmelser/rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att svaret av dessa undersökningar förs in på patientkortet. Behandlande läkare ska vara medveten om risken för ett falskt negativt tuberkulinsvar hos patienter med en svår sjukdom eller med nedsatt immunförsvar.

Vid aktiv tuberkulos ska inte behandling med Enbrel påbörjas. Om en inaktiv (latent) tuberkulos diagnostiseras ska behandling av den inaktiva tuberkulosen påbörjas enligt gällande lokala riktlinjer innan insättning av Enbrel sker. I denna situation ska risk/nytta effekten av Enbrel-behandlingen noga övervägas.

Alla patienter ska informeras om att uppsöka läkare vid tecken/symtom på tuberkulos (ihållande hosta, viktnedgång, låggradig feber) under och efter behandling med Enbrel.

Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare infekterats med hepatit B-viruset (HBV) och som fått samtidig behandling med TNF-antagonister, inklusive Enbrel, har rapporterats. Det omfattar rapporter om reaktivering av hepatit B hos patienter som var positiva för anti-HBc men negativa för HBsAg. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Enbrel påbörjas. För patienter som testar positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation av en specialistläkare inom behandling av hepatit B. Försiktighet ska iakttas vid administrering av Enbrel hos patienter som tidigare infekterats med HBV. Dessa patienter ska observeras på tecken och symtom på en aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och flera veckor efter att behandlingen har avslutats. För patienter infekterade med HBV saknas adekvata data för antiviral behandling i kombination med TNF-antagonister. För patienter som utvecklar HBV-infektion, ska behandlingen med Enbrel avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödjande behandling sättas in.

Försämring av hepatit C

Det har förekommit rapporter om en försämring av hepatit C hos patienter som behandlas med Enbrel. Enbrel ska användas med försiktighet till patienter som har en sjukdomshistoria med hepatit C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrering av Enbrel och anakinra har satts i samband med en ökad risk för allvarliga infektioner och neutropeni jämfört med enbart Enbrel. Denna kombination har inte visat någon ökad klinisk nytta. Samtidig användning av Enbrel och anakinra rekommenderas därför ej (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och Enbrel resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner associerade till administrering av Enbrel har rapporterats som vanliga fall. De allergiska reaktionerna har innefattat angioödem och urtikaria. Allvarliga reaktioner har inträffat. Om någon allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion inträffar ska behandlingen med Enbrel avbrytas omedelbart och lämplig behandling inledas.

Gumminålskyddet (förslutning) på sprutan med spädningsvätska innehåller latex (torrt naturgummi) som kan orsaka överkänslighetsreaktioner om det hanteras av, eller om Enbrel administreras till, personer med känd eller möjlig latexallergi.

Immunosuppression

Det finns en möjlighet att TNF-antagonister, inklusive Enbrel, kan påverka patientens försvar mot infektioner och maligniteter, eftersom TNF är en mediator för inflammation och påverkar cellens immunsvar. I en studie med 49 vuxna patienter med reumatoid artrit som behandlades med Enbrel sågs inga tecken på undertryckning av överkänslighet av fördröjd typ, undertryckning av immunoglobulinnivåerna eller ändring av storleken på effektorcellpopulationerna.

Två patienter med juvenil idiopatisk artrit utvecklade varicella infektion och symtom på aseptisk meningit, som blev uppkärlat utan följsjukdomar. Patienter som exponeras kraftigt för varicella virus bör tillfälligt avbryta behandlingen med Enbrel och profylaktisk behandling med Varicella Zoster immunoglobulin bör övervägas.

Säkerheten och effekten av Enbrel hos patienter som är immunosuppressiva har inte utvärderats.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Solida tumörer och hematopoetiska maligniteter (exklusive hudcancer)

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.8).

Fler fall av lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt och uppföljningsperioden av placebo patienter var kortare än för de patienter som behandlas med TNF-antagonister. Efter marknadsföring, har fall av leukemi rapporterats hos patienter som behandlas med TNF-antagonister. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos reumatoid artritpatienter med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskbedömning.

Baserat på nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra hematopoetiska eller solida maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist. Man bör vara återhållsam vid övervägandet av behandling med TNF-antagonister hos

patienter som har haft maligniteter eller vid övervägandet av fortsatt behandling hos patienter som utvecklar malignitet.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har efter marknadsföring rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlades med TNF-antagonister (påbörjad terapi ≤ 18 års ålder), inklusive Enbrel. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en rad olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligen förknippas med immunosuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och ungdomar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Hudcancer

Melanom och icke-melanom hudcancer (NMSC) har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister, inklusive Enbrel. Mycket sällsynta fall av Merkelcellcancer har efter introduktion på marknaden rapporterats hos patienter som har behandlats med Enbrel. Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för alla patienter, särskilt patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Vid sammanslagning av resultat från jämförande kontrollerade studier observerades fler fall av NMSC bland de som fått Enbrel jämfört med kontrollgruppen, särskilt bland patienter med psoriasis.

Vaccinationer

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med Enbrel. Det finns inga uppgifter om sekundär överföring av infektioner genom levande vaccin hos patienter som behandlas med Enbrel. I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad klinisk studie på vuxna patienter med psoriasisartrit, erhöll 184 patienter också multivalent pneumokockpolysackaridvaccin under 4:e behandlingsveckan. De flesta psoriasisartritpatienterna som erhöll Enbrel i denna studie fick effektiv B-cells immunrespons mot pneumokockpolysackaridvaccin, medan titrarna i aggregaten var moderat lägre och ett fåtal patienter hade två gånger förhöjda titrar jämfört med patienter som inte erhöll Enbrel. Den kliniska betydelsen av detta är okänt.

Bildning av autoantikroppar

Behandling med Enbrel kan ge upphov till bildning av autoantikroppar (se avsnitt 4.8).

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni och mycket sällsynta fall av aplastisk anemi, några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med Enbrel. Försiktighet bör iakttas hos patienter som behandlas med Enbrel och som tidigare haft blod dyskrasier. Alla patienter, föräldrar eller vårdgivare som behandlas eller behandlar patienter med Enbrel bör informeras om att de omedelbart bör söka medicinsk hjälp ifall patienten utvecklar tecken och symtom som tyder på blod dyskrasi eller infektioner (t.ex. ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar, blekhet). Dessa patienter bör undersökas omedelbart, inklusive fullständig blodstatus; om blod dyskrasi bekräftas, bör behandlingen med Enbrel avbrytas.

Neurologiska störningar

Det har förekommit sällsynta rapporter om demyeliniseringsstörningar i CNS hos patienter som behandlas med Enbrel (se avsnitt 4.8). Dessutom, har det förekommit sällsynta rapporter om perifera demyeliniserande polyneuropatier (inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati). Fastän inga kliniska prövningar med Enbrel har utförts på patienter med multipel skleros, visar kliniska prövningar med andra TNF antagonister på patienter med multipel skleros en ökning av sjukdomens aktivitet. En noggrann risk/nytta värdering, inkluderande en neurologisk bedömning, rekommenderas när Enbrel förskrivs till patienter med tidigare känd eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom eller till patienter som anses löpa ökad risk för att utveckla demyeliniserande sjukdom.

Kombinationsterapi

I en kontrollerad klinisk prövning som pågått under två år på vuxna patienter med reumatoid artrit, med kombinationen Enbrel och metotrexat har man inte funnit några oväntade biverkningar, och biverkningsprofilen för Enbrel givet i kombination med metotrexat skilde sig inte från biverkningsprofilerna från studierna av Enbrel och metotrexat separat. Det pågår långtidsstudier för att utvärdera kombinationens säkerhet. Säkerheten för Enbrel vid långtidsanvändning i kombination med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) har inte fastställts.

Vid behandling av psoriasis har inga studier gjorts där Enbrel använts samtidigt som annan systemisk terapi eller ljusterapi.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2), föreligger inget behov av dosjustering till patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Klinisk erfarenhet hos dessa patienter är begränsad.

Hjärtsvikt

Läkare bör iaktta försiktighet vid användning av Enbrel hos patienter som har hjärtsvikt. Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om försämring av hjärtsvikt, både med eller utan identifierbara predisponerande faktorer, hos patienter som tar Enbrel. Det har också kommit sällsynta (< 0,1 %) rapporter om nydebuterad hjärtsvikt, inklusive hjärtsvikt hos patienter utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom. Några av dessa patienter har varit yngre än 50 år. Två stora kliniska studier vilka utvärderade användning av Enbrel vid behandling av hjärtsvikt avslutades i förtid på grund av utebliven effekt. Ej bindande data från en av dessa studier antyder en möjlig tendens till försämring av hjärtsvikt hos patienter behandlade med Enbrel.

Alkoholinducerad hepatit

I en randomiserad placebokontrollerad fas II studie med 48 inneliggande patienter som behandlades med antingen Enbrel eller placebo för måttlig till svår alkoholinducerad hepatit hade Enbrel ingen effekt och dödligheten hos patienter som behandlades med Enbrel var signifikant högre efter 6 månader. Som en konsekvens av detta ska Enbrel ej användas som behandling vid alkoholinducerad hepatit. Läkare bör vidtaga försiktighet vid behandling med Enbrel till patienter med samtidig måttlig till svår alkoholinducerad hepatit.

Wegeners granulomatos

En placebokontrollerad studie där 89 vuxna patienter behandlades med Enbrel i tillägg till standardbehandling (cyklofosfamid eller metotrexat och glukokortikosteroider) under i medeltal 25 månader, har inte visat att Enbrel skulle vara en effektiv behandling vid Wegeners granulomatos. Incidensen av icke-kutana maligniteter av olika typ var signifikant högre hos patienter behandlade med Enbrel jämfört med kontrollgruppen. Enbrel rekommenderas inte för behandling av Wegeners granulomatos.

Hypoglykemi hos patienter som behandlas för diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter insättning av Enbrel hos patienter som får läkemedel mot diabetes, vilket föranleder att hos vissa patienter kan en dosminskning av diabetesläkemedel krävas.

Särskilda patientgrupper

Äldre

I fas 3 studier observerades inga generella skillnader i biverkningar, allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner hos patienter 65 år eller äldre med reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit som behandlades med Enbrel jämfört med yngre patienter. Man bör dock iakttaga försiktighet vid behandling av äldre och speciellt vara uppmärksam på förekomsten av infektioner.

Pediatrik population

Vaccinationer

Det rekommenderas att pediatrika patienter, om möjligt, uppdateras med alla vaccinationer i enlighet med gällande riktlinjer för immunisering innan behandling med Enbrel påbörjas (se avsnitt Vaccinationer, ovan).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med anakinra

Vuxna patienter som behandlats med Enbrel och anakinra befanns ha en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med patienter som enbart behandlats med antingen Enbrel eller anakinra (historiska data). Dessutom visade en dubbel-blind placebokontrollerad studie där vuxna patienter fick metotrexat som basbehandling, att patienter som fick Enbrel och anakinra hade en högre frekvens av allvarliga infektioner (7 %) och neutropeni än patienter som fick Enbrel (se avsnitt 4.4 och 4.8). Kombinationen av Enbrel och anakinra har inte visat någon ökad klinisk nytta och rekommenderas därför inte.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och Enbrel resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med vuxna patienter som erhöll etablerade doser av sulfasalazin, till vilket Enbrel adderades, erhöll patienterna i kombinationsgruppen en statistiskt signifikant minskning i antalet vita blodkroppar jämfört med gruppen som behandlades med bara Enbrel eller sulfasalazin. Den kliniska betydelsen av detta är okänt. Läkare bör ta detta i beaktande och använda denna kombination med försiktighet.

Samtidig behandling där interaktioner inte observerats

I kliniska prövningar har inga interaktioner observerats när Enbrel administrerats tillsammans med glukokortikoider, salicylater (förutom sulfasalazin), icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAIDs), analgetika eller metotrexat. Se avsnitt 4.4 för råd angående vaccinationer.

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion har observerats i studier med metotrexat, digoxin eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska överväga användning av lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med Enbrel och i tre veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Reproduktionstoxikologiska studier genomförda på råttor och kaniner, har inte visat några tecken på skador på foster eller nyfödda råttor orsakade av etanercept. Effekterna av etanercept på graviditetsutfall har studerats i två observationella kohortstudier. En högre frekvens av allvarliga missbildningar observerades i en observationsstudie som jämför graviditeter som exponerats för etanercept (n=370) under första trimestern, med graviditeter som inte exponerats för etanercept eller andra TNF-antagonister (n=164) (justerat oddskvot 2,4, 95% KI: 1,0-5,5). De former av allvarliga missbildningar överensstämde med de vanligast rapporterade i den allmänna populationen och inget speciellt mönster av missbildningar identifierades. Man såg ingen förändring i graden av spontanabort, dödfödselar, eller mindre missbildningar. I en annan observationell registerstudie som genomfördes i flera länder och som jämförde risken för negativa graviditetsutfall hos kvinnor som exponerats för etanercept under de första 90 dagarna av graviditeten (n=425) med dem som exponerats för icke-biologiska läkemedel (n=3 497) observerades ingen ökad risk för allvarliga missbildningar (rå oddskvot [OR]= 1,22, 95 % KI: 0,79–1,90; justerad OR = 0,96; 95 % KI: 0,58–1,60 efter justering för land, sjukdom hos modern, paritet, moderns ålder och rökning tidigt under graviditeten). Denna studie visade inte heller någon ökad risk för mindre missbildningar, för tidig födsel, dödfödsel eller infektioner under det första levnadsåret hos barn till kvinnor som exponerats för etanercept under graviditeten. Enbrel bör endast användas under graviditeten om det är absolut nödvändigt.

Etanercept passerar placenta och har påvisats i serum hos spädbarn vars mamma behandlats med Enbrel under graviditeten. Den kliniska betydelsen av detta är okänd, men dessa spädbarn kan ha ökad infektionsrisk. Administrering av levande vaccin till spädbarn inom 16 veckor efter moderns sista dos Enbrel rekommenderas generellt inte.

Amning

Hos digivande råttor efter subkutan administrering av etanercept, påvisades att etanercept utsöndrades i mjölken och återfanns i serum hos de diande ungarna. Begränsad information från publicerad litteratur visar att etanercept har detekterats i låga halter i bröstmjolk. Etanercept kan övervägas för användning under amning efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Den systemiska exponeringen hos barn som ammas förväntas vara låg eftersom etanercept till största del bryts ner i magtarmkanalen, men det finns bara begränsade data tillgängliga om systemisk exponering hos barn som ammas. Administrering av levande vacciner (t.ex. BCG) till barn som ammas där modern får etanercept kan därför övervägas 16 veckor efter avslutad amning (eller tidigare om barnets serumnivåer av etanercept inte är detekterbara).

Fertilitet

Prekliniska data avseende peri-och postnatal toxicitet av etanercept och dess påverkan på fertilitet och generell reproduktionsförmåga saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enbrel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Pediatrisk population

Biverkningar hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generellt var biverkningarna hos barn med juvenil idiopatisk artrit, med avseende på frekvens och typ,

liknande de som har setts hos vuxna patienter (se nedan, Biverkningar hos vuxna). Skillnader i biverkningar jämfört med vuxna och andra speciella ställningstaganden, diskuteras i följande stycken.

De infektioner som observerats i kliniska prövningar på patienter i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit var generellt lindriga till måttliga och överensstämde med de som vanligen ses hos barn i öppenvården. Allvarliga biverkningar som rapporterades inkluderade varicella med tecken och symtom på aseptisk meningit, som tillfrisknade utan följsjukdomar (se också avsnitt 4.4), blindtarmsinflammation, gastroenterit, depression/personlighetsförändring, kutana sår, esofagit/gastrit, septisk chock (streptokocker grupp A), diabetes mellitus och mjukdels- och postoperativ sårinfektion.

I en studie på barn i åldrarna 4 till 17 år med juvenil idiopatisk artrit utvecklade 43 av 69 barn (62 %) en infektion under den 3 månader långa behandlingen med Enbrel. Frekvensen och svårighetsgraden av infektionerna var likartade för 58 patienter som slutförde en förlängd behandling i 12 månader. Typ och omfattning av andra biverkningar (inklusive infektioner) hos patienter med juvenil idiopatisk artrit liknade de som har setts i försök med Enbrel hos vuxna patienter med reumatoid artrit, och majoriteten var lindriga. Ett flertal biverkningar rapporterades oftare hos de 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fick Enbrel under 3 månader, jämfört med 349 vuxna patienter med reumatoid artrit. De rapporterade biverkningarna inkluderade huvudvärk (19 % av patienterna, 1,7 fall per patient och år), illamående (9 %, 1,0 fall per patient och år), buksmärter (19 %, 0,74 fall per patient och år) och kräkningar (13 %, 0,74 fall per patient och år).

I kliniska studier på juvenil idiopatisk artrit har det förekommit 4 rapporter gällande makrofagaktiveringssyndrom.

Biverkningar hos pediatrika patienter med plackpsoriasis

I en 48-veckors studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med plackpsoriasis var de rapporterade biverkningarna liknande de som setts i tidigare studier på vuxna med plackpsoriasis.

Vuxna

Biverkningar hos vuxna

De vanligaste rapporterade biverkningarna är reaktioner på injektionsstället (såsom smärta, svullnad klåda, rodnad, blödning på injektionsstället), infektioner (såsom övre luftvägsinfektioner, bronkit, cystit, hudinfektioner), huvudvärk, allergiska reaktioner, bildning av autoantikroppar, klåda och feber.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för Enbrel. TNF-antagonister som Enbrel påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens immunförsvar mot infektion och cancer. Allvarliga infektioner påverkar färre än 1 av 100 patienter som behandlas med Enbrel. Dödliga och livshotande infektioner samt sepsis har förekommit i rapporter. Olika slags maligniteter har också rapporterats vid användningen av Enbrel inklusive bröstcancer, cancer i lunga, hud och lymfkörtlar (lymfom).

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har även rapporterats. Dessa innefattar sällsynta rapporter av pancytopeni och mycket sällsynta rapporter av aplastisk anemi. Central och perifer demyelinisering har förekommit i både sällsynta och mycket sällsynta fall vid användning av Enbrel. Det har förekommit sällsynta rapporter av lupus, lupusliknande syndrom och vaskulit.

Lista över biverkningar i tabell

Följande lista med biverkningar baseras på erfarenhet från kliniska prövningar och rapportering efter marknadsföring.

Inom organsystemklasserna, listas biverkningar under frekvensrubriker (antal patienter som förväntas att uppleva biverkningen), enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion (inklusive övre luftvägsinfektion, bronkit, cystit, hudinfektion)*		Allvarliga infektioner (inklusive pneumoni, cellulit, bakteriell artrit, sepsis och infektioner orsakade av parasiter)*	Tuberkulos, opportunistisk infektion (inklusive invasiv svampinfektion, protozo, bakteriell, atypisk mykobakteriell infektion, virusinfektion och Legionella)*		Hepatit B-reakivering, listeria
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Hudcancer som inte är melanom* (se avsnitt 4.4)	Malignt melanom (se avsnitt 4.4), lymfom, leukemi		Merkelcellcancer (se avsnitt 4.4), Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hematofag histiocytos (makrofagaktiveringssyndrom) †
Immunsystemet		Allergiska reaktioner (se Hud och subkutan vävnad), bildning av autoantikroppar*	Vaskulit (inklusive vaskulit positiv för antineutrofila cytoplasmatiske antikroppar)	Allvarliga allergiska/anafylaktiska reaktioner (inklusive angioödem, bronkospasm), sarkoidos		Försämring av symtomen vid dermatomyositis
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			Demyeliniserande CNS-påverkan som kan tyda på multipel skleros eller lokala demyeliniserande tillstånd så som optikusneurit och transversell myelit (se avsnitt 4.4), perifer demyelinisering inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati (se avsnitt 4.4), krampanfall		
Ögon			Uveit, sklerit			
Hjärtat			Förvärrad kronisk hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)	Nydebuterad hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros)*		
Magtarmkanalen			Inflammatorisk tarmsjukdom			
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymvärden*	Autoimmun hepatit*		

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hudutslag	Angioödem, psoriasis (inklusive nydebuterad eller försämrad och pustulös, huvudsakligen lokaliserad i handflator och på fotsulor), urticaria, psoriasisliknande hudutslag	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vaskulit (inkluderande överkänslighetsvask ulit), erythema multiforme, lichenoida reaktioner	Toxisk epidermal nekrolys	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-liknande syndrom		
Njurar och urinvägar						Glomerulonefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstäl let	Reaktioner på injektionsstället (inklusive blödning, blåmärken, erytem, klåda, smärta, svullnad)*	Pyrexia				

*se Beskrivning av utvalda biverkningar, nedan

† Se under avsnitt ”Biverkningar hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit” ovan.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

129 nya maligniteter av olika slag observerades hos 4 114 patienter med reumatoid artrit och som i kliniska studier behandlats med Enbrel i ungefär 6 år, inklusive 231 patienter som behandlats med Enbrel i kombination med metotrexat i den 2-åriga jämförande kontrollerade studien. Den observerade frekvensen och incidensen i dessa kliniska studier motsvarade den förväntade för den undersökta populationen. Totalt två maligniteter rapporterades i kliniska studier som varade i ungefär 2 år och som omfattade 240 patienter med psoriasisartrit som behandlades med Enbrel. I kliniska studier som varade i mer än två år inkluderande 351 patienter med ankyloserande spondylit, rapporterades 6 maligniteter hos patienter som behandlats med Enbrel. I dubbelblinda och öppna studier på 2 711 patienter med plackpsoriasis som behandlades med Enbrel i upp till 2,5 år rapporterades 30 maligniteter och 43 fall av icke-melanom hudcancer.

Totalt 18 lymfom rapporterades hos 7 416 patienter med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller psoriasis som i kliniska studier behandlats med Enbrel.

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.4).

Reaktioner på injektionsstället

Jämfört med placebo hade patienterna med reumatiska sjukdomar som fick Enbrel en signifikant högre incidens av reaktioner på injektionsstället (36 % mot 9 %). Reaktioner på injektionsstället uppträdde vanligen under den första månaden. Den genomsnittliga durationen för reaktionerna var cirka 3 till 5 dagar. De flesta av reaktionerna på injektionsstället behandlades inte i patientgruppen som fick Enbrel, och vid eventuell behandling fick patienterna oftast lokalbehandling av typen kortisonkräm, eller perorala antihistaminer. Några patienter utvecklade dessutom recidiverande reaktioner på injektionsstället, som utmärktes av en hudreaktion på det senaste injektionsstället tillsammans med

samtidiga reaktioner på tidigare injektionsställen. Dessa reaktioner var vanligtvis övergående och återkom inte efter behandling.

I kontrollerade studier på patienter med plackpsoriasis utvecklade cirka 13,6 % av patienterna, som behandlats med Enbrel, reaktioner på injektionsstället under de första 12 veckorna av behandlingen jämfört med 3,4 % av patienterna, som behandlats med placebo.

Allvarliga infektioner

I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av antalet allvarliga infektioner (med dödlig utgång, livshotande infektioner eller där det krävdes sjukhusvistelse eller intravenös antibiotika). Allvarliga infektioner observerades hos 6,3 % av patienterna med reumatoid artrit som behandlats med Enbrel i upp till 48 månader. Dessa inkluderade abscess (på olika ställen), bakteriemi, bronkit, bursit, cellulit, kolecystit, diarré, divertikulit, endokardit (misstänkt), gastroenterit, hepatit B, herpes zoster, bensår, muninfektion, osteomyelit, otit, peritonit, lunginflammation, pyelonefrit, sepsis, septisk artrit, sinuit, hudinfektion, hudsår, urinvägsinfektion, vaskulit och sårinfektion. I den 2-åriga jämförande kontrollerade studien där patienter behandlades med antingen enbart Enbrel, enbart metotrexat eller med Enbrel i kombination med metotrexat, var frekvensen av allvarliga infektioner lika i de behandlade grupperna. Det kan emellertid inte uteslutas att kombinationen Enbrel och metotrexat kan medföra en ökning i incidensen av infektioner.

Inga skillnader i frekvensen av infektioner sågs i kontrollerade studier bland patienter med plackpsoriasis som behandlats med Enbrel i upp till 24 veckor jämfört med de som fått placebo. Allvarliga infektioner hos Enbrel-behandlade patienter inkluderade cellulit, gastroenterit, pneumoni, kolecystit, osteomyelit, gastrit, appendicit, streptokock-utlöst fasciit, myosit, septisk chock, divertikulit och abscess. I den tidigare nämnda dubbelblinda och öppna studien på patienter med plackpsoriasis rapporterade en patient en allvarlig infektion (pneumoni).

Allvarliga och dödliga infektioner har rapporterats under behandling med Enbrel; rapporterade patogener innefattar bakterier, mykobakterier (inklusive tuberkulos), virus och svamp. Några har inträffat inom ett par veckor efter påbörjad behandling med Enbrel hos patienter, som utöver reumatoid artrit har andra bakomliggande tillstånd (t ex diabetes, hjärtsvikt, tidigare kända aktiva eller kroniska infektioner) (se avsnitt 4.4). Enbrel kan öka dödligheten bland patienter med pågående sepsis.

I samband med Enbrelbehandling har opportunistiska infektioner, inklusive svamp-, parasit- (inklusive protozo), viral infektion (inklusive herpes zoster), bakterieinfektion (inklusive *Listeria* och *Legionella*), och atypiska mykobakterieinfektioner rapporterats. I en sammanslagning av ett antal kliniska studier var den totala incidensen av opportunistiska infektioner 0,09 % för de 15 402 patienterna som fick Enbrel. Justerat var denna fördelning 0,06 fall per 100 patientår.

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning visar att ungefär hälften av alla rapporterade fall av opportunistiska infektioner över hela världen var svampinfektioner. De vanligast rapporterade invasiva svampinfektionerna inkluderar *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* och *Histoplasma*. Bland de patienter som utvecklade opportunistiska infektioner orsakades mer än hälften av dödsfallen av en invasiv svampinfektion. I majoriteten av rapporterna med dödlig utgång hade patienterna pneumoni, orsakad av *Pneumocystis*, ospecifik systemisk svampinfektion eller aspergillosis (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Serumprover från vuxna patienter undersöktes vid flera tidpunkter med avseende på autoantikroppar. Bland de patienter med reumatoid artrit som undersöktes med avseende på antinukleära antikroppar (ANA) var andelen som utvecklade nya positiva ANA ($\geq 1:40$) högre hos de som behandlades med Enbrel (11 %) än hos de som fick placebo (5 %). Andelen patienter som utvecklade nya positiva antikroppar mot dubbelsträngat DNA var också högre, mätt med radioimmunundersökning (15 % hos patienter som fick Enbrel jämfört med 4 % i placebogruppen), och vid mätning med *Crithidia luciliae* (3 % hos patienter som fick Enbrel mot ingen i placebogruppen). Andelen patienter behandlade med Enbrel som utvecklade antikroppar mot antikardiolipin var på motsvarande sätt högre än i placebogruppen. Effekten av långtidsbehandling med Enbrel avseende utveckling av autoimmuna sjukdomar är ej känd.

Det har förekommit sällsynta rapporter om patienter, inklusive patienter med reumatoid faktor positiv RA som har utvecklat andra autoantikroppar i relation med ett lupusliknande syndrom eller utslag överensstämmande med subakut kutan lupus eller lupus discoides genom klinisk diagnos eller biopsi.

Pancytopeni och aplastisk anemi

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om pancytopeni och aplastisk anemi, varav vissa med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,06 % (frekvensen ”sällsynta”). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom 0,47 % (frekvensen ”mindre vanliga”). Det har förekommit spontanrapporter om interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros) där vissa har haft dödlig utgång.

Samtidig behandling med anakinra

I studier där vuxna patienter fick samtidig behandling med Enbrel och anakinra, sågs en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med enbart Enbrel. 2 % av patienterna (3 av 139) utvecklade neutropeni (neutrofiler < 1 000/mm³). Under neutropeni fick en patient cellulit som läktes efter sjukhusvistelse (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Förhöjda leverenzymvärden

Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,54 % (frekvensen ”mindre vanliga”). Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden 4,18 % (frekvensen ”vanliga”).

Autoimmun hepatit

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,02 % (frekvensen ”mycket sällsynta”). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit 0,24 % (frekvensen ”mindre vanliga”).

Pediatrisk population

Se Sammanfattning av biverkningsprofilen, ovan.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga dosbegränsande toxiciteter observerades vid kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit. Den högsta prövade dosen har varit en inledande intravenös dos om 32 mg/m² följt av subkutana doser om 16 mg/m² två gånger per vecka. En patient med reumatoid artrit gav sig själv av misstag 62 mg Enbrel subkutant två gånger dagligen i 3 veckor, utan att uppleva biverkningar. Det finns ingen känd antidot mot Enbrel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunosuppressiva medel, TNF- α -hämmare, ATC-kod: L04AB01

Tumour necrosis factor (TNF) är ett dominerande cytokin i den inflammatoriska processen vid reumatoid artrit. Förhöjda halter av TNF återfinns även i synovialvätskan och psoriatiska plack hos patienter med psoriasisartrit och i serum och synovialvävnad hos patienter med ankyloserande spondylit. Vid plackpsoriasis leder infiltration av inflammatoriska celler inkluderande T-celler till ökade TNF nivåer i de psoriatiska lesionerna jämfört med nivåerna i icke angripnen hud. Etanercept är en kompetitiv hämmare av TNF som binder till cellväggen, och därigenom hämmar den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin är proinflammatoriska cytokiner som binder till två olika receptorer på cellytan: receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p55 (55-kilodalton) respektive receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p75 (75-kilodalton). Båda dessa TNF-receptorer föreligger naturligt både membranbundna och fria. Fria TNF-receptorer tros reglera den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin föreligger främst som homotrimerer, och deras biologiska aktivitet sammanhänger med tvärbinding mellan TNF-receptorer på cellytan. Dimera lösliga receptorer som etanercept har högre affinitet för TNF än monomera receptorer, och är avsevärt mer effektiva som konkurrerande hämmare för bindning av TNF vid cellväggsreceptorerna. Dessutom får substansen en längre halveringstid i serum genom användning av en Fc-region i immunoglobulin som fusionselement vid uppbyggnaden av den dimera receptorn.

Verkningsmekanism

En stor del av patologin i lederna vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit och hudpatologin vid plackpsoriasis orsakas av proinflammatoriska molekyler som hänger samman i ett nätverk som styrs av TNF. Verkningsmekanismen hos etanercept tros vara att den konkurrerar med TNF-bindningen till cellytans TNF-receptorer, så att cellens TNF-styrda respons stoppas när TNF blir biologiskt inaktivt. Etanercept kan också påverka biologiska svar som styrs av andra molekyler nedströms (t ex cytokiner, adhesionsmolekyler, proteinaser) vilka induceras eller regleras av TNF.

Klinisk effekt och säkerhet

I detta avsnitt presenteras data från tre studier på patienter med juvenil idiopatisk artrit, en studie på pediatrika patienter med plackpsoriasis, fyra studier på vuxna med reumatoid artrit och fyra studier på vuxna med plackpsoriasis.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Säkerheten och effekten av Enbrel bedömdes i en två-fas-studie hos 69 barn med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp och varierande debuttyper (polyartrit, pauciartrit, systemisk debut). Patienter i åldrarna 4 till 17 år med måttlig till svår aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, resistent eller intolerant mot metotrexat var med i studien. Patienterna kvarstod på en oförändrad dos av ett nonsteroidalt antiinflammatoriskt läkemedel och/eller prednison (< 0,2 mg/kg/dag eller max 10 mg). I fas 1 fick alla patienter 0,4 mg/kg (max 25 mg per dos) Enbrel subkutant två gånger per vecka. I fas 2 randomiserades patienter med ett kliniskt svar vid dag 90 till att antingen kvarstå på Enbrel eller få placebo under fyra månader och bedömdes med avseende på sjukdomsskov. Svaren mättes genom användning av ACR Pedi 30, definierat som $\geq 30\%$ förbättring i minst 3 av 6 av de JRA fastställda kriterierna och $\geq 30\%$ försämring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna. Kriterierna inkluderade antalet leder med aktivitet, inskränkning av rörelseförmågan, läkarens och patientens/förälderns allmänna bedömning av situationen, funktionsbedömning och SR. Ett skov

definierades som $\geq 30\%$ försämring i 3 av de 6 JRA fastställda kriterierna och $\geq 30\%$ förbättring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna och minst två leder med aktivitet.

I fas 1 av studien visade 51 av 69 (74 %) ett kliniskt svar och fortsatte i fas 2. I fas 2 upplevde 6 av de 25 patienter (24 %) som kvarstod på Enbrel ett skov av sjukdomen jämfört med 20 av 26 patienter (77 %), som fick placebo ($p=0,007$). Från första början av fas 2, var mediantiden till ett nytt skov av sjukdomen ≥ 116 dagar för patienter som fick Enbrel och 28 dagar för patienter som fick placebo. En del av de patienter som fick ett kliniskt svar vid dag 90 och som ingick i fas 2 fortsatte att förbättras även från månad 3 till 7, medan de som fick placebo inte visade några förbättringar.

I en öppen förlängningsstudie av säkerheten fick 58 pediatrika patienter från ovanstående studie (från 4 års ålder vid rekryteringen) fortsatt behandling med Enbrel i upp till 10 år. Frekvensen allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner ökade inte med långtidsexponering.

Långtidssäkerhet av Enbrel som monoterapi ($n=103$), Enbrel i kombination med metotrexat ($n=294$) eller metotrexat som monoterapi ($n=197$) utvärderades upp till 3 år i ett register med 594 barn i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit, varav 39 av dem var i 2 till 3-årsåldern. Generellt, rapporterades infektioner oftare hos patienter som behandlades med etanercept jämfört med patienter som behandlades med enbart metotrexat (3.8 mot 2 %). Infektionerna relaterade till behandling med etanercept var av mer allvarlig karaktär.

I en annan öppen singelarmsstudie ($n=127$) behandlades 60 patienter med utvidgad oligoartrit (15 patienter i åldern 2-4 år, 23 patienter i åldern 5-11 år och 22 patienter i åldern 12-17 år), 38 patienter med entesitrelaterad artrit (12-17 år) och 29 patienter med psoriasisartrit (12-17 år) med Enbrel i dosen 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos), administrerat en gång per vecka i 12 veckor. För varje JIA-undertyp uppfyllde majoriteten av patienterna ACR Pedi 30-kriterierna och uppvisade kliniska förbättringar avseende sekundära effektmått som antal ömmande leder och läkarens allmänna bedömning. Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i andra JIA-studier.

Av de 127 patienterna i den överordnade studien deltog 109 patienter i den öppna förlängningsstudien och följdes i ytterligare 8 år, d.v.s. i upp till 10 år totalt. I slutet av förlängningsstudien hade 84 av 109 patienter (77 %) fullföljt studien: 27 patienter (25 %) medan de aktivt tog Enbrel, hos 7 patienter (6 %) hade behandlingen satts ut på grund av lågaktiv/inaktiv sjukdom, 5 patienter (5 %) hade börjat med Enbrel igen efter tidigare utsatt behandling och 45 patienter (41 %) hade slutat ta Enbrel (men övervakningen kvarstod). 25 av 109 patienter (23 %) hade avbrutit studien permanent. De förbättringar av klinisk status som uppnåddes i den överordnade studien bibehölls i allmänhet för alla endpoints för effekt under hela uppföljningsperioden. Patienter som aktivt tog Enbrel kunde delta i en frivillig period med utsättning och upprepad behandling en gång under förlängningsstudien baserat på provarens bedömning av kliniskt svar. 30 patienter hade en utsättningsperiod. Hos 17 patienter rapporterades ett skov (definierat som $\geq 30\%$ försämring av minst 3 av de 6 ACR Pedi-komponenterna med $\geq 30\%$ förbättring i högst 1 av de återstående 6 komponenterna och minst 2 leder med aktivitet). Mediantiden till skov efter utsättning av Enbrel var 190 dagar. 13 patienter fick upprepad behandling och mediantiden till upprepad behandling efter utsättningen beräknades till 274 dagar. Till följd av det låga antalet datapunkter bör dessa resultat tolkas med försiktighet.

Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i den överordnade studien.

Inga studier har utförts på patienter med juvenil idiopatisk artrit och som inte svarat på behandling med Enbrel inom 3 månader för att bedöma effekten av fortsatt behandling med Enbrel. Vidare har inte några studier genomförts för att utvärdera effekterna av minskad rekommenderad dos av Enbrel efter långtidsanvändning hos patienter med JIA.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med moderat till svår plackpsoriasis (definierad med sPGA ≥ 3 , inklusive $\geq 10\%$ av BSA, och PASI ≥ 12). De i studien ingående patienterna hade tidigare fått

antingen ljusbehandling eller systemisk behandling eller hade haft otillräcklig effekt av lokala behandlingar.

Patienterna behandlades med Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Vid vecka 12 hade en större andel av de patienter som randomiserats till Enbrel en positiv effekt, i form av uppnådd PASI 75, än de som randomiserats till att få placebo.

Resultat hos pediatrika patienter med plackpsoriasis efter 12 veckor

	Enbrel 0,8 mg/kg en gång per vecka (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”klar” eller ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Förkortningar: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ jämfört med placebo

Efter den dubbelblinda behandlingsperioden på 12 veckor fick alla patienter Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka i ytterligare 24 veckor. Den respons som observerades under den öppna perioden av studien var liknande den som sågs under den dubbelblinda perioden.

Under en randomiserad utsättningsperiod fick signifikant fler patienter återfall (förlust av uppnådd PASI 75) bland de som blivit omrandomiserade till placebo, jämfört med de patienter som omrandomiserats till Enbrel. Med kontinuerlig behandling bibehölls effekten i upp till 48 veckor.

Långtidssäkerheten och effekten av Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka utvärderades i en öppen förlängningsstudie på 181 pediatrika patienter med plackpsoriasis upp till 2 år utöver de 48 veckorna i studien som diskuterades ovan. Långtidserfarenhet med Enbrel var generellt jämförbar med den ursprungliga 48 veckorsstudien och visade inte några nya säkerhetsfynd.

Vuxna med reumatoid artrit

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. I denna undersökning ingick 234 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett och högst fyra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD-medel). Doser på 10 mg eller 25 mg Enbrel eller placebo gavs subkutant två gånger per vecka under 6 månader i följd. Resultaten från denna kontrollerade studie uttrycktes i procent förbättring av reumatoid artrit, beräknat utifrån de responskriterier som fastställts av American College of Rheumatology (ACR).

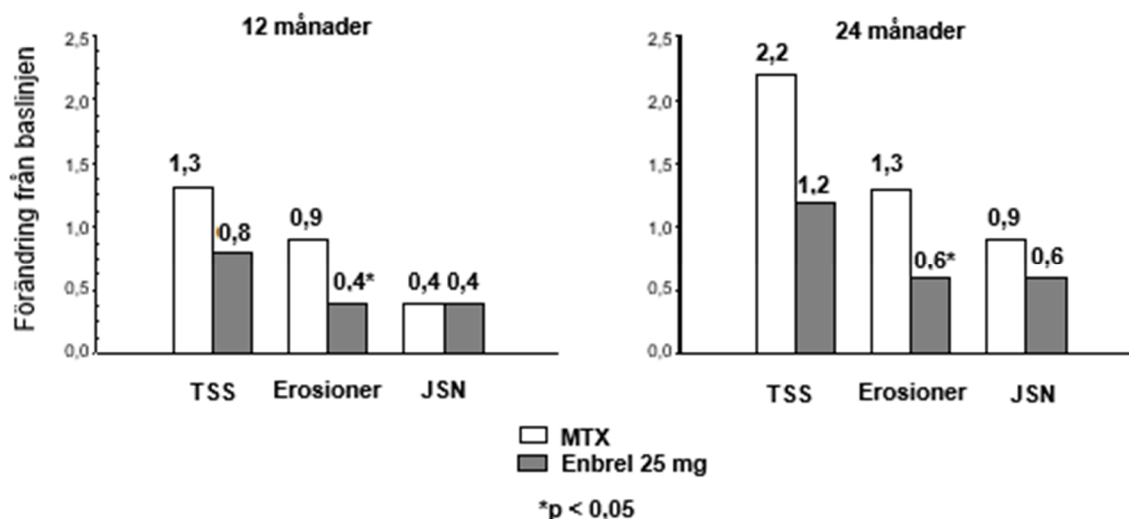
ACR svar på 20 och 50 var efter 3 och 6 månader högre hos patienter som behandlats med Enbrel än hos patienter som behandlats med placebo (ACR 20: Enbrel 62 % och 59 %, placebo 23 % och 11 % vid 3 respektive 6 månader; ACR 50: Enbrel 41 % och 40 %, placebo 8 % och 5 % vid 3 respektive 6 månader; $p < 0,01$ Enbrel mot placebo vid alla tidpunkter för både ACR 20 och ACR 50 svar). Omkring 15 % av de patienter som fick Enbrel uppnådde ett ACR-svar på 70 vid månad 3 och månad 6, jämfört med mindre än 5 % av dem som fick placebo. Hos de patienter som fick Enbrel uppträdde det kliniska svaret normalt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling, och sågs nästan genomgående efter 3 månader. Man såg ett dos-effekt samband, där effekten av 10 mg låg mellan placebo och 25 mg. Enbrel var signifikant bättre än placebo enligt alla ACR-kriterierna, liksom i fråga om andra symtom på RA-aktivitet som inte ingår i ACR-kriterierna, exempelvis morgonstelhet. Under undersökningens gång fick patienterna fylla i en Health Assessment Questionnaire (HAQ) var tredje månad, med frågor om rörelsehinder, vitalitet, psykisk hälsa, allmänt hälsotillstånd och artritrelaterade symtom. På alla underområden som täcktes av HAQ förbättrades tillståndet hos de patienter som behandlades med Enbrel i förhållande till kontrollpatienterna vid 3 och 6 månader.

Inom en månad efter avslutad behandling med Enbrel återkom i allmänhet symtom på artrit. Baserat på resultat från en öppen studie, gav återupptagen behandling med Enbrel (efter behandlingsuppehåll i upp till 24 månader) samma på svar som hos patienter som behandlats med Enbrel utan uppehåll. Bestående svar har setts i upp till 10 år i öppna studier med förlängd behandling, när patienter erhållit Enbrel utan uppehåll.

Effekten av Enbrel jämfördes med metotrexat i en randomiserad, jämförande kontrollerad studie med blindad röntgenutvärdering som primär endpoint för 632 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit (< 3 års sjukdom) som aldrig hade behandlats med metotrexat. Doser på 10 mg eller 25 mg Enbrel administrerades subkutant två gånger i veckan i upp till 24 månader. Metotrexatdoserna trappades upp från 7,5 mg/vecka till maximum på 20 mg/vecka under studiens 8 första veckor och fortsatte upp till 24 månader. Kliniska förbättringar, inklusive insättande av effekt inom 2 veckor, med Enbrel 25 mg liknade de som man hade sett i de tidigare studierna och de kvarstod i upp till 24 månader. Vid utgångsvärdet, hade patienterna en måttlig rörelseförmåga, med ett medelvärde på HAQ-skalan på 1,4 till 1,5. Behandling med Enbrel 25 mg resulterade i tydliga förbättringar vid 12 månader, med ungefär 44 % av patienterna som uppnådde normalt HAQ resultat (mindre än 0,5). Denna fördel kvarstod i år 2 av studien.

I denna studie, bedömdes leddestruktionen röntgenologiskt och uttrycktes som förändring i Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, antal erosioner (the erosion score) och minskning av ledspalt (Joint Space Narrowing score, JSN). Röntgen av händer/vrister och fötter avlästes vid utgångsvärdet och 6, 12 och 24 månader. 10 mg Enbrel hade genomgående mindre effekt på leddestruktionen än dosen på 25 mg. Enbrel 25 mg var signifikant bättre än metotrexat i antal erosioner (erosion scores) vid både 12 och 24 månader. Skillnaderna i TSS och JSN mellan metotrexat och Enbrel 25 mg var inte statistiskt signifikanta. Resultaten visas i nedanstående graf.

Röntgenologiskt förlopp: Enbrel jämfört med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på <3 år



I en annan jämförande kontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie, jämfördes klinisk effekt, säkerhet och röntgenologiskt förlopp hos RA patienter behandlade med Enbrel ensamt (25 mg två gånger i veckan), enbart metotrexat (7,5 till 20 mg per vecka, mediansdos 20 mg) eller en kombination av Enbrel och metotrexat. Behandlingarna påbörjades samtidigt och jämfördes hos 682 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit med en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 års (median 5 år) duration där svaret på minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD) förutom metotrexat varit otillräckligt.

Patienter i gruppen som behandlats med Enbrel i kombination med metotrexat hade signifikant högre svar avseende ACR 20, ACR 50 och ACR 70 samt förbättrade DAS- och HAQ-värden vid både 24 och 52 veckor än patienter i grupperna som enbart fått ett läkemedel (resultaten visas i tabellen nedan).

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen Enbrel och metotrexat jämfört med Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi.

Resultat av klinisk effekt vid 12 månader: jämförelse mellan Enbrel, metotrexate och Enbrel i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år

Endpoint Tidpunkt	Metotrexat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotrexat (n = 231)
ACR respons^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % †,ϕ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % †,ϕ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % †,ϕ
DAS			
Utgångsvärde ^b	5,5	5,7	5,5
Värde vecka 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
Remission ^c	14 %	18 %	37 % †,ϕ
HAQ			
Utgångsvärde	1,7	1,7	1,8
Vecka 52	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

a: Patienter som inte fullföljde studien i 12 månader ansågs som icke-responders.

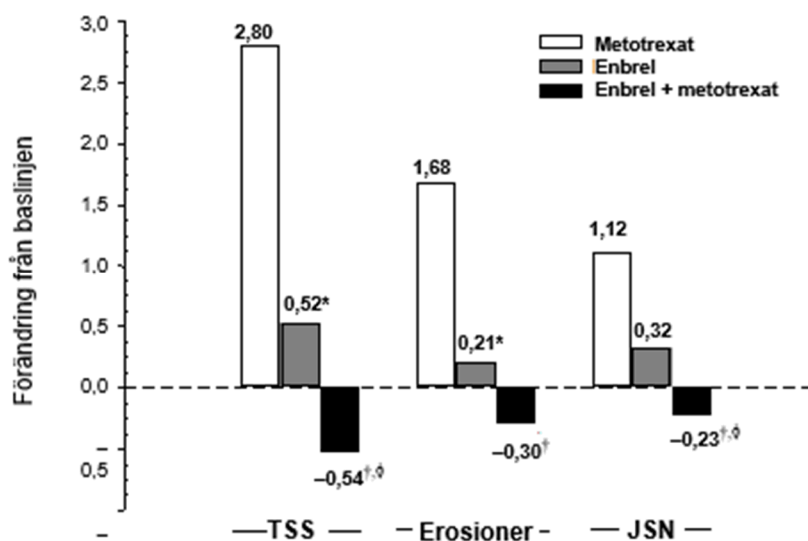
B: Resultaten för DAS är medelvärden,

c: Remission definieras som DAS <1,6

Parvis jämförelse p-värde: † = p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel + metotrexat mot metotrexat and ϕ = p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel + metotrexat mot Enbrel

Röntgenologiskt förlopp vid 12 månader var signifikant lägre i Enbrel-gruppen än i metotrexat-gruppen, medan kombinationen var signifikant bättre än någon av monoterapierna på att förlängsamma röntgenologiskt förlopp (se figuren nedan).

Röntgenologiskt förlopp: jämförelse mellan Enbrel, metotrexat och Enbrel i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år (12 månaders resultat)



Parvis jämförelse p-värde: * = p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel mot metotrexat, † = p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel+metotrexat mot metotrexat och ϕ = p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel+metotrexat mot Enbrel

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen Enbrel och metotrexat jämfört med Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi. På liknande sätt, noterades också signifikanta fördelar med Enbrel givet som monoterapi jämfört med behandling av enbart metotrexat efter 24 månader.

I en analys där alla patienter som föll bort ur studien av olika anledningar ansågs ha sett någon försämring, var procentandelen patienter som inte hade försämrats (förändring av TSS $\leq 0,5$) efter 24 månader högre i grupperna Enbrel kombinerat med metotrexat jämfört med grupperna som behandlades med antingen enbart Enbrel eller enbart metotrexat (62 %, 50 % respektive 36 %, $p < 0,05$). Skillnaden mellan Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi var också signifikant ($p < 0,05$). Hos patienter som fullföljde behandlingen i 24 månader var frekvensen för icke-progression 78 %, 70 % respektive 61 %.

Säkerheten och effekten av 50 mg Enbrel (två injektioner à 25 mg givet subkutant) administrerat en gång per vecka utvärderades i en dubbel-blind placebokontrollerad studie inkluderande 420 patienter med aktiv RA. I denna studie erhöll 53 patienter placebo, 214 patienter erhöll 50 mg Enbrel en gång per vecka och 153 patienter erhöll 25 mg Enbrel två gånger per vecka. För de två behandlingsregimerna med Enbrel var säkerhets- och effektprofilerna jämförbara vid vecka 8 (effekt på RA-symtom). Efter 16 veckors behandling påvisades däremot ej jämförbarhet (non-inferiority) mellan de två behandlingsregimerna.

Vuxna med plackpsoriasis

Enbrel rekommenderas för användning hos patienter som definieras i avsnitt 4.1. Patienter i behandlingspopulationen som "inte svarat på" definieras som otillräcklig respons (PASI < 50 eller PGA mindre än bra), eller försämring av sjukdomen under behandlingstiden, och som fick en adekvat dos under en tillräckligt lång tid för att utvärdera det kliniska svaret med åtminstone en av de tre tillgängliga systemiska terapierna.

Enbrels effekt jämfört med andra systemiska behandlingar hos patienter med moderat till svår psoriasis (med respons för andra systemiska behandlingar) har ej utvärderats i studier som direkt jämför Enbrel med andra systemiska behandlingar. Istället har Enbrels säkerhet och effekt fastställdes i fyra randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier. Det primära slutmålet för effekt i alla fyra studierna var andelen patienter i varje behandlingsgrupp som uppnådde PASI 75 (d.v.s. minst 75 % förbättring av Psoriasis Area and Severity Index värdet i förhållande till baseline) vid 12 veckor.

Studie 1 var en fas 2 studie på patienter med aktiv men kliniskt stabil plackpsoriasis som involverade ≥ 10 % av kroppsytan och som var ≥ 18 år gamla. 112 patienter randomiserades till att erhålla Enbrel 25 mg ($n=57$) eller placebo ($n=55$) två gånger i veckan under 24 veckor.

Studie 2 utvärderade 652 patienter med kronisk plackpsoriasis där samma inklusionskriterier användes som i studie 1 med tillägget minimum psoriasis area och severity index (PASI) på 10 vid screening. Enbrel administrerades i doserna 25 mg en gång i veckan, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg två gånger i veckan under 6 på varandra följande månader. Under de första 12 veckorna i den dubbelblinda behandlingsperioden fick patienterna placebo eller någon av de tre doserna av Enbrel enligt ovan. Efter 12 veckors behandling fick patienterna i placebogrupperna börja med en blind behandling med Enbrel (25 mg två gånger i veckan); patienterna i de aktiva behandlingsgrupperna fortsatte fram till vecka 24 med samma dos som de ursprungligen randomiserats till.

Studie 3 utvärderade 583 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2. Patienterna i denna studie fick 25 mg eller 50 mg Enbrel eller placebo två gånger i veckan i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 25 mg Enbrel två gånger i veckan i ytterligare 24 veckor i en öppen studie.

Studie 4 utvärderade 142 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2 och 3. Patienterna i denna studie fick en dos på 50 mg Enbrel eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 50 mg Enbrel en gång per vecka i ytterligare 12 veckor i en öppen studie.

I studie 1 hade den Enbrelbehandlade gruppen en signifikant större andel patienter med PASI 75 respons vid vecka 12 (30 %) jämfört med den placebobehandlade gruppen (2 %) ($p < 0.0001$). Vid 24 veckor hade 56 % av patienterna i den Enbrelbehandlade gruppen uppnått PASI 75 jämfört med 5 % av de placebobehandlade patienterna. De viktigaste resultaten från studierna 2, 3 och 4 visas nedan.

Respons hos patienter med psoriasis i studierna 2, 3 och 4

Effekt (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----				-----Studie 4-----		
	Placebo n = 166 v 12	-----Enbrel----- 25 mg 2 gånger/ vecka		50 mg 2 gånger/ vecka		Placebo n = 193 v 12	-----Enbrel----- 25 mg 2 gånger/ vecka		50 mg 2 gånger/ vecka		
	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	
	162	162	164	164	196	196	196	196	46	96	90
	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v 24 ^a
	12	24 ^a	12	24 ^a							
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , klar eller nästan klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ jämfört med placebo

- a. Ingen statistisk jämförelse gjordes mot placebo vid 24 veckor i studierna 2 och 4 eftersom den ursprungliga placebogruppen började ta Enbrel 25 mg 2 gånger/vecka eller 50 mg en gång/vecka från vecka 13 till vecka 24.
b. Dermatologist Static Global Assessment. Klar eller nästan klar definieras som 0 eller 1 på en skala från 0 till 5.

Bland patienter med plackpsoriasis, som behandlats med Enbrel, noterades signifikant respons jämfört med placebo vid första besöket (2 veckor) och bibehölls under 24 veckors behandling.

Studie 2 hade även en period med utsättning av medicineringen. Patienter som uppnådde en PASI-förbättring på minst 50 % vid vecka 24 avslutade behandlingen. Patienterna utan behandling observerades med avseende på förekomst av rebound (PASI ≥ 150 % i förhållande till baseline) och tiden till relapse (definierad som en förlust av minst hälften av förbättringen som uppnåddes från start till vecka 24). Under den behandlingsfria perioden återkom symtomen på psoriasis gradvis (i medeltal 3 månader till relapse). Inget återkommande skov av sjukdomen och inga psoriasisrelaterade allvarliga biverkningar observerades. Det fanns tecken på att patienter som förbättrades efter den initiala Enbrelbehandlingen, hade nytta av en återupptagen behandling.

I studie 3 hade majoriteten av de patienter (77 %) som ursprungligen randomiserats till 50 mg två gånger i veckan och som fick sin dos av Enbrel sänkt till 25 mg två gånger i veckan vid vecka 12, bibehöll sina PASI 75 resultat genom vecka 36. PASI 75 resultaten fortsatte att förbättras mellan vecka 12 och vecka 36 för de patienter som fick 25 mg två gånger i veckan genom hela studien.

I studie 4 hade den grupp som behandlades med Enbrel en högre andel patienter med PASI 75 vid 12 veckor (38 %) jämfört med den grupp som fått placebo (2 %) ($p < 0,0001$). För de patienter som fick 50 mg en gång per vecka genom hela studien fortsatte effekten att öka så att 71 % uppnådde PASI 75 vid 24 veckor.

I öppna långtidsstudier (i upp till 34 månader) där Enbrel givits kontinuerligt utan uppehåll bibehölls det kliniska svaret, och säkerheten var jämförbar med den man sett i kortare studier.

En analys av data från kliniska prövningar påvisade inga sjukdomskaraktäristika vid studiestart som skulle kunna hjälpa klinikerna vid val av det mest lämpliga behandlingsalternativet (tillfällig eller kontinuerlig behandling). Därför ska valet av tillfällig eller kontinuerlig behandling baseras på läkarens bedömning och på den enskilde patientens behov.

Antikroppar mot Enbrel

Antikroppar mot etanercept har påvisats i serum hos vissa patienter som behandlats med etanercept. Dessa antikroppar har alla varit icke neutraliserande och i allmänhet tillfälliga. Det verkar inte finnas något samband mellan utvecklandet av antikroppar, kliniskt svar eller biverkningar.

Hos patienter som i kliniska studier behandlats med rekommenderade doser av etanercept i upp till 12 månader var den kumulativa frekvensen av patienter som hade utvecklat antikroppar mot etanercept ungefär 6 % vid reumatoid artrit, 7,5 % vid psoriasisartrit, 2 % vid ankyloserande spondylit, 7 % vid psoriasis, 9,7 % vid plackpsoriasis hos pediatrika patienter och 4,8 % vid juvenil idiopatisk artrit.

Andelen av patienterna som utvecklat antikroppar mot etanercept vid långtidsbehandling (i upp till 3,5 år) ökade som förväntat över tiden. Då antikropparna varit tillfälliga så har förekomsten av antikroppar hos patienterna vid varje undersökningstillfälle varit mindre än 7 % hos patienter med reumatoid artrit och psoriasis.

I en långtidsstudie på patienter med psoriasis som fått 50 mg två gånger per vecka i 96 veckor var förekomsten av antikroppar vid varje undersökningstillfälle ca 9 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Serumnivåer av etanercept bestämdes med en Enzyme-Linked Immunosorbent assay (ELISA) metod, som både kan detektera ELISA-reaktiva degraderingsprodukter och ursprungssubstansen.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Trots att radioaktivitet utsöndras med urinen efter administrering av radioaktivt märkt etanercept till patienter och frivilliga, observerades inga höjda etanerceptkoncentrationer hos patienter med akut njursvikt. Nedsatt njurfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Nedsatt leverfunktion

Inga höjda etanerceptkoncentrationer observerades hos patienter med akut leversvikt. Nedsatt leverfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Vid en studie där patienter med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp behandlades med Enbrel fick 69 patienter (i åldrarna 4 till 17 år) 0,4 mg Enbrel/kg två gånger per vecka under tre månader. Serumkoncentrationen var lika som de har setts hos vuxna patienter med reumatoid artrit. De yngsta barnen (ålder 4 år) hade minskat clearance (ökat clearance vid normalisering för vikt), jämfört med äldre barn (ålder 12 år) och vuxna. Dossimulering tyder på att äldre barn (i åldrarna 10-17 år) kommer att ha serumnivåer nära de som har setts hos vuxna, medan yngre barn kommer att ha avsevärt lägre nivåer.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Pediatrika patienter med plackpsoriasis (4-17 år) fick 0,8 mg/kg (upp till maximalt 50 mg per vecka) av etanercept en gång per vecka i upp till 48 veckor. Medelserumkoncentrationen vid steady state var 1,6–2,1 µg/ml vid 12, 24 och 48 veckor. Denna medelkoncentration hos pediatrika patienter med plackpsoriasis var liknande den koncentration som observerades hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlade med 0,4 mg/kg etanercept två gånger per vecka, upp till en maximal dos på 50 mg per vecka). Denna medelkoncentration var också liknande den som sågs hos vuxna patienter med plackpsoriasis och som behandlades med 25 mg etanercept två gånger per vecka.

Vuxna

Absorption

Etanercept absorberas långsamt från det subkutana injektionsstället och maximal koncentration uppnås omkring 48 timmar efter en engångsdos. Den absoluta biologiska tillgängligheten är 76 %. Vid tillförelse två gånger per vecka förväntas steady state-koncentrationen vara omkring två gånger den som erhålls efter engångsdoser. Efter en subkutan singeldos om 25 mg Enbrel uppmättes medelvärdet för C_{\max} hos friska frivilliga försökspersoner till $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, och arean under kurvan var $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{timme/ml}$.

Genomsnittliga serumkoncentrationer hos behandlade RA patienter var vid steady state C_{\max} 2,4 mg/l, C_{\min} 1,2 mg/l och partiellt AUC 297 mgh/l för Enbrel 50 mg givet en gång per vecka (n=21), jämfört med C_{\max} 2,6 mg/l, C_{\min} 1,4 mg/l och partiellt AUC 316 mgh/l för Enbrel 25 mg givet två gånger per vecka (n=16). En öppen, engångsdos, cross over-studie med två behandlingar på friska försökspersoner, resulterade i att etanercept administrerat som en 50 mg/ml engångsinjektion var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner om 25 mg/ml vardera.

I en populationskinetisk analys på patienter med ankyloserande spondylit var AUC vid steady state $466 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ för 50 mg Enbrel givet en gång per vecka (n=154) och $474 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ för Enbrel 25 mg givet två gånger per vecka (n=148).

Distribution

För att beskriva koncentrationen över tid för etanercept krävs en biexponentiell kurva. Den centrala distributionsvolymen för etanercept är 7,6 l, medan distributionsvolymen vid steady state är 10,4 l.

Eliminering

Etanercept utsöndras långsamt ur kroppen. Halveringstiden är lång, ca 70 timmar. Clearance är omkring 0,066 l/timme hos patienter med reumatoid artrit, vilket är något lägre än det värde på 0,11 l/timme som observerades hos friska frivilliga. Dessutom är farmakokinetiken för Enbrel hos patienter med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och plackpsoriasis likartad.

Det föreligger ingen märkbar farmakokinetisk skillnad mellan män och kvinnor.

Linjäritet

Dosproportionalitet har inte bestämts formellt, men ingen mättnad av clearance observerades över doseringsintervallet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid toxikologiska undersökningar kunde ingen dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet påvisas. Enbrel har bedömts som icke genotoxisk utgående från ett antal undersökningar *in vitro* och *in vivo*. Studier i fråga om carcinogenicitet och standardbedömningar av fertilitet och postnatal toxicitet har inte gjorts med Enbrel, eftersom neutraliserande antikroppar utvecklas hos gnagare.

Enbrel orsakade inte dödsfall eller påtagliga tecken på toxicitet hos möss eller råttor efter en singeldos subkutan om 2000 mg/kg, eller en singeldos intravenöst om 1000 mg/kg. Enbrel orsakade inte dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet hos cynomolgus-apor efter subkutan administration två gånger per vecka under 4 eller 26 veckor i följd, vid en dos (15 mg/kg) som gav AUC-baserade serumkoncentrationer av läkemedlet som låg mer än 27 gånger högre än den som erhålles hos människa vid den rekommenderade dosen om 25 mg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Mannitol (E 421)

Sackaros

Trometamol.

Lösningsmedel

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska färdig beredd produkt användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för färdigberedd lösning i 6 timmar i rumstemperatur vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Enbrel kan förvaras i temperaturer upp till maximalt 25 °C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Enbrel ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar injektionsflaska (2 ml, glas typ I) med gummiproppar, aluminiumförseglingar och snäpplock av plast. Enbrel levereras med förfyllda sprutor som innehåller vatten för injektion. Sprutorna är av glas typ I. Sprutlocket innehåller torrt naturgummi (latex) (se avsnitt 4.4). Kartongerna innehåller 4 injektionsflaskor Enbrel, 4 förfyllda sprutor med vatten för injektion, 4 nålar, 4 flaskadaptrar och 8 kompresser med alkohol.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för beredning och hantering

Enbrel bereds före användning till injektionslösning med 1 ml vatten för injektion och administreras sedan via subkutan injektion. Lösningen ska vara klar och färglös till blekt gul eller ljusbrun, utan klumpar, flagor eller partiklar. Lite vitt skum kan finnas kvar i injektionsflaskan, det är normalt. Enbrel ska inte användas om inte allt pulver i injektionsflaskan lösts upp inom 10 minuter. Om så är fallet, börja om med en ny flaska.

Utförliga instruktioner för beredning och administrering av färdigberedd Enbrel återfinns i bipacksedeln avsnitt 7, ”Bruksanvisning”.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/126/022

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 februari 2000
Datum för den senaste förnyelsen: 26 november 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser

Varje kassett för dosdispenser innehåller 25 mg etanercept.

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser

Varje kassett för dosdispenser innehåller 50 mg etanercept.

Etanercept är ett fusionsprotein baserat på p75-receptorn för TNF ("tumour necrosis factor") producerat genom rekombinant DNA-teknik i en däggdjurs-cellinje (Chinese Hamster Ovary Cells).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Injektionslösningen är klar och färglös till blekt gul eller ljusbrun.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Enbrel i kombination med metotrexat vid behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna, där svaret vid behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, inklusive metotrexat (såvida inte kontraindicerat), varit otillräckligt.

Enbrel kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Enbrel är också indicerad vid behandling av svår, aktiv progressiv reumatoid artrit hos vuxna, som tidigare inte har behandlats med metotrexat.

Enbrel, ensamt eller i kombination med metotrexat, har visats reducera utvecklingsgraden av leddestruktion och förbättra den fysiska funktionen, vid mätning med röntgen.

Juvenil idiopatisk artrit

Behandling av polyartrit (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och utvidgad oligoartrit hos barn och ungdomar från 2 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av psoriasisartrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av entesitrelaterad artrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot konventionell behandling.

Psoriasisartrit

Behandling av aktiv och progressiv psoriasisartrit hos vuxna, där svaret vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel varit otillräckligt. Enbrel har visats förbättra den fysiska funktionen hos patienter med psoriasisartrit och med röntgenundersökning visats minska utvecklingsgraden av fortskridande perifer leddestruktion hos patienter med symmetrisk polyartikulär typ av sjukdomen.

Axial spondylartrit

Ankyloserande spondylit (AS)

Behandling av svår aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna med otillräckligt svar på konventionell terapi.

Icke-radiografisk axial spondylartrit

Behandling av vuxna med svår icke-radiografisk axial spondylartrit med objektiva tecken på inflammation genom förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetröntgen (MR) och som inte har svarat tillräckligt på icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Plackpsoriasis

Behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som inte svarat på eller som har en kontraindikation mot, eller som är intoleranta mot annan systemisk behandling inkluderande ciklosporin, metotrexat eller psoralen och UVA-strålning (PUVA) (se avsnitt 5.1).

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter

Behandling av kronisk svår plackpsoriasis hos pediatrika patienter från 6 års ålder som har otillräcklig effekt av, eller som är intoleranta mot andra systemiska behandlingar eller ljusbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Enbrel bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit, plackpsoriasis samt plackpsoriasis hos pediatrika patienter. Patienter som behandlas med Enbrel ska tilldelas ett särskilt patientkort.

Enbrel kassett för dosdispenser finns i styrkorna 25 mg och 50 mg. Andra beredningsformer av Enbrel tillhandahålls i styrkorna 10 mg, 25 mg och 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras en gång per vecka med samma säkerhet och effekt (se avsnitt 5.1).

Psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka eller 50 mg administrerat en gång per vecka.

För alla ovanstående indikationer tyder tillgängliga data på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas hos en patient som inte svarar inom denna tidsperiod.

Plackpsoriasis

Den rekommenderade dosen är 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka eller 50 mg administrerat en gång per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras två gånger i veckan i upp till 12 veckor följt av, om nödvändigt, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka. Behandling med Enbrel ska fortsätta tills remission uppnås, upp till 24 veckor. Kontinuerlig behandling i mer än 24 veckor kan vara lämplig för vissa vuxna patienter (se avsnitt 5.1). Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något resultat efter 12 veckor. Om återupptagen behandling med Enbrel är indicerad ska samma riktlinjer gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Äldre

Ingen dosjustering behövs. Dosering och administreringsätt är samma som för vuxna 18-64 år.

Pediatrisk population

Dosen för Enbrel är baserad på kroppsvikt hos pediatrika patienter. Patienter som väger mindre än 62,5 kg bör doseras noggrant i mg/kg med antingen pulver och vätska till injektionsvätska, lösning eller pulver till injektionsvätska, lösning (se specifika doseringsinstruktioner nedan). Till patienter som väger 62,5 kg eller mer kan en förfylld spruta, förfylld penna eller kassett för dosdispenser med en fastställd dos ges.

Säkerhet och effekt för Enbrel för barn under 2 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Juvenil idiopatisk artrit

Den rekommenderade dosen är 0,4 mg/kg (upp till högst 25 mg per dos) administrerat subkutant två gånger per vecka med ett intervall på 3-4 dagar mellan doserna, eller 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) administrerat en gång per vecka. Utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 4 månader.

Injektionsflaskan på 10 mg kan vara mer lämplig för administrering hos barn med JIA som väger under 25 kg.

Inga formella kliniska studier har genomförts hos barn i åldern 2-3 år. Begränsad säkerhetsinformation från ett patientregister tyder dock på att säkerhetsprofilen hos barn i åldern 2-3 år liknar den som har setts hos vuxna och barn i 4-årsåldern och äldre, vid subkutan dosering varje vecka med 0,8 mg/kg (se avsnitt 5.1).

Generellt finns det ingen relevant användning av Enbrel hos barn under 2 år för indikationen juvenil idiopatisk artrit.

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter (från 6 års ålder)

Den rekommenderade dosen är 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka i upp till 24 veckor. Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något svar efter 12 veckor.

Om återupptagen behandling med Enbrel är indicerad ska ovanstående riktlinjer för gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka.

Generellt, finns det ingen relevant användning av Enbrel hos barn under 6 år för indikationen plackpsoriasis.

Administreringsätt

Subkutan användning.

Hela innehållet i kassetten för dosdispenser (0,5 ml för styrkan 25 mg och 1 ml för styrkan 50 mg) ska administreras subkutant med SMARTCLIC injektionsenhet. Lämpliga injektionsställen är buken, övre delen av låren eller, om injektionen ges av vårdare, överarmens utsida.

Enbrel injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser är avsedd för engångsbruk i kombination med SMARTCLIC injektionsenhet. Efter att ha övat på injektionstekniken kan patienterna själva ge injektionen med SMARTCLIC injektionsenhet tillsammans med engångskassetten för dosdispenser, om läkaren anser att det är lämpligt och patienten följs upp efter behov. Läkaren och patienten bör komma överens om vilken injektionsmetod som är lämpligast.

Bruksanvisningen i slutet av bipacksedeln och i användarhandboken som medföljer SMARTCLIC injektionsenhet ska följas vid administreringen (se avsnitt 6.6). Detaljerade instruktioner gällande doser som tagits av misstag eller som inte har tagits enligt dosschemat, samt missade doser, finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sepsis eller risk för sepsis.

Behandling med Enbrel ska inte initieras hos patienter med aktiva infektioner, inklusive kroniska och lokala infektioner.

4.4 Varningar och försiktighet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras (eller anges) i patientens journal.

Infektioner

Patienten ska bedömas med avseende på infektion innan, under och efter behandling med Enbrel. I denna bedömning ska hänsyn tas till att medelhalveringstiden för etanercept är ungefär 70 timmar (i ett spann på 7-300 timmar).

Allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion, listerios och Legionella har rapporterats vid behandling med Enbrel (se avsnitt 4.8). Dessa infektioner har varit orsakade av bakterier, mykobakterier, svamp, virus och parasiter (inklusive protozoer). Adekvat behandling har i vissa fall försenats då särskilt svamp- eller andra opportunistiska infektioner inte har uppmärksamats, vilket lett till fall med dödlig utgång. Risk för opportunistisk infektion (t.ex. exponering för endemiska svampsjukdomar) ska alltid tas i beaktande.

Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med Enbrel bör övervakas noggrant. Administreringen av Enbrel ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion. Enbrels säkerhet och effekt hos patienter med kronisk infektion har inte utvärderats. Man bör vara återhållsam med behandling med Enbrel till patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, till exempel långt gången eller dåligt skött diabetes.

Tuberkulos

Fall av aktiv tuberkulos inklusive miliär och extra-pulmonell tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlas med Enbrel.

Innan behandling med Enbrel påbörjas ska alla patienter bedömas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos. Bedömningen ska innefatta detaljerad anamnes angående genomgången tuberkulos, eventuell tidigare exposition för tuberkulos samt tidigare och/eller nuvarande immunosuppressiv behandling. Lämpliga tester såsom tuberkulintest och lungröntgen bör genomföras på samtliga patienter (lokala bestämmelser/rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att svaret på dessa undersökningar förs in på patientkortet. Behandlande läkare ska vara medveten om risken för ett falskt negativt tuberkulinsvar hos patienter med svår sjukdom eller med nedsatt immunförsvar.

Vid aktiv tuberkulos ska inte behandling med Enbrel påbörjas. Om en inaktiv (latent) tuberkulos diagnostiseras ska behandling av den inaktiva tuberkulosen påbörjas enligt gällande lokala riktlinjer innan insättning av Enbrel sker. I denna situation ska nytta/risk-balansen av Enbrel-behandlingen nogt övervägas.

Alla patienter ska informeras om att uppsöka läkare vid tecken/symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktnedgång, lågradig feber) under och efter behandling med Enbrel.

Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare infekterats med hepatit B-viruset (HBV) och som fått samtidig behandling med TNF-antagonister, inklusive Enbrel, har rapporterats. Det omfattar rapporter om reaktivering av hepatit B hos patienter som var positiva för anti-HBc men negativa för HBsAg. Patienterna ska testas för HBV-infektion innan behandling med Enbrel påbörjas. För patienter som testar positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation av en specialitläkare inom behandling av hepatit B. Försiktighet ska iaktas vid administrering av Enbrel hos patienter som tidigare infekterats med HBV. Dessa patienter ska observeras på tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och flera veckor efter att behandlingen har avslutats. För patienter infekterade med HBV saknas adekvata data för antiviral behandling i kombination med TNF-antagonister. För patienter som utvecklar HBV-infektion ska behandlingen med Enbrel avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödande behandling sättas in.

Försämring av hepatit C

Det har förekommit rapporter om en försämring av hepatit C hos patienter som behandlas med Enbrel. Enbrel ska användas med försiktighet till patienter som har en sjukdomshistoria med hepatit C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrering av Enbrel och anakinra har satts i samband med en ökad risk för allvarliga infektioner och neutropeni jämfört med enbart Enbrel. Denna kombination har inte visat någon ökad klinisk nytta. Samtidig användning av Enbrel och anakinra rekommenderas därför ej (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och Enbrel resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner associerade till administrering av Enbrel har rapporterats som vanliga fall. De allergiska reaktionerna har innefattat angioödem och urtikaria. Allvarliga reaktioner har inträffat. Om någon allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion inträffar ska behandlingen med Enbrel avbrytas omedelbart och lämplig behandling inledas.

Nålskyddet i kassetten för dosdispenser innehåller latex (torrt naturgummi) som kan orsaka överkänslighetsreaktioner om det hanteras av, eller om Enbrel administreras till, personer med känd eller möjlig latexallergi.

Nålskyddet till den förfyllda sprutan i kassetten för dosdispenser innehåller latex (torrt naturgummi). Patienter eller vårdare ska kontakta sin läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal innan de använder Enbrel om nålskyddet kommer att hanteras av, eller om Enbrel kommer att administreras till, personer med känd eller möjlig överkänslighet (allergi) mot latex.

Immunosuppression

Det finns en möjlighet att TNF-antagonister, inklusive Enbrel, kan påverka patientens försvar mot infektioner och maligniteter, eftersom TNF är en mediator för inflammation och påverkar cellens immunsvar. I en studie med 49 vuxna patienter med reumatoid artrit som behandlades med Enbrel sågs inga tecken på undertryckning av överkänslighet av fördröjd typ, undertryckning av immunglobulinnivåerna eller ändring av storleken på effektorcellpopulationerna.

Två patienter med juvenil idiopatisk artrit utvecklade varicellainfektion och symtom på aseptisk meningit, som blev uppklarade utan följsjukdomar. Patienter som exponeras kraftigt för varicellavirus bör tillfälligt avbryta behandlingen med Enbrel och profylaktisk behandling med Varicella Zoster immunglobulin bör övervägas.

Säkerhet och effekt av Enbrel hos patienter som är immunosuppressiva har inte utvärderats.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Solida tumörer och hematopoetiska maligniteter (exklusive hudcancer)

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst- och lungkarcinom samt lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.8).

Fler fall av lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt och uppföljningsperioden av placebopatienter var kortare än för de patienter som behandlas med TNF-antagonister. Efter marknadsföring, har fall av leukemi rapporterats hos patienter som behandlas med TNF-antagonister. Det finns en ökad bakgrundrisk för lymfom och leukemi hos reumatoid artritpatienter med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskbedömning.

Baserat på nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra hematopoetiska eller solida maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist. Man bör vara återhållsam vid övervägandet av behandling med TNF-antagonister hos patienter som har haft maligniteter eller vid övervägandet av fortsatt behandling hos patienter som utvecklar malignitet.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har efter marknadsföring rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlades med TNF-antagonister (påbörjad terapi \leq 18 års ålder), inklusive Enbrel. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en rad olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligen förknippas med immunosuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och ungdomar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Hudcancer

Melanom och icke-melanom hudcancer (NMSC) har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister, inklusive Enbrel. Mycket sällsynta fall av Merkelcellscancer har efter introduktion på marknaden rapporterats hos patienter som har behandlats med Enbrel. Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för alla patienter, särskilt patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Vid sammanslagning av resultat från jämförande kontrollerade studier observerades fler fall av NMSC bland dem som fått Enbrel jämfört med kontrollgruppen, särskilt bland patienter med psoriasis.

Vaccinationer

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med Enbrel. Det finns inga uppgifter om sekundär överföring av infektioner genom levande vaccin hos patienter som behandlas med Enbrel. I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad klinisk studie på vuxna patienter med psoriasisartrit erhöll 184 patienter också multivalent pneumokockpolysackaridvaccin under 4:e behandlingsveckan. De flesta psoriasisartritpatienterna som erhöll Enbrel i denna studie fick effektiv B-cells-immunrespons mot pneumokockpolysackaridvaccin, medan titrarna sammantaget var moderat lägre och ett fåtal patienter hade två gånger förhöjda titrar jämfört med patienter som inte erhöll Enbrel. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

Bildning av autoantikroppar

Behandling med Enbrel kan ge upphov till bildning av autoantikroppar (se avsnitt 4.8).

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni och mycket sällsynta fall av aplastisk anemi, några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med Enbrel. Försiktighet bör iakttas hos patienter som behandlas med Enbrel och som tidigare haft blod dyskrasier. Alla patienter och deras föräldrar eller vårdgivare bör informeras om att omedelbart söka medicinsk hjälp ifall patienten utvecklar tecken och symptom som tyder på blod dyskrasi eller infektioner (t.ex. ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar, blekhet). Dessa patienter bör undersökas omedelbart, inklusive fullständig blodstatus; om blod dyskrasi bekräftas bör behandlingen med Enbrel avbrytas.

Neurologiska störningar

Det har förekommit sällsynta rapporter om demyeliniseringsstörningar i CNS hos patienter som behandlas med Enbrel (se avsnitt 4.8). Dessutom har det förekommit sällsynta rapporter om perifera demyeliniserande polyneuropatier (inklusive Guillain-Barres syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati). Fastän inga kliniska prövningar med Enbrel har utförts på patienter med multipel skleros, visar kliniska prövningar med andra TNF antagonister på patienter med multipel skleros en ökning av sjukdomens aktivitet. En noggrann risk/nytta värdering, inkluderande en neurologisk bedömning, rekommenderas när Enbrel förskrivs till patienter med tidigare känd eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom, eller till patienter som anses löpa ökad risk för att utveckla demyeliniserande sjukdom.

Kombinationsterapi

I en kontrollerad klinisk prövning som pågått under två år på patienter med reumatoid artrit, med kombinationen Enbrel och metotrexat, har man inte funnit några oväntade biverkningar, och biverkningsprofilen för Enbrel givet i kombination med metotrexat skilde sig inte från biverkningsprofilerna från studierna av Enbrel och metotrexat separat. Det pågår långtidsstudier för att utvärdera kombinationens säkerhet. Säkerheten för Enbrel vid långtidsanvändning i kombination med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) har inte fastställts.

Vid behandling av psoriasis har inga studier gjorts där Enbrel använts samtidigt som annan systemisk terapi eller ljusterapi.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2), föreligger inget behov av dosjustering till patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Klinisk erfarenhet hos dessa patienter är begränsad.

Hjärtsvikt

Läkare bör iaktta försiktighet vid användning av Enbrel hos patienter som har hjärtsvikt. Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om försämring av hjärtsvikt, både med eller utan identifierbara predisponerande faktorer, hos patienter som tar Enbrel. Det har också kommit sällsynta (< 0,1 %) rapporter om nydebuterad hjärtsvikt, inklusive hjärtsvikt hos patienter utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom. Några av dessa patienter har varit yngre än 50 år. Två stora kliniska studier vilka utvärderade användning av Enbrel vid behandling av hjärtsvikt avslutades i förtid på grund av utebliven effekt. Ej bindande data från en av dessa studier antyder en möjlig tendens till försämring av hjärtsvikt hos patienter behandlade med Enbrel.

Alkoholinducerad hepatit

I en randomiserad placebokontrollerad fas II-studie med 48 ineliggande patienter som behandlades med antingen Enbrel eller placebo för måttlig till svår alkoholinducerad hepatit, hade Enbrel ingen effekt och dödligheten hos patienter som behandlades med Enbrel var signifikant högre efter 6 månader. Som en konsekvens av detta ska Enbrel ej användas som behandling vid alkoholinducerad hepatit. Läkare bör vidtaga försiktighet vid behandling med Enbrel till patienter med samtidig måttlig till svår alkoholinducerad hepatit.

Wegeners granulomatos

En placebokontrollerad studie där 89 vuxna patienter behandlades med Enbrel i tillägg till standardbehandling (cyklofosamid eller metotrexat och glukokortikosteroider) under i median 25 månader, har inte visat att Enbrel skulle vara en effektiv behandling vid Wegeners granulomatos. Incidensen av icke-kutana maligniteter av olika typ var signifikant högre hos patienter behandlade med Enbrel jämfört med kontrollgruppen. Enbrel rekommenderas inte för behandling av Wegeners granulomatos.

Hypoglykemi hos patienter som behandlas för diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter insättning av Enbrel hos patienter som får läkemedel mot diabetes, vilket föranleder att hos vissa patienter kan en dosminskning av diabetesläkemedel krävas.

Särskilda patientgrupper

Äldre

I fas 3-studier observerades inga generella skillnader i biverkningar, allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner hos patienter 65 år eller äldre med reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit som behandlades med Enbrel jämfört med yngre patienter. Man bör dock iakttaga försiktighet vid behandling av äldre och speciellt vara uppmärksam på förekomsten av infektioner.

Pediatrisk population

Vaccinationer

Det rekommenderas att pediatrika patienter, om möjligt, uppdateras med alla vaccinationer i enlighet med gällande riktlinjer för immunisering innan behandling med Enbrel påbörjas (se avsnitt

Vaccinationer, ovan).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet. Patienter som äter natriumfattig kost kan informeras om att detta läkemedel är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med anakinra

Vuxna patienter som behandlats med Enbrel och anakinra befanns ha en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med patienter som behandlats med antingen Enbrel eller anakinra ensamt (historiska data).

Dessutom visade en dubbel-blind placebokontrollerad studie där vuxna patienter fick metotrexat som basbehandling, att patienter som fick Enbrel och anakinra hade en högre frekvens av allvarliga infektioner (7 %) och neutropeni än patienter som fick Enbrel (se avsnitt 4.4 och 4.8). Kombinationen av Enbrel och anakinra har inte visat någon ökad klinisk nytta och rekommenderas därför inte.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och Enbrel resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med vuxna patienter som erhöll etablerade doser av sulfasalazin, till vilket Enbrel adderades, erhöll patienterna i kombinationsgruppen en statistiskt signifikant minskning i antalet vita blodkroppar jämfört med gruppen som behandlades med bara Enbrel eller sulfasalazin. Den kliniska betydelsen av detta är okänd. Läkare bör ta detta i beaktande och använda denna kombination med försiktighet.

Samtidig behandling där interaktioner inte observerats

I kliniska prövningar har inga interaktioner observerats när Enbrel administrerats tillsammans med glukokortikoider, salicylater (förutom sulfasalazin), icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), analgetika eller metotrexat. Se avsnitt 4.4 för råd angående vaccinationer.

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion har observerats i studier med metotrexat, digoxin eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska överväga användning av lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med Enbrel och i tre veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Studier av utvecklingstoxicitet genomförda på råttor och kaniner har inte visat några tecken på skador på foster eller nyfödda råttor orsakade av etanercept. Effekterna av etanercept på graviditetsutfall har studerats i två observationella kohortstudier. En högre frekvens av allvarliga missbildningar observerades i en observationsstudie som jämförde graviditeter som exponerats för etanercept (n=370) under första trimestern med graviditeter som inte exponerats för etanercept eller andra TNF-

antagonister (n=164) (justerad oddsquot 2,4, 95 % KI: 1,0-5,5). De former av allvarliga missbildningar överensstämde med de vanligast rapporterade i den allmänna populationen och inget speciellt mönster av missbildningar identifierades. Man såg ingen förändring i frekvensen av spontanabort, dödfödselar, eller mindre missbildningar. I en annan observationell registerstudie som genomfördes i flera länder och som jämförde risken för negativa graviditetsutfall hos kvinnor som exponerats för etanercept under de första 90 dagarna av graviditeten (n=425) med dem som exponerats för icke-biologiska läkemedel (n=3 497), observerades ingen ökad risk för allvarliga missbildningar (rå oddsquot [OR]= 1,22, 95 % KI: 0,79–1,90; justerad OR = 0,96; 95 % KI: 0,58–1,60 efter justering för land, sjukdom hos modern, paritet, moderns ålder och rökning tidigt under graviditeten). Denna studie visade inte heller någon ökad risk för mindre missbildningar, för tidig födsel, dödfödsel eller infektioner under det första levnadsåret hos barn till kvinnor som exponerats för etanercept under graviditeten. Enbrel bör endast användas under graviditeten om det är absolut nödvändigt.

Etanercept passerar placenta och har påvisats i serum hos spädbarn vars mamma behandlats med Enbrel under graviditeten. Den kliniska betydelsen av detta är okänd, men dessa spädbarn kan ha ökad infektionsrisk. Administrering av levande vaccin till spädbarn inom 16 veckor efter moderns sista dos Enbrel rekommenderas generellt inte.

Amning

Hos digivande råttor efter subkutan administrering av etanercept, påvisades att etanercept utsöndrades i mjölken och återfanns i serum hos de diande ungarna. Begränsad information från publicerad litteratur visar att etanercept har detekterats i låga halter i bröstmjolk. Etanercept kan övervägas för användning under amning efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Den systemiska exponeringen hos barn som ammas förväntas vara låg eftersom etanercept till största del bryts ner i magtarmkanalen, men det finns bara begränsade data tillgängliga om systemisk exponering hos barn som ammas. Administrering av levande vacciner (t.ex. BCG) till barn som ammas där modern får etanercept kan därför övervägas 16 veckor efter avslutad amning (eller tidigare om barnets serumnivåer av etanercept inte är detekterbara).

Fertilitet

Prekliniska data avseende peri-och postnatal toxicitet av etanercept och dess påverkan på fertilitet och generell reproduktionsförmåga saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enbrel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är reaktioner på injektionsstället (såsom smärta, svullnad, klåda, rodnad, blödning på injektionsstället), infektioner (såsom övre luftvägsinfektioner, bronkit, cystit, hudinfektioner), huvudvärk, allergiska reaktioner, bildning av autoantikroppar, klåda och feber.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för Enbrel. TNF-antagonister som Enbrel påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens immunförsvar mot infektion och cancer. Allvarliga infektioner påverkar färre än 1 av 100 patienter som behandlas med Enbrel. Dödliga och livshotande infektioner samt sepsis har förekommit i rapporter. Olika slags maligniteter har också rapporterats vid användningen av Enbrel inklusive bröstcancer, cancer i lunga, hud och lymfkörtlar (lymfom).

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har även rapporterats. Dessa innefattar sällsynta rapporter av pancytopeni och mycket sällsynta rapporter av aplastisk anemi. Central och perifer demyelinisering har förekommit i sällsynta respektive mycket sällsynta fall vid användning av Enbrel. Det har förekommit sällsynta rapporter av lupus, lupusliknande syndrom och vaskulit.

Lista över biverkningar i tabell

Följande lista med biverkningar baseras på erfarenhet från kliniska prövningar och rapportering efter marknadsföring.

Inom organsystemklasserna listas biverkningar under frekvensrubriker (antal patienter som förväntas att uppleva biverkningen), enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion (inklusive övre luftvägsinfektion, bronkit, cystit, hudinfektion)*		Allvarliga infektioner (inklusive pneumoni, cellulit, bakteriell artrit, sepsis och infektioner orsakade av parasiter)*	Tuberkulos, opportunistisk infektion (inklusive invasiv svampinfektion, protozo, bakteriell, atypisk mykobakteriell infektion, virusinfektion och Legionella)*		Hepatit B-reakivering, listeria
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Hudcancer som inte är melanom* (se avsnitt 4.4)	Malignt melanom (se avsnitt 4.4), lymfom, leukemi		Merkelcellscancer (se avsnitt 4.4), Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hematofag histiocytos (makrofagaktiverin gssyndrom)*
Immunsystemet		Allergiska reaktioner (se Hud och subkutan vävnad), bildning av autoantikroppar*	Vaskulit (inklusive vaskulit positiv för antineutrofila cytoplasmatiska antikroppar)	Allvarliga allergiska/anafylaktiska reaktioner (inklusive angioödem, bronkospasm), sarkoidos		Försämring av symtomen vid dermatomyositis

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			Demyeliniserande CNS-påverkan som kan tyda på multipel skleros eller lokala demyeliniserande tillstånd såsom optikusneurit och transversell myelit (se avsnitt 4.4), perifer demyelinisering inklusive Guillain- Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati (se avsnitt 4.4), krampanfall		
Ögon			Uveit, sklerit			
Hjärtat			Förvärrad kronisk hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)	Nydebuterad hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				Interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros)*		
Magtarmkanalen			Inflammatorisk tarmsjukdom			
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymvärden *	Autoimmun hepatit*		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hudutslag	Angioödem, psoriasis (inklusive nydebuterad eller försämrad och pustulös, huvudsakligen lokaliserad i handflator och på fotsulor), urtikaria, psoriasisliknande hudutslag	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vaskulit (inkluderande överkänslighetsvasku- lit), erythema multiforme, lichenoida reaktioner	Toxisk epidermal nekrolys	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-liknande syndrom		
Njurar och urinvägar						Glomerulonefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstäl- let	Reaktioner på injektionsstället (inklusive blödning, blåmärken, erytem, klåda, smärta, svullnad)*	Pyrexia				

*se Beskrivning av utvalda biverkningar, nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

129 nya maligniteter av olika slag observerades hos 4 114 patienter med reumatoid artrit som i kliniska studier behandlats med Enbrel i ungefär 6 år, inklusive 231 patienter som behandlats med Enbrel i kombination med metotrexat i den 2-åriga jämförande aktivt kontrollerade studien. Den observerade frekvensen och incidensen i dessa kliniska studier motsvarade den förväntade för den undersökta populationen. Totalt två maligniteter rapporterades i kliniska studier som varade i ungefär 2 år och som omfattade 240 patienter med psoriasisartrit som behandlades med Enbrel. I kliniska studier som varade i mer än 2 år inkluderande 351 patienter med ankyloserande spondylit, rapporterades 6 maligniteter hos patienter som behandlats med Enbrel. I dubbelblinda och öppna studier på 2 711 patienter med plackpsoriasis som behandlades med Enbrel i upp till 2,5 år rapporterades 30 maligniteter och 43 fall av icke-melanom hudcancer.

Totalt 18 lymfom rapporterades hos 7 416 patienter med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller psoriasis som i kliniska studier behandlats med Enbrel.

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungkarcinom och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.4).

Reaktioner på injektionsstället

Jämfört med placebo hade patienterna med reumatiska sjukdomar som fick Enbrel en signifikant högre incidens av reaktioner på injektionsstället (36 % mot 9 %). Reaktioner på injektionsstället uppträdde vanligen under den första månaden. Den genomsnittliga durationen för reaktionerna var cirka 3 till 5 dagar. De flesta av reaktionerna på injektionsstället behandlades inte i patientgruppen som fick Enbrel, och vid eventuell behandling fick patienterna oftast lokalbehandling av typen kortisonkräm, eller perorala antihistaminer. Några patienter utvecklade dessutom recidiverande reaktioner på injektionsstället, som utmärktes av en hudreaktion på det senaste injektionsstället tillsammans med samtidiga reaktioner på tidigare injektionsställen. Dessa reaktioner var vanligtvis övergående och återkom inte efter behandling.

I kontrollerade studier på patienter med plackpsoriasis utvecklade cirka 13,6 % av patienterna som behandlats med Enbrel reaktioner på injektionsstället under de första 12 veckorna av behandlingen, jämfört med 3,4 % av patienterna som behandlats med placebo.

Allvarliga infektioner

I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av antalet allvarliga infektioner (med dödlig utgång, livshotande infektioner eller där det krävdes sjukhusvistelse eller intravenös antibiotika). Allvarliga infektioner observerades hos 6,3 % av patienterna med reumatoid artrit som behandlats med Enbrel i upp till 48 månader. Dessa inkluderade abscess (på olika ställen), bakteriemi, bronkit, bursit, cellulit, kolecystit, diarré, divertikulit, endokardit (misstänkt), gastroenterit, hepatit B, herpes zoster, bensår, muninfektion, osteomyelit, otit, peritonit, lunginflammation, pyelonefrit, sepsis, septisk artrit, sinuit, hudinfektion, hudsår, urinvägsinfektion, vaskulit och sårinfektion. I den 2-åriga jämförande aktivt kontrollerade studien där patienter behandlades med antingen enbart Enbrel, enbart metotrexat eller med Enbrel i kombination med metotrexat, var frekvensen av allvarliga infektioner lika i de behandlade grupperna. Det kan emellertid inte uteslutas att kombinationen Enbrel och metotrexat kan medföra en ökning i incidensen av infektioner.

Inga skillnader i frekvens av infektioner sågs i kontrollerade studier bland patienter med plackpsoriasis som behandlats med Enbrel i upp till 24 veckor jämfört med de som fått placebo. Allvarliga infektioner hos Enbrel-behandlade patienter inkluderade cellulit, gastroenterit, pneumoni, kolecystit, osteomyelit, gastrit, appendicit, streptokockutlöst fasciit, myosit, septisk chock, divertikulit och abscess. I den tidigare nämnda dubbelblinda och öppna studien på patienter med psoriasisartrit rapporterade en patient en allvarlig infektion (pneumoni).

Allvarliga och dödliga infektioner har rapporterats under behandling med Enbrel; rapporterade patogener innefattar bakterier, mykobakterier (inklusive tuberkulos), virus och svamp. Några har

inträffat inom ett par veckor efter påbörjad behandling med Enbrel hos patienter, som utöver reumatoid artrit har andra bakomliggande tillstånd (t.ex. diabetes, hjärtsvikt, tidigare kända aktiva eller kroniska infektioner) (se avsnitt 4.4). Enbrel kan öka dödligheten bland patienter med pågående sepsis.

I samband med Enbrelbehandling har opportunistiska infektioner, inklusive svamp-, parasit- (inklusive protozo), viral infektion (inklusive herpes zoster), bakterieinfektion (inklusive *Listeria* och *Legionella*), och atypiska mykobakterieinfektioner rapporterats. I en sammanslagning av ett antal kliniska studier var den totala incidensen av opportunistiska infektioner 0,09 % för de 15 402 patienterna som fick Enbrel. Justerat för exponering var denna fördelning 0,06 fall per 100 patientår. Erfarenheter efter godkännandet för försäljning visar att ungefär hälften av alla rapporterade fall av opportunistiska infektioner över hela världen var invasiva svampinfektioner. De vanligast rapporterade invasiva svampinfektionerna inkluderar *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* och *Histoplasma*. Bland de patienter som utvecklade opportunistiska infektioner orsakades mer än hälften av dödsfallen av en invasiv svampinfektion. I majoriteten av rapporterna med dödlig utgång hade patienterna pneumoni, orsakad av *Pneumocystis*, ospecifik systemisk svampinfektion eller aspergillosis (se avsnitt 4.4).

Autoantikroppar

Serumprover från vuxna patienter undersöktes vid flera tidpunkter med avseende på autoantikroppar. Bland de patienter med reumatoid artrit som undersöktes med avseende på antinukleära antikroppar (ANA) var andelen som utvecklade nya positiva ANA ($\geq 1:40$) högre hos de som behandlades med Enbrel (11 %) än hos de som fick placebo (5 %). Andelen patienter som utvecklade nya positiva antikroppar mot dubbelsträngat DNA var också högre, mätt med radioimmunundersökning (15 % hos patienter som fick Enbrel jämfört med 4 % i placebogruppern), och vid mätning med *Crithidia luciliae* (3 % hos patienter som fick Enbrel mot ingen i placebogruppern). Andelen patienter behandlade med Enbrel som utvecklade antikroppar mot antikardiolipin var på motsvarande sätt högre än i placebogruppern. Effekten av långtidsbehandling med Enbrel avseende utveckling av autoimmuna sjukdomar är ej känd.

Det har förekommit sällsynta rapporter om patienter, inklusive patienter med reumatoid faktor positiv RA som har utvecklat andra autoantikroppar i samband med ett lupusliknande syndrom eller utslag överensstämmande med subakut kutan lupus eller lupus discoides genom klinisk diagnos eller biopsi.

Pancytopeni och aplastisk anemi

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om pancytopeni och aplastisk anemi, varav vissa med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,06 % (frekvensen ”sällsynta”). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom 0,47 % (frekvensen ”mindre vanliga”). Det har förekommit spontanrapporter om interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros) där vissa har haft dödlig utgång.

Samtidig behandling med anakinra

I studier där vuxna patienter fick samtidig behandling med Enbrel och anakinra, sågs en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med enbart Enbrel. 2 % av patienterna (3 av 139) utvecklade neutropeni (neutrofiler $< 1\ 000/\text{mm}^3$). Under neutropeni utvecklade en patient cellulit som läktes efter sjukhusvistelse (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Förhöjda leverenzymvärden

Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,54 % (frekvensen ”mindre vanliga”). Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med

etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden 4,18 % (frekvensen ”vanliga”).

Autoimmun hepatit

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,02 % (frekvensen ”sällsynta”). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit 0,24 % (frekvensen ”mindre vanliga”).

Pediatrik population

Biverkningar hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generellt var biverkningarna hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit med avseende på frekvens och typ liknande de som har setts hos vuxna patienter. Skillnader från vuxna och andra speciella överväganden diskuteras i följande stycken.

De infektioner som observerats i kliniska prövningar på patienter i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit var generellt lindriga till måttliga och överensstämde med de som vanligen ses hos barn i öppenvården. Allvarliga biverkningar som rapporterades inkluderade varicella med tecken och symtom på aseptisk meningit, som tillfrisknade utan följsjukdomar (se också avsnitt 4.4), blindtarmsinflammation, gastroenterit, depression/personlighetsförändring, kutana sår, esofagit/gastrit, septisk chock (streptokocker grupp A), diabetes mellitus typ I och mjukdels- och postoperativ sårinfektion.

I en studie på barn i åldrarna 4 till 17 år med juvenil idiopatisk artrit utvecklade 43 av 69 barn (62 %) en infektion under den 3 månader långa behandlingen med Enbrel (del 1, öppen), frekvensen och allvarlighetsgraden av infektioner var likartade för 58 patienter som slutförde 12 månaders förlängd öppen terapi. Art och omfattning av andra biverkningar hos patienter med juvenil idiopatisk artrit liknade de som har setts i försök med Enbrel hos vuxna patienter med reumatoid artrit och majoriteten var lindriga. Ett flertal biverkningar rapporterades oftare hos de 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fick Enbrel under 3 månader jämfört med de 349 vuxna patienter med reumatoid artrit. Dessa inkluderade huvudvärk (19 % av patienterna, 1,7 fall per patient och år), illamående (9 %, 1,0 fall per patient och år), buksmärter (19 %, 0,74 fall per patient och år) och kräkningar (13 %, 0,74 fall per patient och år).

I kliniska studier på juvenil idiopatisk artrit har det förekommit 4 rapporter gällande makrofagaktiveringssyndrom.

Biverkningar hos pediatrika patienter med plackpsoriasis

I en 48-veckors studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med plackpsoriasis var de rapporterade biverkningarna liknande de som setts i tidigare studier på vuxna med plackpsoriasis.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga dosbegränsande toxiciteter observerades vid kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit. Den högsta prövade dosen har varit en inledande intravenös dos om 32 mg/m² följt av subkutana doser om 16 mg/m² två gånger per vecka. En patient med reumatoid artrit gav sig själv av misstag 62 mg Enbrel subkutant två gånger per vecka i 3 veckor, utan att uppleva biverkningar. Det finns ingen känd antidot mot Enbrel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, TNF- α -hämmare, ATC-kod: L04AB01

Tumörnekrosfaktor (TNF) är ett dominerande cytokin i den inflammatoriska processen vid reumatoid artrit. Förhöjda halter av TNF återfinns även i synovialvätskan och psoriatiska plack hos patienter med psoriasisartrit och i serum och synovialvävnad hos patienter med ankyloserande spondylit. Vid plackpsoriasis leder infiltration av inflammatoriska celler inkluderande T-celler till ökade TNF-nivåer i de psoriatiska lesionerna jämfört med nivåerna i icke angripen hud. Etanercept är en kompetitiv hämmare av TNF som binder till dess receptorer på cellytan och därigenom hämmar den biologiska aktiviteten hos TNF. TNF och lymfotoxin är proinflammatoriska cytokiner som binder till två olika receptorer på cellytan: tumörnekrosfaktor (TNFR) på 55 kilodalton (p55) och TNFR på 75 kilodalton (p75). Båda dessa TNF-receptorer föreligger naturligt både membranbundna och fria. Fria TNF-receptorer tros reglera den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin föreligger främst som homotrimerer, och deras biologiska aktivitet sammanhänger med tvärbinding mellan TNF-receptorer på cellytan. Dimera fria receptorer som etanercept har högre affinitet för TNF än monomera receptorer, och är avsevärt mer effektiva som konkurrerande hämmare för bindning av TNF vid cellväggsreceptorerna. Dessutom får substansen en längre halveringstid i serum genom användning av en Fc-region i immunglobulin som fusionselement vid uppbyggnaden av den dimera receptorn.

Verkningsmekanism

En stor del av patologin i lederna vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit och hudpatologin vid plackpsoriasis orsakas av proinflammatoriska molekyler som hänger samman i ett nätverk som styrs av TNF. Verkningsmekanismen hos etanercept tros vara att den konkurrerar med TNF-bindningen till cellytans TNF-receptorer, så att cellens TNF-styrda respons stoppas när TNF blir biologiskt inaktivt. Etanercept kan också påverka biologiska svar som styrs av andra molekyler nedströms (t.ex. cytokiner, adhesionsmolekyler, proteinaser) vilka induceras eller regleras av TNF.

Klinisk effekt och säkerhet

I detta avsnitt presenteras data från fyra randomiserade kontrollerade studier på vuxna med reumatoid artrit, en studie på vuxna med psoriasisartrit, en studie på vuxna med ankyloserande spondylit, två studier på vuxna med icke-radiografisk axial spondylartrit, fyra studier på vuxna med plackpsoriasis, tre studier på juvenil idiopatisk artrit och en studie på pediatrika patienter med plackpsoriasis.

Vuxna med reumatoid artrit

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. I denna undersökning ingick 234 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett och högst fyra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD). Doser på 10 mg eller 25 mg Enbrel eller placebo gavs subkutant två gånger per vecka under 6 månader i följd. Resultaten från denna kontrollerade studie uttrycktes i procent förbättring av reumatoid artrit, beräknat utifrån de responskriterier som fastställts av American College of Rheumatology (ACR).

ACR svar på 20 och 50 var efter 3 och 6 månader högre hos patienter som behandlats med Enbrel än hos patienter som behandlats med placebo (ACR 20: Enbrel 62 % och 59 %, placebo 23 % och 11 % vid 3 respektive 6 månader; ACR 50: Enbrel 41 % och 40 %, placebo 8 % och 5 % vid 3 respektive 6 månader; $p < 0,01$ Enbrel mot placebo vid alla tidpunkter för både ACR 20- och ACR 50-svar).

Omkring 15 % av de patienter som fick Enbrel uppnådde ett ACR-svar på 70 vid månad 3 och månad 6, jämfört med mindre än 5 % av dem som fick placebo. Hos de patienter som fick Enbrel uppträdde det kliniska svaret normalt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling, och sågs nästan

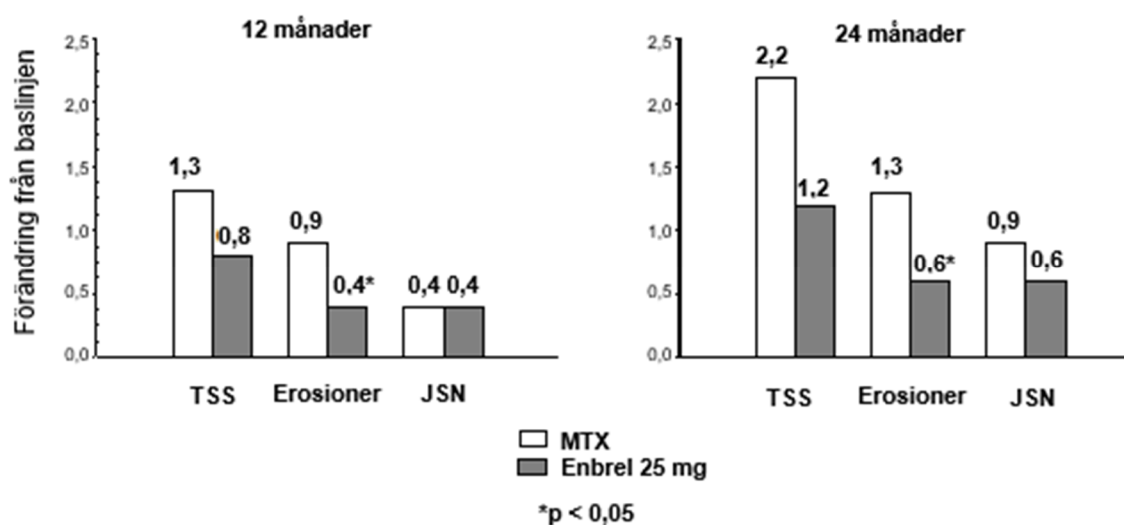
genomgående efter 3 månader. Man såg ett dos-effekt samband, där effekten av 10 mg låg mellan placebo och 25 mg. Enbrel var signifikant bättre än placebo enligt alla ACR-kriterierna, liksom i fråga om andra symtom på RA-aktivitet som inte ingår i ACR-kriterierna, exempelvis morgonstelhet. Under undersökningens gång fick patienterna fylla i en Health Assessment Questionnaire (HAQ) var tredje månad, med frågor om rörelsehinder, vitalitet, psykisk hälsa, allmänt hälsotillstånd och artritrelaterade symtom. På alla underområden som täcktes av HAQ förbättrades tillståndet hos de patienter som behandlades med Enbrel i förhållande till kontrollpatienterna vid 3 och 6 månader.

Inom en månad efter avslutad behandling med Enbrel återkom i allmänhet symtom på artrit. Baserat på resultat från en öppen studie, gav återupptagen behandling med Enbrel (efter behandlingsuppehåll i upp till 24 månader) samma svar som hos patienter som behandlats med Enbrel utan uppehåll. Bestående svar har setts i upp till 10 år i öppna studier med förlängd behandling, när patienter erhållit Enbrel utan uppehåll.

Effekten av Enbrel jämfördes med metotrexat i en randomiserad, jämförande, aktivt kontrollerad studie med blindad röntgenutvärdering som primär endpoint för 632 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit (< 3 års sjukdom) som aldrig hade behandlats med metotrexat. Doser på 10 mg eller 25 mg Enbrel administrerades subkutant två gånger i veckan i upp till 24 månader. Metotrexatdoserna trappades upp från 7,5 mg/vecka till maximum på 20 mg/vecka under studiens 8 första veckor och fortsatte upp till 24 månader. Kliniska förbättringar, inklusive insättande av effekt inom 2 veckor, med Enbrel 25 mg liknade de som man hade sett i de tidigare studierna och de kvarstod i upp till 24 månader. Vid baslinjen hade patienterna en måttlig rörelseoförmåga, med ett medelvärde på HAQ-skalan på 1,4 till 1,5. Behandling med Enbrel 25 mg resulterade i tydliga förbättringar vid 12 månader, med ungefär 44 % av patienterna som uppnådde normalt HAQ-resultat (mindre än 0,5). Denna fördel kvarstod i år 2 av studien.

I denna studie bedömdes leddestruktionen röntgenologiskt och uttrycktes som förändring i Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, antal erosioner (the erosion score) och minskning av ledspalt (Joint Space Narrowing score, JSN). Röntgen av händer/handleder och fötter avlästes vid baslinjen och 6, 12 och 24 månader. 10 mg Enbrel hade genomgående mindre effekt på leddestruktionen än dosen på 25 mg. Enbrel 25 mg var signifikant bättre än metotrexat i antal erosioner (erosion scores) vid både 12 och 24 månader. Skillnaderna i TSS och JSN mellan metotrexat och Enbrel 25 mg var inte statistiskt signifikanta. Resultaten visas i nedanstående graf.

Röntgenologiskt förlopp: Enbrel jämfört med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på < 3 år



I en annan jämförande, aktivt kontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie, jämfördes klinisk effekt, säkerhet och röntgenologiskt förlopp hos RA-patienter behandlade med Enbrel ensamt (25 mg två gånger i veckan), enbart metotrexat (7,5 till 20 mg per vecka, medianos 20 mg) eller en kombination av Enbrel och metotrexat. Behandlingarna påbörjades samtidigt och jämfördes hos 682 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit med en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 års (median 5 år) duration där

svaret på minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD) förutom metotrexat varit otillräckligt.

Patienter i gruppen som behandlats med Enbrel i kombination med metotrexat hade signifikant högre svar avseende ACR 20, ACR 50 och ACR 70 samt förbättrade DAS- och HAQ-värden vid både 24 och 52 veckor jämfört med patienter i grupperna som enbart fått ett läkemedel (resultaten visas i tabellen nedan). Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen Enbrel och metotrexat jämfört med Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi.

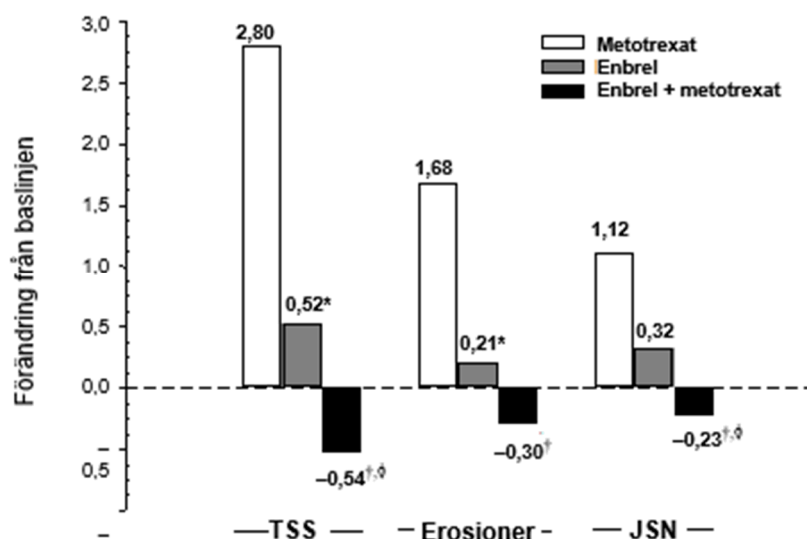
Resultat av klinisk effekt vid 12 månader: Jämförelse mellan Enbrel, metotrexat och Enbrel i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år

Effektmått	Metotrexat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + metotrexat (n = 231)
ACR-respons^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % †,ϕ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % †,ϕ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % †,ϕ
DAS			
Utgångsvärde ^b	5,5	5,7	5,5
Värde vecka 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Utgångsvärde	1,7	1,7	1,8
Vecka 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Patienter som inte fullföljde studien i 12 månader ansågs som icke-responders.
b: Resultaten för sjukdomsaktivitet (DAS) är medelvärden.
c: Remission definieras som DAS <1,6
Parvis jämförelse p-värden: † = p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel + metotrexat mot metotrexat och
ϕ = p < 0,05 vid jämförelse av Enbrel + metotrexat mot Enbrel

Röntgenologisk progression vid 12 månader var signifikant lägre i Enbrel-gruppen än i metotrexat-gruppen, medan kombinationen var signifikant bättre än någon av monoterapierna på att förlångsamma röntgenologisk progression (se figuren nedan).

Röntgenologisk progression: Jämförelse mellan Enbrel, metotrexat och Enbrel i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsduration på 6 månader till 20 år (12 månaders resultat)



Parvis jämförelse p-värden: *= $p < 0,05$ vid jämförelse av Enbrel mot metotrexat, † = $p < 0,05$ vid jämförelse av Enbrel+metotrexat mot metotrexat och ‡ = $p < 0,05$ vid jämförelse av Enbrel+metotrexat mot Enbrel

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen Enbrel och metotrexat jämfört med Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi. På samma sätt observerades efter 24 månader signifikanta fördelar med Enbrel som monoterapi jämfört med metotrexat som monoterapi.

I en analys där alla patienter som lämnat studien beaktades som om att de progredierat i sin leddestruktion, var andelen patienter utan progression vid 24 månader (TSS-förändring $\leq 0,5$) större i gruppen som fick Enbrel i kombination med metotrexat än i grupperna som fick enbart Enbrel eller enbart metotrexat (62 %, 50 % respektive 36 %; $p < 0,05$). Skillnaden mellan Enbrel respektive metotrexat givet som monoterapi var också signifikant ($p < 0,05$). Hos patienter som fullföljde behandlingen i 24 månader var frekvensen för icke-progression 78 %, 70 % respektive 61 %.

Säkerhet och effekt av 50 mg Enbrel (två injektioner à 25 mg givet subkutant) administrerat en gång per vecka utvärderades i en dubbel-blind placebokontrollerad studie inkluderande 420 patienter med aktiv RA. I denna studie erhöll 53 patienter placebo, 214 patienter erhöll 50 mg Enbrel en gång per vecka och 153 patienter erhöll 25 mg Enbrel två gånger per vecka. För de två behandlingsregimerna med Enbrel var säkerhets- och effektprofilerna jämförbara vid vecka 8 (effekt på RA-symtom). Efter 16 veckors behandling påvisades däremot ej jämförbarhet (non-inferiority) mellan de två behandlingsregimerna. En engångsinjektion Enbrel om 50 mg/ml var bioekvivalent med två samtidiga injektioner om 25 mg/ml.

Vuxna med psoriasisartrit

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterna var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv psoriasisartrit (≥ 3 svullna leder och ≥ 3 ömma leder) i minst en av följande former: (1) distalt interfalangealt (DIP) engagemang; (2) polyartikulär artrit (frånvaro av reumatoida knölar och närvaro av psoriasis); (3) arthritus mutilans; (4) asymmetrisk psoriasisartrit; eller (5) spondylitliknande ankylos. Patienterna hade också psoriasisplack som var ≥ 2 cm i diameter. Patienterna hade tidigare behandlats med NSAID (86 %), DMARD (80 %) och kortikosteroider (24 %). Patienter som behandlades med metotrexat (stabil i ≥ 2 månader) kunde fortsätta med en stabil dos av ≤ 25 mg metotrexat/vecka. Doser om 25 mg Enbrel (baserat på dositeringsstudier på patienter med reumatoid

artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader. I slutet av den dubbelblinda studien erbjöds patienterna att fortsätta i en förlängd öppen långtidsstudie i upp till 2 år.

Det kliniska svaret uttrycktes som den procentuella andelen av patienterna som uppnått ACR-svar på 20, 50 och 70 och procentandelar med förbättring av Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC). Resultaten är summerade i tabellen nedan.

Respons för patienter med psoriasisartrit i en placebokontrollerad prövning		
Psoriasisartritsvar	Procent av patienterna	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3 månader	15	59 ^b
6 månader	13	50 ^b
ACR 50		
3 månader	4	38 ^b
6 månader	4	37 ^b
ACR 70		
3 månader	0	11 ^b
6 månader	1	9 ^c
PsARC		
3 månader	31	72 ^b
6 månader	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel subkutant två gånger i veckan

b: $p < 0,001$, Enbrel vs placebo

c: $p < 0,01$, Enbrel vs placebo

Bland patienter med psoriasisartrit som fick Enbrel, var det kliniska svaret tydligt vid det första återbesöket (efter 4 veckor) och det bibehölls under 6 månaders behandling. Enbrel var signifikant bättre än placebo i alla mätningar av sjukdomsaktivitet ($p < 0,001$), och svaren var likadana med eller utan samtidig metotrexatterapi. Livskvalitet för patienterna med psoriasisartrit utvärderades vid varje tillfälle enligt HAQs invaliditetsskala. Utvärderingen enligt invaliditetsskalan hade signifikant förbättrats vid varje tillfälle för patienterna med psoriasisartrit som behandlades med Enbrel, jämfört med placebo ($p < 0,001$).

Radiologiska förändringar bedömdes i psoriasisartritstudien. Röntgenbilder av händer och handleder utfördes vid ingång i studien och vid 6, 12 och 24 månader. Modifierad TSS vid 12 månader presenteras i tabellen nedan. I en analys där alla patienter som lämnat studien betraktades som om att de progredierat i sin leddestruktion, var andelen patienter utan progression vid 12 månader (TSS-förändring $\leq 0,5$) större i Enbrel gruppen jämfört med placebo (73 % vs 47 %, $p \leq 0,001$). Enbrels effekt på radiologisk progression bibehölls hos patienter som fortsatte behandlingen under studiens andra år. Fördröjningen av perifer leddestruktion observerades hos patienter med symmetrisk polyartikulär ledpåverkan.

Genomsnittlig (SE) årlig förändring från studiestart av Total Sharp Score		
Tid	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12 månader	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardfel

a = p-värde = 0,0001

Behandling med Enbrel förbättrade fysisk funktion i den dubbelblinda delen av studien, vilket bibehölls under den 2-åriga förlängningen av studien.

I subgrupperna ankyloserande spondylit-liknande symtom och i gruppen patienter med mutilerande psoriasisartrit artropati var antalet patienter ej tillräckligt stort för att utvärdera effekten av Enbrel. Ingen studie är gjord på patienter med psoriasisartrit som behandlats med 50 mg administrerat en gång per vecka. Belägg för effekt även vid administrering en gång per vecka för denna patientgrupp baseras på data från en studie gjord på patienter med ankyloserande spondylit.

Vuxna med ankyloserande spondylit

Effekten av Enbrel hos patienter med ankyloserande spondylit utvärderades i 3 randomiserade dubbelblinda studier som jämförde 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka med placebo. Totalt 401 patienter undersöktes, varav 203 behandlades med Enbrel. Den största av dessa studier (n=277) inkluderade patienter som var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv ankyloserande spondylit definierad som resultat ≥ 30 på visuell analog skala (VAS) med avseende på genomsnittlig duration och intensitet av morgonstelhet plus VAS-resultat på ≥ 30 för minst 2 av följande 3 parametrar: patientens egen bedömning av sin totala situation, VAS-medelvärden för nattlig ryggsmärta och total ryggsmärta; i genomsnitt 10 frågor på Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Patienter som fick DMARD, NSAID eller kortikosteroider fick fortsätta med dessa i stabila doser. Patienter med komplett spinal ankylos var inte inkluderade i studien. Doser på 25 mg Enbrel (baserat på dossökande studier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader till 138 patienter.

Den primära effektparametern (ASAS 20) innebar $\geq 20\%$ förbättring i minst 3 av de 4 responskriterierna för utvärdering av ankyloserande spondylit (ASAS) (patientens egen bedömning av sin totala situation, ryggsmärta, BASFI och inflammation) och ingen försämring i de övriga kriterierna. ASAS 50 och 70 respons innebar en 50 %-ig respektive 70 %-ig förbättring av samma responskriterier.

Jämfört med placebo, resulterade behandling med Enbrel i signifikanta förbättringar i ASAS 20, ASAS 50 och ASAS 70 så tidigt som 2 veckor efter det att behandlingen inletts.

Respons för patienter med ankyloserande spondylit i en placebokontrollerad prövning		
	Procent av patienterna	
Ankyloserande Spondylit Respons	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 veckor	22	46 ^a
3 månader	27	60 ^a
6 månader	23	58 ^a
ASAS 50		
2 veckor	7	24 ^a
3 månader	13	45 ^a
6 månader	10	42 ^a
ASAS 70:		
2 veckor	2	12 ^b
3 månader	7	29 ^b
6 månader	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo		
b: $p = 0.002$, Enbrel vs. placebo		

Bland patienter med ankyloserande spondylit som fått Enbrel, var det kliniska svaret märkbart vid det första besöket (2 veckor) och bibehölls under 6 månaders behandling. Svaret var likartat hos patienter med eller utan annan samtidig behandling vid baseline.

Likartade resultat erhöles i de 2 mindre studierna på ankyloserande spondylit.

I en fjärde studie, en dubbelblind placebokontrollerad studie på 356 patienter med aktiv ankyloserande spondylit, studerades säkerhet och effekt av 50 mg Enbrel (två subkutana injektioner à 25 mg) administrerat en gång per vecka jämfört med 25 mg Enbrel administrerat två gånger per vecka. Säkerhets- och effektprofilen för 50 mg givet en gång per vecka och 25 mg givet två gånger per vecka blev likartade.

Vuxna patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit

Studie 1

Enbrels effekt hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-AxSpa) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 12-veckorsstudie. I studien utvärderades 215 vuxna patienter (modifierad intent-to-treat-population) med aktiv nr-AxSpa (18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde ASAS-klassificeringskriterierna för axial spondylartrit, men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller var intoleranta mot två eller flera NSAID. Under den dubbelblinda perioden fick patienterna 50 mg Enbrel en gång per vecka eller placebo i 12 veckor. Det primära effektmåttet (ASAS 40) var 40 % förbättring i minst tre av fyra ASAS-domäner och avsaknad av försämring i den sista domänen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period då alla patienter fick 50 mg Enbrel en gång per vecka i upp till ytterligare 92 veckor. MR av sakroiliakaleden och ryggraden gjordes för att utvärdera inflammationen vid baseline och vid vecka 12 och 104.

Jämfört med placebo resulterade behandlingen med Enbrel i statistiskt signifikant förbättring i ASAS 40, ASAS 20 och ASAS 5/6. En signifikant förbättring observerades även för partiell remission enligt ASAS och BASDAI 50. Resultaten vid vecka 12 visas i tabellen nedan.

Effekt i placebokontrollerad nr-AxSpa-studie: Andel patienter i procent som uppnår effektmått

Dubbelblinda kliniska svar vid vecka 12	Placebo N=106 till 109*	Enbrel N=103 till 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS partiell remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Vissa patienter tillhandahöll inte fullständiga data för alla effektmått

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: p<0,001, b:<0,01 respektive c:<0,05 mellan Enbrel och placebo

Vid vecka 12 förekom en statistiskt signifikant förbättring i SPARCC-poängen (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) för sakroiliakaleden (SI) mätt med MR för patienter som fick Enbrel. Justerad genomsnittlig förändring från baseline var 3,8 för patienter som behandlades med Enbrel (n=95) jämfört med 0,8 för patienter som behandlades med placebo (n=105) (p<0,001). Vid vecka 104, var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i SPARCC poäng mätt med MR för alla Enbrel-behandlade patienter 4,64 för SI (n = 153) och 1,40 ryggraden (n = 154).

Enbrel visade en större statistiskt signifikant förbättring mellan baseline och vecka 12 jämfört med placebo i de flesta utvärderingar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion, bland annat BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score och SF-36 Physical Component Score.

De kliniska svaren hos nr-AxSpa-patienter som fick Enbrel var tydliga vid första besöket (2 veckor) och fortsatte att vara det under 2 års behandling. Förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bibehölls också under 2 års behandling. 2-årsdata visade inga nya säkerhetsfynd. Vid vecka 104 hade 8 patienter progredierat till Grad 2 bilateralt på röntgen av ryggraden enligt de modifierade New York kriterierna, ett tecken på axial spondylartrit.

Studie 2

I denna öppna multicenterstudie i fas 4 med 3 studieperioder utvärderades utsättning av och upprepad behandling med Enbrel hos patienter med aktiv nr-AxSpa som fick ett adekvat behandlings svar (inaktiv sjukdom, definierat som poäng för C-reaktivt protein (CRP) för sjukdomsaktivitet vid ankyloserande spondylit [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)] på under 1,3) efter 24 veckors behandling.

209 vuxna patienter med aktiv nr-AxSpa (ålder 18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde klassificeringskriterierna för ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) för axial spondylartrit (men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS), som hade positiva MR-fynd (aktiv inflammation på MR som gav stark misstanke om sakroiliit i samband med SpA) och/eller positivt hsCRP (definierat som högkänsligt C-reaktivt protein [hsCRP] > 3 mg/l), och aktiva symtom definierade som ASDAS-CRP på 2,1 eller högre vid screeningbesöket, fick Enbrel 50 mg öppet en gång per vecka samt stabil bakgrundsbehandling med NSAID med högsta tolererade antiinflammatoriska dos under 24 veckor i period 1. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller var intoleranta mot två eller flera NSAID. Vid vecka 24 hade 119 patienter (57 %) uppnått inaktiv sjukdom och inledde period 2 med en 40 veckor lång utsättningsfas där de avslutade behandlingen med etanercept men fortsatte med sin bakgrundsbehandling med NSAID. Det primära effektmåttet var antalet skov (definierat som en ASDAS sänkingsreaktion på 2,1 eller högre) inom 40 veckor efter utsättningen av Enbrel. Patienter med sjukdomsskov fick behandling igen med Enbrel 50 mg per vecka i 12 veckor (period 3).

Under period 2 ökade andelen patienter med ≥ 1 skov från 22 % (25/112) vecka 4 till 67 % (77/115) vecka 40. Totalt fick 75 % (86/115) av patienterna ett skov vid någon tidpunkt inom 40 veckor efter utsättning av Enbrel.

Det viktigaste sekundära målet med studie 2 var att uppskatta tiden till sjukdomsskov efter utsättning av Enbrel och att jämföra tiden till skov med den hos patienterna i studie 1 som uppfyllde rekryteringskraven för att delta i utsättningsfasen i studie 2 och fortsatte med Enbrel-behandling.

Mediantiden till sjukdomsskov efter utsättning av Enbrel var 16 veckor (95 % KI: 13-24 veckor). Mindre än 25 % av patienterna i studie 1 som fortsatte med behandlingen fick ett skov under 40-veckorsperioden, motsvarande den i period 2 i studie 2. Tiden till skov var statistiskt signifikant kortare hos deltagare som avbröt Enbrel-behandlingen (studie 2) än hos dem som fick fortsatt behandling med etanercept (studie 1), $p < 0,0001$.

Av de 87 patienter som inledde period 3 och fick upprepad behandling med Enbrel 50 mg per vecka i 12 veckor uppnådde 62 % (54/87) åter inaktiv sjukdom, varav 50 % inom 5 veckor (95 % KI: 4-8 veckor).

Vuxna med plackpsoriasis

Enbrel rekommenderas för användning hos patienter som definieras i avsnitt 4.1. Patienter i behandlingspopulationen som ”inte svarat på” definieras som otillräcklig respons (PASI < 50 eller PGA mindre än bra), eller försämring av sjukdomen under behandlingstiden, och som fick en adekvat dos under en tillräckligt lång tid för att utvärdera det kliniska svaret med åtminstone en av de tre tillgängliga systemiska terapierna.

Enbrels effekt jämfört med andra systemiska behandlingar hos patienter med moderat till svår psoriasis (med respons för andra systemiska behandlingar) har ej utvärderats i studier som direkt jämför Enbrel med andra systemiska behandlingar. Istället har Enbrels säkerhet och effekt fastställts i fyra randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier. Det primära slutmålet för effekt i alla

fyra studierna var andelen patienter i varje behandlingsgrupp som uppnådde PASI 75 (d.v.s. minst 75 % förbättring av Psoriasis Area and Severity Index värdet i förhållande till baseline) vid 12 veckor.

Studie 1 var en fas 2- studie på patienter med aktiv men kliniskt stabil plackpsoriasis som involverade $\geq 10\%$ av kroppsytan och som var ≥ 18 år gamla. 112 patienter randomiserades till att erhålla Enbrel 25 mg (n=57) eller placebo (n=55) två gånger i veckan under 24 veckor.

Studie 2 utvärderade 652 patienter med kronisk plackpsoriasis där samma inklusionskriterier användes som i studie 1 med tillägget minimum psoriasis area och severity index (PASI) på 10 vid screening. Enbrel administrerades i doserna 25 mg en gång i veckan, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg två gånger i veckan under 6 på varandra följande månader. Under de första 12 veckorna i den dubbelblinda behandlingsperioden fick patienterna placebo eller någon av de tre doserna av Enbrel enligt ovan. Efter 12 veckors behandling fick patienterna i placebogruppen börja med en blind behandling med Enbrel (25 mg två gånger i veckan); patienterna i de aktiva behandlingsgrupperna fortsatte fram till vecka 24 med samma dos som de ursprungligen randomiserats till.

Studie 3 utvärderade 583 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2. Patienterna i denna studie fick 25 mg eller 50 mg Enbrel eller placebo två gånger i veckan i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 25 mg Enbrel två gånger i veckan i ytterligare 24 veckor i en öppen studie.

Studie 4 utvärderade 142 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2 och 3. Patienterna i denna studie fick en dos på 50 mg Enbrel eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 50 mg Enbrel en gång per vecka i ytterligare 12 veckor i en öppen studie.

I studie 1 hade den Enbrelbehandlade gruppen en signifikant större andel patienter med PASI 75-respons vid vecka 12 (30 %) jämfört med den placebobehandlade gruppen (2 %) ($p < 0,0001$). Vid 24 veckor hade 56 % av patienterna i den Enbrelbehandlade gruppen uppnått PASI 75 jämfört med 5 % av de placebobehandlade patienterna. De viktigaste resultaten från studierna 2, 3 och 4 visas nedan.

Respons hos patienter med psoriasis i studierna 2, 3 och 4

Respons (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----			-----Studie 4-----			
	Placebo n = 166 v 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 v 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 v 12	-----Enbrel-----	
		25 mg 2 ggr/v n = 162 v 12	50 mg 2 ggr/v n = 162 v 24 ^a	25 mg 2 ggr/v n = 196 v 12	50 mg 2 ggr/v n = 196 v 12		50 mg 1 ggr/v n = 96 v 12	50 mg 1 ggr/v n = 90 v 24 ^a			
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , klar eller nästan klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ jämfört med placebo

a. Ingen statistisk jämförelse gjordes mot placebo vid 24 veckor i studierna 2 och 4 eftersom den ursprungliga placebogruppen började ta Enbrel 25 mg 2 gånger/vecka eller 50 mg en gång/vecka från vecka 13 till vecka 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Klar eller nästan klar definieras som 0 eller 1 på en skala från 0 till 5.

Bland patienter med plackpsoriasis, som behandlats med Enbrel, noterades signifikant respons jämfört med placebo vid första besöket (2 veckor) och bibehölls under 24 veckors behandling.

Studie 2 hade även en period med utsättning av medicineringen. Patienter som uppnådde en PASI-förbättring på minst 50 % vid vecka 24 avslutade behandlingen. Patienterna utan behandling observerades med avseende på förekomst av rebound (PASI \geq 150 % i förhållande till baseline) och tiden till relapse (definierad som en förlust av minst hälften av förbättringen som uppnåddes från start till vecka 24). Under den behandlingsfria perioden återkom symtomen på psoriasis gradvis (i median 3 månader till relapse). Inget återkommande skov av sjukdomen och inga psoriasisrelaterade allvarliga biverkningar observerades. Det fanns tecken på att patienter som förbättrades efter den initiala Enbrelbehandlingen, hade nytta av en återupptagen behandling.

I studie 3 bibehöll majoriteten av de patienter (77 %) som ursprungligen randomiserats till 50 mg två gånger i veckan och som fick sin dos av Enbrel sänkt till 25 mg två gånger i veckan vid vecka 12 sina PASI 75-resultat till och med vecka 36. PASI 75-resultaten fortsatte att förbättras mellan vecka 12 och vecka 36 för de patienter som fick 25 mg två gånger i veckan genom hela studien.

I studie 4 hade den Enbrelbehandlade gruppen en större andel patienter med PASI 75 vid vecka 12 (38 %) jämfört med den placebobehandlade gruppen (2 %) ($p < 0,0001$). För de patienter som fick 50 mg en gång per vecka genom hela studien fortsatte effekten att öka så att 71 % uppnådde PASI 75 vid 24 veckor.

I öppna långtidsstudier (i upp till 34 månader) där Enbrel givits kontinuerligt utan uppehåll bibehölls det kliniska svaret, och säkerheten var jämförbar med den man sett i kortare studier.

En analys av data från kliniska prövningar påvisade inga sjukdomskaraktistika vid studiestart som skulle kunna hjälpa klinikerna vid val av det mest lämpliga behandlingsalternativet (intermittent eller kontinuerlig behandling). Därför ska valet av intermittent eller kontinuerlig behandling baseras på läkarens bedömning och på den enskilde patientens behov.

Antikroppar mot Enbrel

Antikroppar mot etanercept har påvisats i serum hos vissa patienter som behandlats med etanercept. Dessa antikroppar har alla varit icke-neutraliserande och i allmänhet tillfälliga. Det verkar inte finnas något samband mellan utvecklandet av antikroppar, kliniskt svar eller biverkningar.

Hos patienter som i kliniska studier behandlats med rekommenderade doser av etanercept i upp till 12 månader var den kumulativa frekvensen av patienter som hade utvecklat antikroppar mot etanercept ungefär 6 % vid reumatoid artrit, 7,5 % vid psoriasisartrit, 2 % vid ankyloserande spondylit, 7 % vid psoriasis, 9,7 % vid plackpsoriasis hos pediatrika patienter och 4,8 % vid juvenil idiopatisk artrit.

Andelen av patienterna som utvecklat antikroppar mot etanercept vid långtidsbehandling (i upp till 3,5 år) ökade som förväntat över tiden. Då antikropparna varit tillfälliga så har förekomsten av antikroppar hos patienterna vid varje undersökningstillfälle varit mindre än 7 % hos patienter med reumatoid artrit och psoriasis.

I en långtidsstudie på patienter med psoriasis som fått 50 mg två gånger per vecka i 96 veckor var förekomsten av antikroppar vid varje undersökningstillfälle ca 9 %.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Säkerhet och effekt av Enbrel bedömdes i en två-fas-studie hos 69 barn med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp och varierande debuttyper (polyartrit, pauciartrit, systemisk debut). Patienter i åldrarna 4 till 17 år med måttlig till svår aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, resistent eller intolerant mot metotrexat, var med i studien. Patienter kvarstod på en oförändrad dos av ett nonsteroidalt antiinflammatoriskt läkemedel och/eller prednison ($< 0,2$ mg/kg/dag eller max

10 mg). I fas 1, fick alla patienter 0,4 mg/kg (max 25 mg per dos) Enbrel subkutant två gånger per vecka. I fas 2, randomiserades patienter med ett kliniskt svar vid dag 90 till att antingen kvarstå på Enbrel eller få placebo under fyra månader och bedömdes med avseende på sjukdomsskov. Svaren mättes genom användning av ACR Pedi 30, definierat som $\geq 30\%$ förbättring i minst 3 av 6 av de JRA-fastställda kriterierna och $\geq 30\%$ försämring i maximalt 1 av de 6 JRA-fastställda kriterierna. Kriterierna inkluderade antalet leder med aktivitet, inskränkning av rörelseförmågan, läkarens och patientens/förälderns allmänna bedömning av situationen, funktionsbedömning och SR. Ett skov definierades som $\geq 30\%$ försämring i 3 av de 6 JRA-fastställda kriterierna och $\geq 30\%$ förbättring i maximalt 1 av de 6 JRA-fastställda kriterierna och minst två leder med aktivitet.

I fas 1 av studien visade 51 av 69 (74 %) ett kliniskt svar och fortsatte i fas 2. I fas 2, upplevde 6 av de 25 patienter (24 %) som kvarstod på Enbrel ett skov av sjukdomen jämfört med 20 av 26 patienter (77 %), som fick placebo ($p=0,007$). Från första början av fas 2, var mediantiden till ett nytt skov av sjukdomen ≥ 116 dagar för patienter som fick Enbrel och 28 dagar för patienter som fick placebo. En del av de patienter som fick ett kliniskt svar vid dag 90 och som ingick i fas 2 fortsatte att förbättras även från månad 3 till 7, medan de som fick placebo inte visade några förbättringar.

I en öppen förlängningsstudie av säkerheten fick 58 pediatrika patienter från ovanstående studie (från 4 års ålder vid rekryteringen) fortsatt behandling med Enbrel i upp till 10 år. Frekvensen allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner ökade inte med långtidsexponering.

Långtidssäkerhet för Enbrel som monoterapi ($n=103$), Enbrel i kombination med metotrexat ($n=294$) eller metotrexat som monoterapi ($n=197$) utvärderades upp till 3 år i ett register med 594 barn i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit, varav 39 av dem var i 2 till 3-årsåldern. Generellt, rapporterades infektioner oftare hos patienter som behandlades med etanercept jämfört med patienter som behandlades med enbart metotrexat (3,8 mot 2 %). Infektionerna relaterade till behandling med etanercept var av mer allvarlig karaktär.

I en annan öppen singelarmsstudie ($n=127$) behandlades 60 patienter med utvidgad oligoartrit (15 patienter i åldern 2-4 år, 23 patienter i åldern 5-11 år och 22 patienter i åldern 12-17 år), 38 patienter med entesitrelaterad artrit (12-17 år) och 29 patienter med psoriasisartrit (12-17 år) med Enbrel i dosen 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos), administrerat en gång per vecka i 12 veckor. För varje JIA-undertyp uppfyllde majoriteten av patienterna ACR Pedi 30-kriterierna och uppvisade kliniska förbättringar avseende sekundära effektmått som antal ömmande leder och läkarens allmänna bedömning. Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i andra JIA-studier.

Av de 127 patienterna i den överordnade studien deltog 109 patienter i den öppna förlängningsstudien och följdes i ytterligare 8 år, d.v.s. i upp till 10 år totalt. I slutet av förlängningsstudien hade 84 av 109 patienter (77 %) fullföljt studien: 27 patienter (25 %) medan de aktivt tog Enbrel, hos 7 patienter (6 %) hade behandlingen satts ut på grund av lågaktiv/inaktiv sjukdom, 5 patienter (5 %) hade börjat med Enbrel igen efter tidigare utsatt behandling och 45 patienter (41 %) hade slutat ta Enbrel (men övervakningen kvarstod). 25 av 109 patienter (23 %) hade avbrutit studien permanent. De förbättringar av klinisk status som uppnåddes i den överordnade studien bibehölls i allmänhet för alla endpoints för effekt under hela uppföljningsperioden. Patienter som aktivt tog Enbrel kunde delta i en frivillig period med utsättning och upprepad behandling en gång under förlängningsstudien baserat på prövarens bedömning av kliniskt svar. 30 patienter hade en utsättningsperiod. Hos 17 patienter rapporterades ett skov (definierat som $\geq 30\%$ försämring av minst 3 av de 6 ACR Pedi-komponenterna med $\geq 30\%$ förbättring i högst 1 av de återstående 6 komponenterna och minst 2 leder med aktivitet). Mediantiden till skov efter utsättning av Enbrel var 190 dagar. 13 patienter fick upprepad behandling och mediantiden till upprepad behandling efter utsättningen beräknades till 274 dagar. Till följd av det låga antalet datapunkter bör dessa resultat tolkas med försiktighet.

Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i den överordnade studien.

Inga studier har utförts på patienter med juvenil idiopatisk artrit för att bedöma effekten av fortsatt behandling till patienter som inte svarat på behandlingen inom 3 månader från behandlingsstarten med

Enbrel. Inga studier har heller gjorts för att bedöma effekterna av minskad rekommenderad dos av Enbrel efter långtidsanvändning hos patienter med JIA.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Effekten av Enbrel utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med moderat till svår plackpsoriasis (definierad med sPGA ≥ 3 , inklusive ≥ 10 % av BSA, och PASI ≥ 12). De i studien ingående patienterna hade tidigare fått antingen ljusbehandling eller systemisk behandling eller hade haft otillräcklig effekt av lokala behandlingar.

Patienterna behandlades med Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Vid vecka 12 hade en större andel av de patienter som randomiserats till Enbrel en positiv effekt, i form av uppnådd PASI 75, än de som randomiserats till att få placebo.

Resultat hos pediatrika patienter med plackpsoriasis efter 12 veckor

	Enbrel 0,8 mg/kg en gång/vecka (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”klar” eller ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Förkortningar: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ jämfört med placebo.

Efter den dubbelblinda behandlingsperioden på 12 veckor fick alla patienter Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka i ytterligare 24 veckor. Den respons som observerades under den öppna perioden av studien var liknande den som sågs under den dubbelblinda perioden.

Under en randomiserad utsättningsperiod fick signifikant fler patienter återfall (förlust av uppnådd PASI 75) bland de som blivit omrandomiserade till placebo, jämfört med de patienter som omrandomiserats till Enbrel. Med kontinuerlig behandling bibehölls effekten i upp till 48 veckor.

Långtidssäkerheten och effekten av Enbrel 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka utvärderades i en öppen förlängningsstudie på 181 pediatrika patienter med plackpsoriasis upp till 2 år utöver de 48 veckorna i studien som diskuterades ovan. Långtidserfarenhet med Enbrel var generellt jämförbar med den ursprungliga 48-veckorsstudien och visade inte några nya säkerhetsfynd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Serumnivåer av etanercept bestämdes med en Enzyme-Linked Immunosorbent assay (ELISA) metod, som både kan detektera ELISA-reaktiva degraderingsprodukter och ursprungssubstansen.

Absorption

Etanercept absorberas långsamt från det subkutana injektionsstället och maximal koncentration uppnås omkring 48 timmar efter en engångsdos. Den absoluta biologiska tillgängligheten är 76 %. Vid tillförsel två gånger per vecka förväntas steady state-koncentrationen vara omkring två gånger den som erhålls efter engångsdoser. Efter en subkutan singeldos om 25 mg Enbrel uppmättes medelvärde för C_{max} hos friska frivilliga försökspersoner till $1,65 \pm 0,66$ $\mu\text{g/ml}$, och arean under kurvan var $235 \pm 96,6$ $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$.

Genomsnittliga serumkoncentrationer hos behandlade RA patienter var vid steady state C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l och partiellt AUC 297 mgh/l för Enbrel 50 mg givet en gång per vecka (n=21), jämfört med C_{max} 2,6 mg/l, C_{min} 1,4 mg/l och partiellt AUC 316 mgh/l för Enbrel 25 mg givet två gånger per

vecka (n=16). En öppen, engångsdos, cross over-studie med två behandlingar på friska försökspersoner, resulterade i att etanercept administrerat som en 50 mg/ml engångsinjektion var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner om 25 mg/ml vardera.

I en populationskinetisk analys på patienter med ankyloserande spondylit var AUC vid steady state 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ för 50 mg Enbrel givet en gång per vecka (n=154) och 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ för Enbrel 25 mg givet två gånger per vecka (n=148).

Distribution

För att beskriva koncentrationen över tid för etanercept krävs en biexponentiell kurva. Den centrala distributionsvolymen för etanercept är 7,6 l, medan distributionsvolymen vid steady state är 10,4 l.

Eliminering

Etanercept utsöndras långsamt ur kroppen. Halveringstiden är lång, ca 70 timmar. Clearance är omkring 0,066 l/timme hos patienter med reumatoid artrit, vilket är något lägre än det värde på 0,11 l/timme som observerades hos friska frivilliga. Dessutom är farmakokinetiken för Enbrel hos patienter med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och plackpsoriasis likartad.

Det föreligger ingen märkbar farmakokinetisk skillnad mellan män och kvinnor.

Linjäritet

Dosproportionalitet har inte bestämts formellt, men ingen mättnad av clearance observerades över doseringsintervallet.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Trots att radioaktivitet utsöndras med urinen efter administrering av radioaktivt märkt etanercept till patienter och frivilliga, observerades inga höjda etanerceptkoncentrationer hos patienter med akut njursvikt. Nedsatt njurfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Nedsatt leverfunktion

Inga höjda etanerceptkoncentrationer observerades hos patienter med akut leversvikt. Nedsatt leverfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

Äldre

Betydelsen av hög ålder undersöktes i de populationsfarmakokinetiska studierna av etanerceptkoncentration i serum. Uppskattade värden på clearance och volym hos patienter mellan 65 och 87 år var liknande de hos patienter under 65 år.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Vid en undersökning där patienter med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp behandlades med Enbrel fick 69 patienter (i åldrarna 4 till 17 år) 0,4 mg Enbrel/kg två gånger per vecka under tre månader. Serumkoncentrationen var liknande vad som har setts hos vuxna patienter med reumatoid artrit. De yngsta barnen (ålder 4 år) hade minskad clearance (ökad clearance vid normalisering för vikt), jämfört med äldre barn (ålder 12 år) och vuxna. Simulering av dosering tyder på att äldre barn (i åldrarna 10-17 år) kommer att ha serumnivåer nära de som har setts hos vuxna, medan yngre barn kommer att ha avsevärt lägre nivåer.

Pediatrika patienter med plackpsoriasis

Pediatrika patienter med plackpsoriasis (4-17 år) fick 0,8 mg/kg (upp till maximalt 50 mg per vecka) av etanercept en gång per vecka i upp till 48 veckor. Medelserumkoncentrationen vid steady state var

1,6–2,1 µg/ml vid 12, 24 och 48 veckor. Denna medelkoncentration hos pediatrika patienter med plackpsoriasis var liknande den koncentration som observerades hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlade med 0,4 mg/kg etanercept två gånger per vecka, upp till en maximal dos på 50 mg per vecka). Denna medelkoncentration var också liknande den som sågs hos vuxna patienter med plackpsoriasis och som behandlades med 25 mg etanercept två gånger per vecka.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Vid toxikologiska undersökningar kunde ingen dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet påvisas. Enbrel har bedömts som icke gentoxisk utgående från ett antal undersökningar *in vitro* och *in vivo*. Studier i fråga om karcinogenicitet och standardbedömningar av fertilitet och postnatal toxicitet har inte gjorts med Enbrel, eftersom neutraliserande antikroppar utvecklas hos gnagare.

Enbrel orsakade inte dödsfall eller påtagliga tecken på toxicitet hos möss eller råttor efter en singeldos subkutant om 2 000 mg/kg, eller en singeldos intravenöst om 1 000 mg/kg. Enbrel orsakade inte dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet hos cynomolgus-apor efter subkutan administrering två gånger per vecka under 4 eller 26 veckor i följd, vid en dos (15 mg/kg) som gav AUC-baserade serumkoncentrationer av läkemedlet som låg mer än 27 gånger högre än den som erhålles hos människa vid den rekommenderade dosen om 25 mg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Natriumklorid
L-argininhydroklorid
Dinatriumfostatdihydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Enbrel kan förvaras i temperaturer upp till maximalt 25 °C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Enbrel ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp.

Förvara kassetterna för dosdispenser i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

25 mg injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser

Kassett för dosdispenser med integrerad 25 mg förfylld spruta innehållande Enbrel. Den förfyllda sprutan i kassetten för dosdispenser är tillverkad av klart typ 1-glas med en fastsatt 27 G-nål av rostfritt stål, styvt nålskydd och gummipropp. Det styva nålskyddet över den förfyllda sprutan innehåller torrt naturgummi (ett latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Kartongerna innehåller 4, 8 eller 24 Enbrel-kassetter för dosdispenser med 8, 16 eller 48 kompresser med alkohol. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

50 mg injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser

Kassett för dosdispenser med integrerad 50 mg förfylld spruta innehållande Enbrel. Den förfyllda sprutan i kassetten för dosdispenser är tillverkad av klart typ 1-glas med fastsatt 27 G-nål av rostfritt stål, styvt nålskydd och gummipropp. Det styva nålskyddet över den förfyllda sprutan innehåller torrt naturgummi (ett latexderivat). Se avsnitt 4.4.

Kartongerna innehåller 2, 4 eller 12 Enbrel-kassetter för dosdispenser med 4, 8 eller 24 kompresser med alkohol. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisning och hantering

Enbrel kassett för dosdispenser ska anta rumstemperatur (ungefär 15–30 minuter) före injektion. Nålskyddet ska inte tas av innan kassetten för dosdispenser har antagit rumstemperatur. När man tittar in i inspektionsfönstret ska lösningen vara klar till lätt opalskimrande, färglös till blekt gul eller ljusbrun och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein.

Detaljerade anvisningar för beredning och administrering av Enbrel-kassetten för dosdispenser finns i bipacksedeln och i användarhandboken som medföljer SMARTCLIC injektionsenhet.

Detta läkemedel (kassett för dosdispenser) är endast avsett för engångsbruk i kombination med SMARTCLIC injektionsenhet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser

EU/1/99/126/027

EU/1/99/126/028

EU/1/99/126/029

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser

EU/1/99/126/030

EU/1/99/126/031

EU/1/99/126/032

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 februari 2000

Datum för den senaste förnyelsen: 26 november 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan etanercept används i respektive medlemsstat måste innehavaren av marknadsföringstillståndet (MAH) fastställa utbildningsprogrammets innehåll och format, inklusive kommunikationsmedia, distributionsmetoder och andra eventuella aspekter av programmet, tillsammans med den nationella ansvariga myndigheten.

Utbildningsprogrammet syftar till att minska risken för allvarliga infektioner och hjärtsvikt samt till att säkerställa spårbarheten av etanerceptläkemedel.

MAH ska säkerställa att all sjukvårdspersonal som förväntas förskriva etanercept och alla patienter som förväntas använda etanercept i varje medlemsstat där etanercept marknadsförs har tillgång till och/eller förses med följande utbildningsmaterial:

- Patientkort
 - Läkare som förskriver etanercept tillhandahålls patientkort som ska ges till patienter som använder etanercept. Kortet innehåller följande viktiga säkerhetsinformation till patienterna:
 - Behandling med etanercept kan öka risken för infektioner och hjärtsvikt hos vuxna.
 - Tecken och symtom på dessa säkerhetsproblem och information om när patienten ska söka hjälp hos sjukvårdspersonal.
 - Anvisningar om att registrera läkemedlets handelsnamn och tillverkningsnummer för att säkerställa spårbarheten.
 - Kontaktuppgifter till den som har förskrivit etanercept.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

TEXT PÅ YTTERFÖRPACKNINGEN – EU/1/99/126/002

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enbrel 25 mg pulver till injektionsvätska, lösning
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska Enbrel innehåller 25 mg etanercept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

De övriga innehållsämnen är:
Pulver: Mannitol, sackaros och trometamol.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning
4 injektionsflaskor med pulver
8 kompresser (med alkohol)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Efter beredning rekommenderas omedelbar användning (upp till maximalt 6 timmar).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/126/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

Du kommer också att behöva 1 ml vatten för injektionsvätskor och en spruta för att administrera Enbrel

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Enbrel 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

TEXT PÅ INJEKTIONSFLASKA – EU/1/99/126/002

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Enbrel 25 mg pulver till injektionsvätska, lösning
etanercept
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

TEXT PÅ BAKSIDAN AV DOSBRICKAN– EU/1/99/126/002

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enbrel 25 mg pulver till injektionsvätska, lösning
etanercept

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

TEXT PÅ YTTERFÖRPACKNINGEN – EU/1/99/126/003-005

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enbrel 25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska Enbrel innehåller 25 mg etanercept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

De övriga innehållsämnen är:

Pulver: Mannitol, sackaros och trometamol

Lösningsmedel: Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

4 injektionsflaskor med pulver

4 förfyllda injektionssprutor med 1 ml lösningsmedel

4 injektionsnålar av rostfritt stål

4 adaptrar

8 kompresser (med alkohol)

8 injektionsflaskor med pulver

8 förfyllda injektionssprutor med 1 ml lösningsmedel

8 injektionsnålar av rostfritt stål

8 adaptrar

16 kompresser (med alkohol)

24 injektionsflaskor med pulver

24 förfyllda injektionssprutor med 1 ml lösningsmedel

24 injektionsnålar av rostfritt stål

24 adaptrar

48 kompresser (med alkohol)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Efter beredning rekommenderas omedelbar användning (upp till maximalt 6 timmar).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/126/003 4 flaskor
EU/1/99/126/004 8 flaskor
EU/1/99/126/005 24 flaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Enbrel 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

TEXT PÅ INJEKTIONSFLASKA – EU/1/99/126/003-005

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Enbrel 25 mg pulver till injektionsvätska, lösning
etanercept
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
TEXT PÅ INJEKTIONSSPRUTA – EU/1/99/126/003-005

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Lösningssmedel till Enbrel
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml vatten för injektionsvätskor

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

TEXT PÅ BAKSIDAN AV DOSBRICKAN – EU/1/99/126/003-005

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enbrel 25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
etanercept

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

TEXT PÅ YTTERFÖRPACKNING – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg förfylld spruta)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta av Enbrel innehåller 25 mg etanercept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

De övriga innehållsämnen är: Sackaros, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfostatdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

4 förfyllda injektionssprutor med lösning
4 kompresser (med alkohol)

8 förfyllda injektionssprutor med lösning
8 kompresser (med alkohol)

12 förfyllda injektionssprutor med lösning
12 kompresser (med alkohol)

24 förfyllda injektionssprutor med lösning
24 kompresser (med alkohol)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

Råd vid injicering:

Injicera lösningen när den är rumstempererad (15 till 30 minuter efter att produkten har tagits ut ur kylskåpet).

Injicera långsamt mot huden i en vinkel på 45° till 90°.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/126/013 4 förfyllda injektionssprutor med lösning
EU/1/99/126/014 8 förfyllda injektionssprutor med lösning
EU/1/99/126/015 24 förfyllda injektionssprutor med lösning
EU/1/99/126/026 12 förfyllda injektionssprutor med lösning

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Enbrel 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

TEXT PÅ FÖRFYLLED SPRUTA – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg förfylld spruta)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Enbrel 25 mg injektionsvätska
etanercept
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

25 mg/0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**TEXT PÅ YTTERFÖRPACKNING – EU/1/99/126/016-018 (50 mg förfylld spruta)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Enbrel 50 mg, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta av Enbrel innehåller 50 mg etanercept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen är: Sackaros, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfostatdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2 förfyllda injektionssprutor med lösning
2 kompresser (med alkohol)

4 förfyllda injektionssprutor med lösning
4 kompresser (med alkohol)

12 förfyllda injektionssprutor med lösning
12 kompresser (med alkohol)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

Råd vid injicering:

Injicera lösningen när den är rumstempererad (15 till 30 minuter efter att produkten har tagits ut ur kylskåpet).

Injicera långsamt mot huden i en vinkel på 45° till 90°.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/126/016 2 förfyllda injektionssprutor med lösning
EU/1/99/126/017 4 förfyllda injektionssprutor med lösning
EU/1/99/126/018 12 förfyllda injektionssprutor med lösning

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Enbrel 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

TEXT PÅ FÖRFYLLED SPRUTA – EU/1/99/126/016-018 (50 mg förfylld spruta)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Enbrel 50 mg injektionsvätska
etanercept
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mg/1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

TEXT PÅ YTTERFÖRPACKNING – EU/1/99/126/019-021 (50 mg förfylld injektionspenna)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enbrel 50 mg, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld injektionspenna av Enbrel innehåller 50 mg etanercept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

De övriga innehållsämnen är: Sackaros, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfostatdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (MYCLIC)

2 MYCLIC förfyllda injektionspennor
2 kompresser (med alkohol)

4 MYCLIC förfyllda injektionspennor
4 kompresser (med alkohol)

12 MYCLIC förfyllda injektionspennor
12 kompresser (med alkohol)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

Råd vid injicering:
Injicera lösningen när den är rumstempererad (15 till 30 minuter efter att produkten har tagits ut ur kylskåpet).

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/126/019 2 förfyllda injektionspennor
EU/1/99/126/020 4 förfyllda injektionspennor
EU/1/99/126/021 12 förfyllda injektionspennor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Enbrel 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

TEXT PÅ FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA – EU/1/99/126/019-021 (50 mg förfylld injektionspenna)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
etanercept
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mg/1 ml

6. ÖVRIGT

MYCLIC

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

TEXT PÅ YTTERFÖRPACKNINGEN – EU/1/99/126/022 (För användning till barn)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enbrel 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning för användning till barn
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska Enbrel innehåller 10 mg etanercept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

De övriga innehållsämnen är:

Pulver: Mannitol, sackaros och trometamol

Lösningsmedel: Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

4 injektionsflaskor med pulver

4 förfyllda injektionssprutor med 1 ml lösningsmedel

4 injektionsnålar av rostfritt stål

4 adaptrar

8 kompresser med alkohol

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Injektionsflaskan på 10 mg är avsedd för barn som ordinerats en dos på 10 mg eller mindre. Följ anvisningarna som ges av läkare.

Varje injektionsflaska skall användas för endast en dos av endast en patient och resten skall kasseras.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Efter beredning rekommenderas omedelbar användning (upp till maximalt 6 timmar).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/126/022

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Enbrel 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

TEXT PÅ INJEKTIONSFLASKA – EU/1/99/126/022 (För användning till barn)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Enbrel 10 mg pulver till injektionsvätska, lösning
etanercept
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
TEXT PÅ INJEKTIONSSPRUTA– EU/1/99/126/022 (För användning till barn)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Lösningsmedel till Enbrel
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml vatten för injektionsvätskor

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

TEXT PÅ BAKSIDAN AV DOSBRICKAN – EU/1/99/126/022 (För användning till barn)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enbrel 10 mg
etanercept

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

TEXT PÅ YTTERFÖRPACKNING – EU/1/99/126/023-025 (25 mg förfylld injektionspenna)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enbrel 25 mg, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A SUBSTANS(ER))

Varje förfylld injektionspenna av Enbrel innehåller 25 mg etanercept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

De övriga innehållsämnen är: Sackaros, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfostatdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (MYCLIC)

4 MYCLIC förfyllda injektionspennor
4 kompresser (med alkohol)

8 MYCLIC förfyllda injektionspennor
8 kompresser (med alkohol)

24 MYCLIC förfyllda injektionspennor
24 kompresser (med alkohol)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

Råd vid injicering:
Injicera lösningen när den är rumstempererad (15 till 30 minuter efter att produkten har tagits ut ur kylskåpet).

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/126/023 4 förfyllda injektionspennor
EU/1/99/126/024 8 förfyllda injektionspennor
EU/1/99/126/025 24 förfyllda injektionspennor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Enbrel 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

TEXT PÅ FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA – EU/1/99/126/023–025 (25 mg förfylld injektionspenna)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
etanercept
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

25 mg/0,5 ml

6. ÖVRIGT

MYCLIC

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG – EU/1/99/126/027-029 (25 mg kassett för dosdispenser)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kassett för dosdispenser med Enbrel innehåller 25 mg etanercept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen i Enbrel är:
Sackaros, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfostatdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser

4 engångskassetter för dosdispenser, endast för användning med SMARTCLIC injektionsenhet
8 kompresser (med alkohol)

8 engångskassetter för dosdispenser, endast för användning med SMARTCLIC injektionsenhet
16 kompresser (med alkohol)

24 engångskassetter för dosdispenser, endast för användning med SMARTCLIC injektionsenhet
48 kompresser (med alkohol)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För subkutan användning.

Råd vid injicering:
Injicera lösningen när den är rumstempererad (15 till 30 minuter efter att produkten har tagits ut ur kylskåpet).

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Förvara kassetterna för dosdispenser i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/126/027 4 kassetter för dosdispenser
EU/1/99/126/028 8 kassetter för dosdispenser
EU/1/99/126/029 24 kassetter för dosdispenser

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Enbrel 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR
MÄNSKLIGT ÖGA**

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG – EU/1/99/126/030-032 (50 mg kassett för dosdispenser)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser
etanercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kassett för dosdispenser med Enbrel innehåller 50 mg etanercept.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen i Enbrel är:
Sackaros, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfostatdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser

2 engångskassetter för dosdispenser, endast för användning med SMARTCLIC injektionsenhet
4 kompresser (med alkohol)

4 engångskassetter för dosdispenser, endast för användning med SMARTCLIC injektionsenhet
8 kompresser (med alkohol)

12 engångskassetter för dosdispenser, endast för användning med SMARTCLIC injektionsenhet
24 kompresser (med alkohol)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För subkutan användning.

Råd vid injicering:
Injicera lösningen när den är rumstempererad (15 till 30 minuter efter att produkten har tagits ut ur kylskåpet).

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

Se bipacksedeln för alternativa förvaringsdetaljer.

Förvara kassetterna för dosdispenser i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/126/030 2 kassetter för dosdispenser
EU/1/99/126/031 4 kassetter för dosdispenser
EU/1/99/126/032 12 kassetter för dosdispenser

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Enbrel 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR
MÄNSKLIGT ÖGA**

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ KASSETT FÖR DOSDISPENSER**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Enbrel 25 mg injektionsvätska
Enbrel 50 mg injektionsvätska
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml
1 ml

6. ÖVRIGT

Nålände

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Enbrel 25 mg pulver till injektionsvätska, lösning etanercept

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före och under behandling med Enbrel
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen eller till ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina eller ditt barns.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Enbrel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Enbrel
3. Hur du använder Enbrel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Enbrel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Enbrel är och vad det används för

Enbrel är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det binder till ett annat protein som orsakar inflammation och blockerar dess aktivitet. Denna blockering minskar inflammationen som är förknippad med sjukdomen.

Hos vuxna (18 år och äldre) kan Enbrel användas för måttlig eller svår **reumatoid artrit**, **psoriasisartrit**, svår **axial spondylartrit** inklusive **ankyloserande spondylit**, och måttlig eller svår **psoriasis** - för varje fall oftast när andra allmänt använda behandlingar inte har verkat tillräckligt bra eller är olämpliga för dig.

Enbrel används vanligtvis i kombination med metotrexat för behandling av reumatoid artrit, men det kan också användas som enda läkemedel om behandling med metotrexat är olämplig för dig. Vare sig Enbrel används som enda läkemedel eller i kombination med metotrexat, kan Enbrel bromsa skadorna på dina leder som orsakas av reumatoid artrit samt förbättra din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter som har flera leder angripna av psoriasisartrit kan Enbrel öka förmågan att utföra dagliga aktiviteter. För patienter med flera symmetriska värkande eller svullna leder (ex. händer, vristar och fötter), kan Enbrel fördröja nedbrytningen av ledytorna.

Enbrel används även för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barndomsreumatism (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt:
 - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder.

- Ledinflammation som är kopplad till hudsjukdomen psoriasis (psoriasisartrit) hos patienter från 12 års ålder.
- För patienter från 12 års ålder med muskel-, senfästes- och ledinflammation (entesitrelaterad artrit) när andra vanliga behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga.
- Svår psoriasis hos patienter från 6 års ålder som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

2. Vad du behöver veta innan du använder Enbrel

Använd inte Enbrel:

- om du eller ditt barn är allergisk mot etanercept eller mot något annat innehållsämne i Enbrel (anges i avsnitt 6). Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Enbrel och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har, eller löper risk att utveckla en allvarlig infektion i blodet som kallas blodförgiftning. Om du inte är säker, kontakta din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har en infektion av något slag. Om du är osäker, kontakta din eller ditt barns läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Enbrel.

- **Allergiska reaktioner:** Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Enbrel och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
- **Infektioner/operationer:** Om du eller ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation, kan din eller ditt barns läkare vilja övervaka behandlingen med Enbrel.
- **Infektioner/diabetes:** Berätta för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
- **Infektioner/uppföljning:** Tala om för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn nyligen varit på resa utanför Europa. Om du eller ditt barn skulle drabbas av symtom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart läkare. Läkaren kan vilja fortsätta att följa dig eller ditt barn med avseende på förekomsten av infektioner efter det att du eller ditt barn avslutat behandlingen med Enbrel.
- **Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Enbrel kommer din läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken på tuberkulos innan behandlingen med Enbrel påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av din sjukdomshistoria, en lungröntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på patientkortet. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du eller ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t ex ihållande hosta, viktnedgång, försämrat allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.
- **Hepatit B:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har eller någonsin har haft hepatit B. Din läkare ska ta prov för hepatit B innan du eller ditt barn påbörjar behandlingen med Enbrel. Behandling med Enbrel kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med Enbrel avbrytas.
- **Hepatit C:** Tala om för läkaren om du eller ditt barn har hepatit C. Din läkare kan vilja kontrollera behandlingen med Enbrel om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Sök omedelbart medicinsk hjälp om du eller ditt barn har symtom som

ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på en potentiellt livshotande störning i blodbilden, som kan kräva att behandlingen med Enbrel avbryts.

- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Din eller ditt barns läkare kommer att bestämma om Enbrel är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Berätta för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt, eftersom Enbrel måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för din läkare om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan du får Enbrel. Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom. Barn och vuxna som använder Enbrel kan ha en större risk att utveckla lymfom eller annan typ av cancer. Vissa barn och tonåringar som har fått Enbrel eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som Enbrel har utvecklat cancer, inklusive ovanliga typer som ibland ledde till döden. Vissa patienter som har fått Enbrel har utvecklat hudcancer. Tala om för läkaren om du eller ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller växt på huden.
- **Vattkoppor:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har varit utsatta för vattkoppsmitta under tiden för behandling med Enbrel. Din eller ditt barns läkare kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behöver ordinerats till dig eller ditt barn.
- **Alkoholmissbruk:** Enbrel ska inte användas för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för läkaren om du eller ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** Enbrel rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos, en sällsynt inflammationssjukdom. Tala med din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Din läkare avgör om du eller ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med Enbrel.

Barn och ungdomar

Vaccinationer: Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med Enbrel påbörjas. Vissa vacciner, t ex oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med Enbrel pågår. Kontrollera med din eller ditt barns läkare innan du eller ditt barn får någon vaccination.

Enbrel ska normalt inte användas till barn under 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder med psoriasis.

Andra läkemedel och Enbrel

Tala om för din eller ditt barns läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive anakinra, abatacept och sulfasalasin), även receptfria sådana. Använd inte Enbrel samtidigt med läkemedel som har anakinra eller abatacept som aktiv substans

Graviditet och amning

Enbrel ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Kontakta din läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Om du har fått Enbrel under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått Enbrel under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått Enbrel eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon

ökad risk för missbildningar när mamman fått Enbrel under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn.

Tala med din läkare om du vill amma under behandlingen med Enbrel. Det är viktigt att du berättar för barnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att Enbrel har använts under graviditeten och amning innan barnet får något vaccin.

Körförmåga och användning av maskiner

Användning av Enbrel förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du använder Enbrel

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din eller ditt barns läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av Enbrel är för stark eller för svag vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

Dosering för vuxna patienter (från 18 års ålder)

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Rekommenderad dos är 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka i form av en injektion under huden. Din läkare kan bestämma en annan frekvens för dina injektioner.

Plackpsoriasis

Rekommenderad dos är 25 mg givet 2 gånger per vecka eller 50 mg givet en gång per vecka.

Alternativt kan 50 mg ges 2 gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

Din läkare kommer att bestämma hur länge du ska ta Enbrel och om återupptagen behandling behövs med utgångspunkt från behandlingsresultatet. Om Enbrel inte haft någon effekt på ditt tillstånd efter 12 veckor, kan din läkare be dig att avsluta behandlingen.

Användning för barn och ungdomar

Den lämpliga dosen och hur ofta den ska ges till ditt barn eller ungdom beror på kroppsvikt och sjukdom. Läkaren kommer att ge dig noggranna instruktioner för beredning och uppmätning av den rätta dosen.

För patienter från 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller för patienter från 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, är den vanliga dosen 0,4 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 25 mg per dos) som ges två gånger per vecka, eller 0,8 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) som ges en gång per vecka.

För patienter från 6 års ålder med psoriasis är den vanliga dosen 0,8 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) givet en gång per vecka. Om Enbrel inte visar någon effekt efter 12 veckor kan läkaren be dig avbryta behandlingen med detta läkemedel.

Metod och väg för tillförsel

Enbrel injiceras under huden (subkutan injektion).

Enbrel kan tas tillsammans med eller utan mat eller dryck.

Pulvret måste lösas upp före användning. **Detaljerade instruktioner om hur Enbrel ska beredas och injiceras finns i avsnitt 7, "Bruksanvisning"**. Blanda inte Enbrel-lösningen med något annat läkemedel.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar Enbrel ska tas.

Om du har tagit för stor mängd av Enbrel

Om du eller ditt barn har injicerat mer Enbrel än din läkare har föreskrivit (antingen genom att ha injicerat för mycket vid ett tillfälle eller att ha tagit Enbrel för ofta) bör du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal. Ta alltid med den märkta ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

Om du har glömt att ta Enbrel

Om du glömmet en dos, ska du injicera den så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos ska tas dagen efter, då ska du hoppa över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som nästa injektion ska tas, ska du inte ta dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för dosen du glömde.

Om du slutar att använda Enbrel

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du eller ditt barn har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Om något av nedanstående symtom uppstår, injicera då inte mer Enbrel utan kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare alternativt akutmottagningen på närmaste sjukhus.

- Svårigheter att svälja eller att andas
- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan värmekänsla
- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar)

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av Enbrel och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

Allvarliga biverkningar

Om du eller ditt barn får något av följande symtom ska sjukvård omedelbart uppsökas.

- Symtom på en **allvarlig infektion**, såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, frossa, svaghetskänsla eller en varm, röd och spänd yta i huden eller vid en led.
- Symtom på någon **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blekhet.

- Symtom på någon **neurologisk sjukdom**, såsom känslolöshet och en stickande känsla, synförändringar eller muskelsvaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt** eller **försämrad hjärtsvikt**, såsom trötthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälld nacke och buk, svårt att andas på natten, hosta eller blåaktig färg på naglar eller läppar.
- Symtom på **cancersjukdom**: Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisering. Dessa symtom kan vara viktminskning, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (då antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förnimmelser eller syn.
- Symtom på **inflammatorisk allmänsjukdom** (lupus) eller lupusliknande syndrom som viktförändring, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelsmärta, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärlen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda.

Detta är sällsynta eller mindre vanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång). Om något av ovanstående symtom uppstår, kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare eller akutmottagningen på närmaste sjukhus.

Kända biverkningar av Enbrel är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
Infektioner (inklusive förkylning, bihåleinflammation, bronkit, urinvägsinfektion, hudinfektioner), reaktioner på injektionsstället (såsom blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta, svullnad) (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden, vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts nyligen) och huvudvärk.
- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
Allergiska reaktioner, feber, utslag, klåda, antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikroppsbildning).
- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
Allvarliga infektioner (inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen), förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar), lågt antal blodplättar, hudcancer (exklusive melanom), lokal svullnad av huden (angioödem), nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar), ögoninflammation, psoriasis (nydebuterad eller försämrad), inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ, förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat, är frekvensen av förhöjda levervärden "vanliga"), kramp och smärta i magen, diarré, viktminskning eller blod i avföringen (tecken på tarmsjukdom).
- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):
Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pipande andning), lymfom (en typ av blodcancer), leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen), melanom (en typ av hudcancer), en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar, påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de av multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg), tuberkulos, nydebuterad hjärtsvikt, krampanfall, lupus eller lupusliknande symtom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet), hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och flagnings av huden, lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vitgråa linjer på slemhinnor), inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit, hos patienter som även får metotrexat är frekvensen "mindre vanliga"), immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos), inflammation eller fibros i lungorna (hos patienter som även får metotrexat är frekvensen för inflammation eller fibros i lungorna "mindre vanliga").

- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare): Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar (aplastisk anemi).
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data): Merkelcellcancer (en typ av hudcancer). Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden, överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiveringssyndrom), reaktivering av hepatit B (en leverinfektion), skada på de små filtren i njurarna vilket leder till försämrad njurfunktion (glomerulonefrit, även kallat njurinflammation), försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag).

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningar och biverkningsfrekvens hos barn och ungdomar är desamma som hos vuxna, se beskrivningen ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Enbrel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.

Innan Enbrel injektionslösning görs i ordning, kan Enbrel förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till maximalt 25 °C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Enbrel ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som Enbrel tas ut ur kylskåpet och datumet när Enbrel ska kasseras (inte längre än 4 veckor efter uttag från kylskåpet).

När injektionslösningen med Enbrel har gjorts i ordning rekommenderas omedelbar användning. Lösningen kan dock användas i upp till 6 timmar när den förvaras vid högst 25 °C.

Använd inte detta läkemedel om lösningen inte är klar eller innehåller partiklar. Lösningen ska vara klar, färglös till blekt gul eller ljusbrun, utan klumpar, flagor eller partiklar.

Enbrel-lösning som inte har använts inom 6 timmar bör kastas på ett ansvarsfullt sätt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen i Enbrel är etanercept. Varje flaska av Enbrel 25 mg innehåller 25 mg etanercept.

Övriga innehållsämnen är:

Pulver: Mannitol (E 421), sackaros och trometamol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Enbrel 25 mg levereras som ett vitt pulver för beredning av injektionslösning (pulver till injektionsvätska). Varje förpackning innehåller fyra injektionsflaskor med engångsdoser och åtta kompresser med alkohol för användning före injektionen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

•

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε (CYPRUS BRANCH).
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

7. Bruksanvisning

Detta avsnitt är indelat i följande underrubriker.

- a. **Inledning**
- b. **Förberedelser inför en injektion**
- c. **Att göra i ordning den dos av Enbrel som ska injiceras**
- d. **Tillsats av vatten för injektion**
- e. **Att dra upp Enbrel-lösningen ur flaskan**
- f. **Att välja ett ställe att injicera på**
- g. **Att förbereda ett ställe för injektion och att injicera Enbrel-lösningen**
- h. **Destruktion av materialet**

a. Inledning

Följande anvisningar beskriver hur man bereder och injicerar Enbrel injektionslösning. Läs dessa anvisningar noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller dennes medhjälpare kommer att lära dig teknik för att injicera dig själv eller hur du ger en injektion till ett barn. Försök inte injicera innan du är säker på att du kan bereda och injicera injektionslösningen.

Injektionslösningen ska inte blandas med något annat läkemedel.

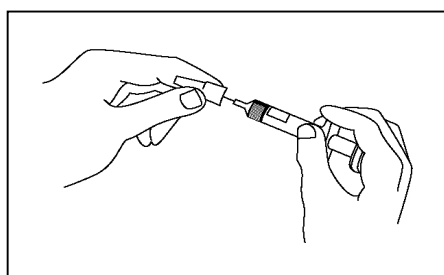
b. Förberedelser inför en injektion

- Tvätta händerna ordentligt.
- Se till så att så att du har en ren, väl upplyst, plan arbetsyta.
- Ta ut Enbrel-ampullen ur kylskåpet och placera den på en plan yta.
- Du kommer också att behöva följande föremål:
En steril spruta och nål(ar) i storleken 25 gauge x 16 mm eller liknande
En flaska eller ampull med vatten för injektion
2 kompresser med alkohol
- Se efter vilka utgångsdatum som finns angivna på flaskans och sprutans etiketter. De ska inte användas efter den angivna månaden och året.

c. Att göra i ordning den dos av Enbrel som ska injiceras

- Tag loss plastlocket från Enbrel-flaskan. Tag **INTE** bort den grå proppen eller aluminiumringen kring toppen på flaskan.
- Använd en ny kompress med alkohol för att göra ren den grå proppen på Enbrel-flaskan. När proppen har gjorts ren får den inte beröras med fingrarna.
- Kontrollera att det finns en nål på din spruta, om du inte är säker på hur du ska sätta fast nålen bör du fråga din läkare eller sjuksköterska.
- Tag bort nålskyddet genom att dra det rakt ut från sprutan. Var noggrann med att inte beröra nålen eller låta nålen komma i kontakt med någon yta (se bild 1). Var försiktig så att du inte böjer eller vrider nålskyddet när du tar bort det, eftersom detta kan skada nålen.
-

Bild 1



- Kontrollera att din spruta innehåller 1 ml vatten för injektion.
- Om du inte är säker på hur du ska fylla sprutan bör du fråga din läkare eller sjuksköterska.
- Försäkra dig om att din spruta inte innehåller några luftbubblor.
- Ha Enbrel-flaskan stående upprätt på en plan yta, såsom ett bord, stick nålen rakt ner i mittringen i den grå proppen på flaskan (se bild 2). Om nålen ligger korrekt, så känner man lite motstånd och sedan ett "klick" när nålen går igenom mittringen på gummiproppen. Se efter att nålspetsen finns i den öppna delen av gummiproppen i flaskans hals (se bild 3). Om nålen inte ligger korrekt, så känner man konstant motstånd när den går igenom gummiproppen och inget "klick". Stick inte in nålen i vinkel, detta kan orsaka att nålen böjer sig och/eller förhindra att spädningsvätska tillsätts till flaskan på ett riktigt sätt (se bild 4).

Bild 2

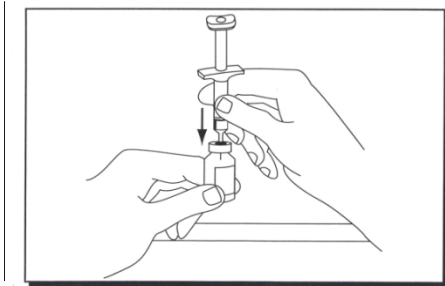


Bild 3

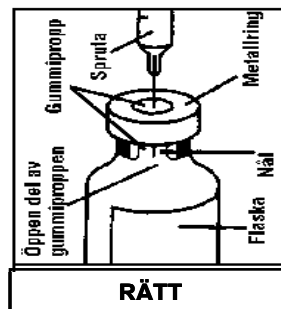
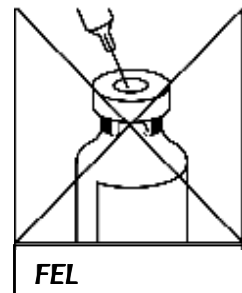


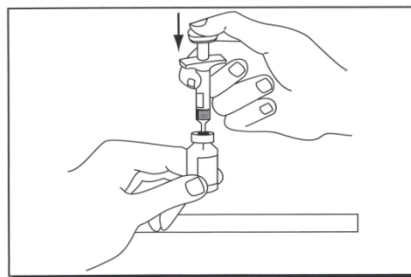
Bild 4



d. Tillsats av vatten för injektion

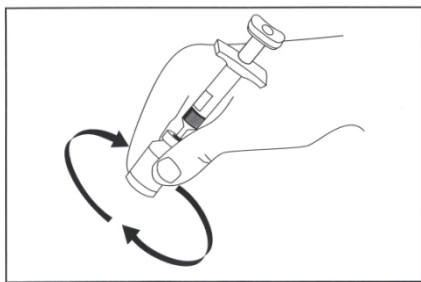
- Tryck **VÄLDIGT LÅNGSAMT** in kolven tills allt vatten för injektion överförs till flaskan. Långsam rörelse minskar tendensen till skumbildning (se bild 5).

Bild 5



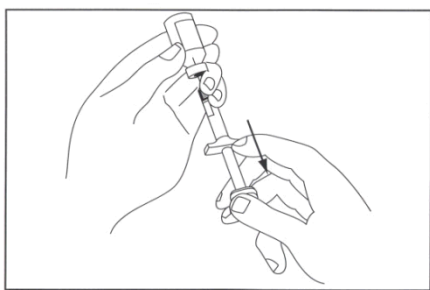
- Låt sprutan sitta kvar. Rör försiktigt flaskan i cirklar, så att pulvret löser sig (se bild 6). Flaskan ska **INTE** skakas. Vänta tills allt pulver har löst sig (normalt mindre än 10 minuter). Lösningen ska vara klar och färglös till blekt gul eller ljusbrun, utan klumpar, flingor eller partiklar. En viss förekomst av vitt skum i flaskan är normalt. Använd **INTE** Enbrel om pulvret i flaskan inte har löst sig inom 10 minuter. Börja om på nytt med en ny Enbrel flaska, vatten för injektion, spruta, nål och kompressor.

Bild 6



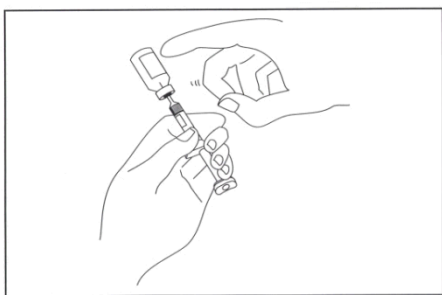
-
- e. **Att dra upp Enbrel-lösningen ur flaskan**
- Med nålen kvar i flaskan, håll injektionsflaskan upp och ned. Dra försiktigt ut kolven, så att vätskan sugts in i sprutan (se bild 7). När vätskenivån sjunker i flaskan kan det vara nödvändigt att dra ut nålen en bit så att nålspetsen ligger under vätskeytan. Till vuxna patienter, dras hela volymen upp. Till barn, dras endast den mängd vätska upp som ditt barns läkare har anvisat.

Bild 7



- Utan att dra ut nålen ur flaskan, kontrollera om några luftbubblor finns i sprutan. Knacka försiktigt på sprutan så att eventuella luftbubblor stiger upp till sprutans överdel, nära nålen (se bild 8). Tryck sakta in kolven så att bubblorna går från sprutan upp i flaskan. Om vätska samtidigt trycks tillbaka i flaskan, dra försiktigt ut kolven igen så att vätskan sugts tillbaka in i sprutan.

Bild 8



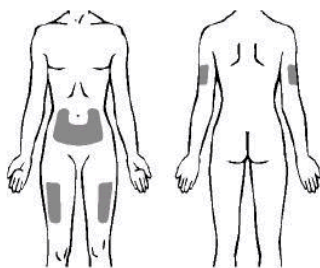
- Dra ut nålen helt och hållet ur injektionsflaskan. Rör inte nålspetsen och låt den inte komma i kontakt med någon yta.

(Obs: När dessa steg är klara kan en liten mängd vätska finnas kvar i flaskan. Detta är helt normalt.)

f. Att välja ett ställe att injicera på

- De tre injektionsställena som rekommenderas är: 1) mitt på framsidan av låren, 2) buken, förutom ett 5 cm stort område precis runt naveln, och 3) den yttre delen av överarmen (se bild 9). Om du injicerar dig själv bör du inte använda yttre delen av överarmen.

Bild 9



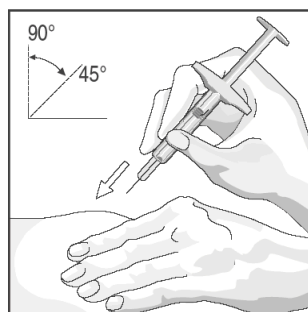
- Använd ett nytt injektionsställe för varje ny injektion. Varje ny injektion bör ges minst 3 cm från något föregående injektionsställe. Injicera inte på sådana ställen där huden är öm, har blåmärken, är röd eller hård. Undvik ställen med ärr eller bristningar. (Det kan vara praktiskt att föra bok över vilka injektionsställen som har använts.)
- Om du eller ditt barn har psoriasis, försök undvika att injicera i hudfläckar som är förhöjda, tjocka, röda eller fjälliga ("hudlesioner av psoriasisstyp").

g. Att förbereda ett ställe för injektion och att injicera Enbrel-lösningen

Rengör huden där Enbrel ska injiceras med en alkoholfuktad kompress. Använd cirkelformade rörelser. Vidrör **INTE** den rengjorda huden innan injektionen är given.

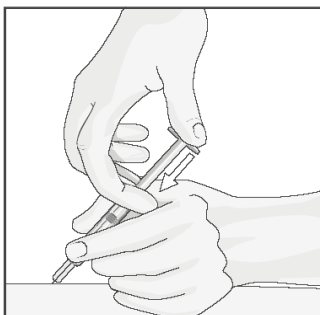
- När den rengjorda huden har torkat, nyp tag om huden och håll ett stadigt grepp med ena handen. Håll sprutan som en penna med den andra handen (se bild 13).
- Tryck med en snabb kort rörelse in nålen hela vägen genom huden i en vinkel mellan 45° och 90° (se bild 10). Med tiden kommer du att hitta den vinkel som känns bäst för dig eller ditt barn. Var försiktig så du inte trycker in nålen för långsamt, eller med för stor kraft.

Bild 10



- Släpp huden som du håller i när nålen är helt och hållet intryckt i huden. Håll med din lediga hand i sprutans nedre del för att hålla den stadig. Tryck sedan in kolven så att vätskan injiceras i en **långsam**, jämn fart (se bild 11).

Bild 11



- När sprutan är tom dras nålen ut ur huden. Se till att den dras ut med samma vinkel som den stacks in.
- Håll en bomullstuss emot injektionsstället under 10 sekunder. En liten blödning kan ske. Gnid **INTE** injektionsstället. Inget förband behöver läggas.

h. Destruktion av materialet

- Sprutan och nålen får **ALDRIG** användas fler gånger. Sätt **aldrig** på nålskyddet igen. Följ anvisningarna från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för kassering av nålen och sprutan.

Om du har några frågor kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal som har kunskap om Enbrel.

Bipacksedel: Information till användaren

Enbrel 25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning etanercept

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före och under behandling med Enbrel.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen eller till ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Enbrel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Enbrel
3. Hur du använder Enbrel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Enbrel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Enbrel är och vad det används för

Enbrel är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det binder till ett annat protein som orsakar inflammation och blockerar dess aktivitet. Denna blockering minskar inflammationen som är förknippad med sjukdomen.

Hos vuxna (18 år och äldre) kan Enbrel användas för måttlig eller svår **reumatoid artrit**, **psoriasisartrit**, svår **axial spondylartrit** inklusive **ankyloserande spondylit**, och måttlig eller svår **psoriasis** - för varje fall oftast när andra allmänt använda behandlingar inte har verkat tillräckligt bra eller är olämpliga för dig.

Enbrel används vanligtvis i kombination med metotrexat för behandling av reumatoid artrit, men det kan också användas som enda läkemedel om behandling med metotrexat är olämplig för dig. Vare sig Enbrel används som enda läkemedel eller i kombination med metotrexat, kan Enbrel bromsa skadorna på dina leder som orsakas av reumatoid artrit samt förbättra din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter som har flera leder angripna av psoriasisartrit kan Enbrel öka förmågan att utföra dagliga aktiviteter. För patienter med flera symmetriska värkande eller svullna leder (ex. händer, vristar och fötter), kan Enbrel fördröja nedbrytningen av ledytorna.

Enbrel används även för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barndomsreumatism (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt:
 - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder.

- Ledinflammation som är kopplad till hudsjukdomen psoriasis (psoriasisartrit) hos patienter från 12 års ålder.
- För patienter från 12 års ålder med muskel-, senfästes- och ledinflammation (entesitrelaterad artrit) när andra vanliga behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga.
- Svår psoriasis hos patienter från 6 års ålder som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

2. Vad du behöver veta innan du använder Enbrel

Använd inte Enbrel:

- om du eller ditt barn är allergisk mot etanercept eller mot något annat innehållsämne i Enbrel (anges i avsnitt 6). Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Enbrel och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har, eller löper risk att utveckla en allvarlig infektion i blodet som kallas blodförgiftning. Om du inte är säker, kontakta din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har en infektion av något slag. Om du är osäker, kontakta då din eller ditt barns läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Enbrel.

- **Allergiska reaktioner:** Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Enbrel och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
- **Latex:** Gumminålskyddet är gjort av latex (torrt naturgummi). Kontakta din läkare innan du använder Enbrel om nålskyddet kommer att hanteras av, eller Enbrel ges till, någon med känd eller möjlig överkänslighet (allergi) mot latex.
- **Infektioner/operationer:** Om du eller ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation, kan din eller ditt barns läkare vilja övervaka behandlingen med Enbrel.
- **Infektioner/diabetes:** Berätta för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
- **Infektioner/uppföljning:** Tala om för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn nyligen varit på resa utanför Europa. Om du eller ditt barn skulle drabbas av symtom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart läkare. Läkaren kan vilja fortsätta att följa dig eller ditt barn med avseende på förekomsten av infektioner efter det att du eller ditt barn avslutat behandlingen med Enbrel.
- **Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Enbrel kommer din läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken på tuberkulos innan behandlingen med Enbrel påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av din sjukdomshistoria, en lungröntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på patientkortet. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du eller ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t ex ihållande hosta, viktnedgång, försämrat allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.
- **Hepatit B:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har eller någonsin har haft

hepatit B. Din läkare ska ta prov för hepatit B innan du eller ditt barn påbörjar behandlingen med Enbrel. Behandling med Enbrel kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med Enbrel avbrytas.

- **Hepatit C:** Tala om för läkaren om du eller ditt barn har hepatit C. Din läkare kan vilja kontrollera behandlingen med Enbrel om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Sök omedelbart medicinsk hjälp om du eller ditt barn har symtom som ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på en potentiellt livshotande störning i blodbilden, som kan kräva att behandlingen med Enbrel avbryts.
- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Din eller ditt barns läkare kommer att bestämma om Enbrel är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Berätta för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt, eftersom Enbrel måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för din läkare om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan du får Enbrel. Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom. Barn och vuxna som använder Enbrel kan ha en större risk att utveckla lymfom eller annan typ av cancer. Vissa barn och tonåringar som har fått Enbrel eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som Enbrel har utvecklat cancer, inklusive ovanliga typer som ibland ledde till döden. Vissa patienter som har fått Enbrel har utvecklat hudcancer. Tala om för läkaren om du eller ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller växt på huden.
- **Vattkoppor:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har varit utsatta för vattkoppsmitta under tiden för behandling med Enbrel. Din eller ditt barns läkare kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behöver ordinerats till dig eller ditt barn.
- **Alkoholmissbruk:** Enbrel ska inte användas för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för läkaren om du eller ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** Enbrel rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos, en sällsynt inflammationssjukdom. Tala med din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Din läkare avgör om du eller ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med Enbrel.

Barn och ungdomar

Vaccinationer: Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med Enbrel påbörjas. Vissa vacciner, t ex oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med Enbrel pågår. Kontrollera med din eller ditt barns läkare innan du eller ditt barn får någon vaccination.

•

Enbrel ska normalt inte användas till barn under 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder med psoriasis.

Andra läkemedel och Enbrel

Tala om för din eller ditt barns läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive anakinra, abatacept och sulfasalasin), även receptfria

sådana. Använd inte Enbrel samtidigt med läkemedel som har anakinra eller abatacept som aktiv substans

Graviditet och amning

Enbrel ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Kontakta din läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Om du har fått Enbrel under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått Enbrel under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått Enbrel eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon ökad risk för missbildningar när mamman fått Enbrel under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn

Tala med din läkare om du vill amma under behandlingen med Enbrel. Det är viktigt att du berättar för barnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att Enbrel har använts under graviditeten och amning innan barnet får något vaccin.

Körförmåga och användning av maskiner

Användning av Enbrel förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du använder Enbrel

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din eller ditt barns läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av Enbrel är för stark eller för svag vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

Dosering för vuxna patienter (från 18 års ålder)

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Rekommenderad dos är 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka i form av en injektion under huden. Din läkare kan bestämma en annan frekvens för dina injektioner.

Plackpsoriasis

Rekommenderad dos är 25 mg givet 2 gånger per vecka eller 50 mg givet en gång per vecka.

Alternativt kan 50 mg ges 2 gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

Din läkare kommer att bestämma hur länge du ska ta Enbrel och om återupptagen behandling behövs med utgångspunkt från behandlingsresultatet. Om Enbrel inte haft någon effekt på ditt tillstånd efter 12 veckor, kan din läkare be dig avsluta behandlingen.

Användning för barn och ungdomar

Den lämpliga dosen och hur ofta den ska ges till ditt barn eller ungdom beror på kroppsvikt och sjukdom. Läkaren kommer att ge dig noggranna instruktioner för beredning och uppmätning av den rätta dosen.

För patienter från 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller för patienter från 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, är den vanliga dosen 0,4 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 25 mg per dos) som ges två gånger per vecka, eller 0,8 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) som ges en gång per vecka.

För patienter från 6 års ålder med psoriasis är den vanliga dosen 0,8 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) givet en gång per vecka. Om Enbrel inte visar någon effekt efter 12 veckor kan läkaren be dig avbryta behandlingen med detta läkemedel.

Metod och väg för tillförsel

Enbrel injiceras under huden (subkutan injektion).

Enbrel kan tas tillsammans med eller utan mat eller dryck.

Pulvret måste lösas upp före användning. **Detaljerade instruktioner om hur Enbrel ska beredas och injiceras finns i avsnitt 7, "Bruksanvisning"**. Blanda inte Enbrel-lösningen med något annat läkemedel.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar Enbrel ska tas.

Om du har tagit för stor mängd av Enbrel

Om du eller ditt barn har injicerat mer Enbrel än din eller ditt barns läkare har föreskrivit (antingen genom att ha injicerat för mycket vid ett tillfälle eller att ha tagit Enbrel för ofta) bör du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal. Ta alltid med den märkta ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

Om du har glömt att ta Enbrel

Om du glömmet en dos, ska du ta injektionen så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos ska tas dagen efter, då ska du hoppa över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som nästa injektion ska tas, ska du inte ta dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för dosen du glömde.

Om du slutar att använda Enbrel

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du eller ditt barn har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Om något av nedanstående symtom uppstår, injicera då inte mer Enbrel utan kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare alternativt akutmottagningen på närmaste sjukhus.

- Svårigheter att svälja eller att andas
- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan värmekänsla

- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar)

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av Enbrel och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

Allvarliga biverkningar

Om du eller ditt barn observerar något av följande symtom ska sjukvård omedelbart uppsökas.

- Symtom på en **allvarlig infektion**, såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, frossa, svaghetskänsla eller en varm, röd och spänd yta i huden eller vid en led.
- Symtom på någon **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blekhet.
- Symtom på någon **neurologisk sjukdom**, såsom känslolöshet och en stickande känsla, synförändringar eller muskelsvaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt** eller **försämrad hjärtsvikt**, såsom trötthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälld nacke och buk, svårt att andas på natten, hosta eller blåaktig färg på naglar eller läppar.
- Symtom på **cancersjukdom**: Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisering. Dessa symtom kan vara viktminskning, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (då antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förnimmelser eller syn.
- Symtom på **inflammatorisk allmänsjukdom** (lupus) eller lupusliknande syndrom som viktförändring, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelsmärta, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärlen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda.

Detta är sällsynta eller mindre vanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång). Om något av ovanstående symtom uppstår, kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare eller akutmottagningen på närmaste sjukhus.

Kända biverkningar av Enbrel är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
Infektioner (inklusive förkylning, bihåleinflammation, bronkit, urinvägsinfektion, hudinfektioner), reaktioner på injektionsstället (såsom blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta, svullnad) (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden, vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts nyligen) och huvudvärk.
- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
Allergiska reaktioner, feber, utslag, klåda, antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikroppsbildning).
- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
Allvarliga infektioner, inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen), förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar), lågt antal blodplättar, hudcancer (exklusive melanom), lokal svullnad av huden (angioödem), nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar), ögoninflammation, psoriasis (nydebuterad eller försämrad), inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ, förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat, är frekvensen av förhöjda levervärden ”vanliga”), kramp och smärta i magen, diarré, viktminskning eller blod i avföringen (tecken på tarmsjukdom).
- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pipande andning), lymfom (en typ av blodcancer), leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen), melanom (en typ av hudcancer), en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar, påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de av multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg), tuberkulos, nydebuterad hjärtsvikt, krampanfall, lupus eller lupusliknande symtom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet), hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och flagning av huden, lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vit-gråa linjer på slemhinnor), inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit, hos patienter som även får metotrexat är frekvensen ”mindre vanliga”), immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos), inflammation eller fibros i lungorna (hos patienter som även får metotrexat är frekvensen för inflammation eller fibros i lungorna ”mindre vanliga”).

- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare): Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar (aplastisk anemi)
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data): Merkelcellcancer (en typ av hudcancer). Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden. Överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiveringssyndrom), reaktivering av hepatit B (en leverinfektion), skada på de små filtren i njurarna vilket leder till försämrad njurfunktion (glomerulonefrit, även kallat njurinflammation), försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag).

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningar och biverkningsfrekvens hos barn och ungdomar är desamma som hos vuxna, se beskrivningen ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Enbrel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Innan Enbrel injektionslösning görs i ordning, kan Enbrel förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till maximalt 25 °C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Enbrel ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som Enbrel tas ut ur kylskåpet och datumet när Enbrel ska kasseras (inte längre än 4 veckor efter uttag från kylskåpet).

När injektionslösningen med Enbrel har gjorts i ordning rekommenderas omedelbar användning. Lösningen kan dock användas i upp till 6 timmar när den förvaras vid högst 25 °C.

Använd inte detta läkemedel om lösningen inte är klar eller innehåller partiklar. Lösningen ska vara klar, färglös till blekt gul eller ljusbrun, utan klumpar, flagor eller partiklar.
Enbrel-lösning som inte har använts inom 6 timmar bör kastas på ett ansvarsfullt sätt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen i Enbrel är etanercept. Varje flaska av Enbrel 25 mg innehåller 25 mg etanercept.

Övriga innehållsämnen är:

Pulver: Mannitol (E 421), sackaros och trometamol.

Lösningsmedel: Vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Enbrel 25 mg levereras som ett vitt pulver plus lösningsmedel för beredning av en injektionslösning (pulver till injektionsvätska). Varje förpackning innehåller 4, 8 eller 24 injektionsflaskor med engångsdoser, 4, 8 eller 24 förfyllda sprutor med vatten för injektionsvätska, 4, 8 eller 24 nålar, 4, 8 eller 24 adaptrar och 8, 16 eller 48 kompresser med alkohol för användning före injektionen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amunds
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

•

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

7. Bruksanvisning

Detta avsnitt är indelat i följande underrubriker.

- a. **Inledning**
- b. **Förberedelser inför en injektion**
- c. **Att göra i ordning den dos av Enbrel som ska injiceras**
- d. **Tillsats av spädningsvätska**
- e. **Att dra upp Enbrel-lösningen ur flaskan**
- f. **Placera nålen på sprutan**
- g. **Att välja ett ställe att injicera på**
- h. **Att förbereda ett ställe för injektion och att injicera Enbrel-lösningen**
- i. **Destruktion av materialet**

a. Inledning

Följande anvisningar beskriver hur du bereder och injicerar Enbrel injektionslösning. Läs dessa anvisningar noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller dennes medhjälpare kommer att lära dig teknik för att injicera dig själv eller hur du ger en injektion till ett barn. Försök inte injicera innan du är säker på att du kan bereda och injicera injektionslösningen .

Injektionslösningen ska inte blandas med något annat läkemedel.

b. Förberedelser inför en injektion

- Tvätta händerna ordentligt.
- Se till så att du har en ren, väl upplyst, plan arbetsyta.
- Dosbrickan ska innehålla följande artiklar: (Om något saknas, använd inte brickan och kontakta apoteket.) Använd endast de artiklar som finns på listan. Använd **INTE** någon annan spruta.
1 Enbrel-flaska
1 Förfylld spruta med klar, färglös vätska (vatten för injektionsvätskor)
1 Nål
1 Adapter
2 Kompresser med alkohol
- Se efter vilka utgångsdatum som finns angivna på flaskans och sprutans etiketter. De ska inte användas efter den angivna månaden och året.

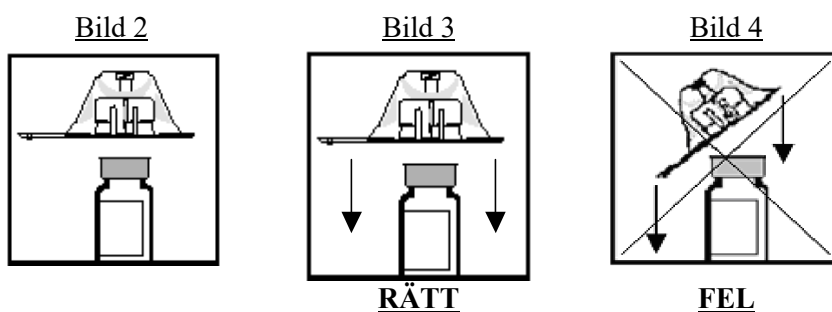
c. Att göra i ordning den dos av Enbrel som ska injiceras

- Töm brickan.
- Tag loss plastlocket från Enbrel-flaskan (se bild 1.) Tag **INTE** bort den grå proppen eller aluminiumringen kring toppen på flaskan.

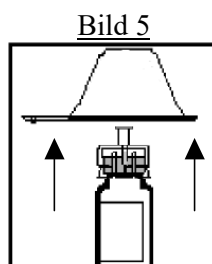
Bild 1



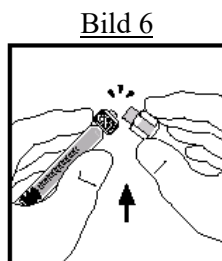
- Använd en ny kompress med alkohol för att göra ren den grå proppen på Enbrel-flaskan. När proppen har gjorts ren får den inte beröras med fingrarna eller komma i kontakt med någon yta.
- Ställ flaskan på en ren plan yta
- Ta bort skyddspapperet från baksidan av adapterförpackningen
- Placera adaptern på toppen av Enbrel-flaskan så att adapters spets är centrerad på toppen av proppen (se bild 2) medan den fortfarande är inpackad i skyddsplasten.
- Håll flaskan stadigt med en hand placerad på den plana ytan. Tryck adapterförpackningen bestämt, **rakt nedåt** med den andra handen, tills du känner att adapters spets har trängt igenom proppen på flaskan, och **känner och hör att adapters lock är på plats** (se bild 3). Tryck **INTE** ner adaptern i vinkel med flaskan (se bild 4). Det är viktigt att spetsen på adaptern har penetrerat proppen fullständigt.



- Håll flaskan i en hand och ta bort skyddsplasten från adaptern (se bild 5).

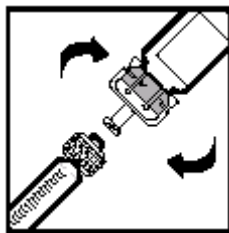


- Tag bort gummioproppen på sprutspetsen genom att bryta den vita proppen längs perforeringen . Det gör du genom att hålla runt den vita proppen medans du vickar änden på den med den andra handen och böjer den upp och ner tills den bryts (se bild 6). **Ta inte bort den vita ringen som sitter kvar på sprutan.**



- Använd inte sprutan om perforeringen redan är bruten utan börja då om på nytt med en ny dosbricka.
- Håll i glasdelen på sprutan (håll inte i den vita ringen) i den ena handen och adaptern (inte flaskan) i den andra, fäst sprutan på adaptern genom att sticka in spetsen i öppningen och vrida medsols tills den sitter stadigt (se bild 7).

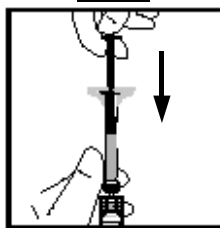
Bild 7



d. Tillsats av spädningsvätska

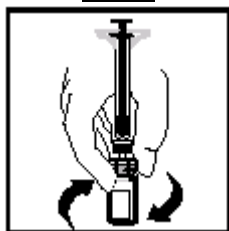
- Håll flaskan stående på en plan yta. Tryck **MYCKET LÅNGSAMT** in kolven tills all vätska överförs till flaskan. Långsam rörelse minskar tendensen till att det bildas skum (se bild 8).
- När vätskan överförs till Enbrel-flaskan kan det hända att kolven åker upp av sig själv. Detta beror på lufttrycket i flaskan och är inte något att bry sig om.

Bild 8



- Med sprutan fortfarande fastsittande på flaskan, rör försiktigt flaskan i cirklar så att pulvret löser sig (se bild 9). Flaskan ska **INTE** skakas. Vänta tills allt pulver har löst sig (normalt mindre än 10 minuter). Lösningen ska vara klar och färglös till blekt gul eller ljusbrun, utan klumpar, flagor eller partiklar. En viss förekomst av vitt skum i flaskan är normalt. Använd **INTE** Enbrel om pulvret i flaskan inte har löst sig inom 10 minuter utan börja då om på nytt med en ny dosbricka.

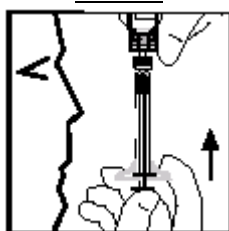
Bild 9



e. Att dra upp Enbrel-lösningen ur flaskan

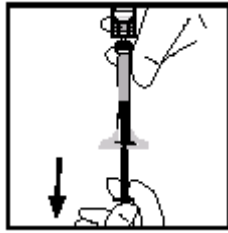
- Låt sprutan sitta kvar i flaskan och adaptern. Håll injektionsflaskan upp och ned i ögonhöjd. Tryck kolven ända in i sprutan (se bild 10).

Bild 10



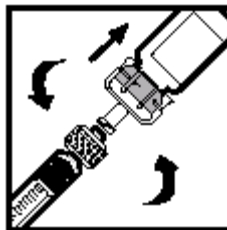
- Dra därefter försiktigt ut kolven, så att vätskan sugs in i sprutan (se bild 11). Till vuxna patienter, dra ut hela volymen. Till barn, dra endast ut den mängd vätska, som ditt barns läkare har anvisat. Efter det att du har dragit ut Enbrel-lösningen från flaskan kan det finnas lite luft kvar i sprutan. Det gör inget eftersom luften kommer att avlägsnas i ett senare steg.

Bild 11



- Med injektionsflaskan fortfarande upp och ner, ta loss sprutan från adaptern genom att vrida moturs (se bild 12).

Bild 12



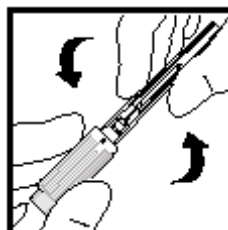
- Placera den fyllda sprutan på den rena, plana ytan. Försäkra dig om att spetsen inte vidrör någonting. Var försiktig så att inte kolven trycks in.

(Obs: När dessa steg är klara kan en liten mängd vätska finnas kvar i flaskan. Det är helt normalt.)

f. Placera nålen på sprutan

- Nålen har förpackats i en plastförpackning för att hålla den steril.
- För att öppna plastförpackningen, håll den korta, vida änden i en hand. Håll den andra handen på den längre delen av förpackningen.
- För att bryta förseglingen, vicka den långa änden upp och ner tills den bryts (se bild 13).

Bild 13



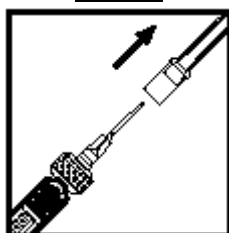
- När förseglingen är bruten, ta bort den korta vida änden av plastförpackningen.
- Nålen kommer att vara kvar i den långa delen av förpackningen.
- Håll nålen och förpackningen i en hand, ta upp sprutan och sätt fast sprutans spets i nålöppningen.
- Fäst sprutan på nålen genom att vrida den medsols tills den sitter helt fast (bild 14).

Bild 14



- Ta bort nålskyddet genom att dra det rakt ut från sprutan. Var noggrann med att inte beröra nålen eller låta nålen komma i kontakt med någon yta (se bild 15). Var försiktig så att du inte böjer eller vrider nålskyddet när du tar bort det, eftersom detta kan skada nålen.

Bild 15



- Håll sprutan upprätt och avlägsna eventuella luftbubblor genom att försiktigt trycka på kolven tills luften har försvunnit (se bild 16).

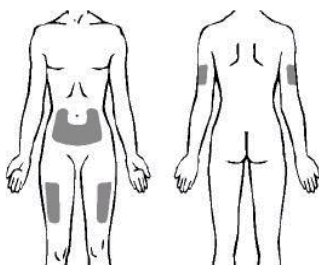
Bild 16



g. Att välja ett ställe att injicera på

- De tre injektionsställen som rekommenderas är: 1) mitt på framsidan av låren, 2) buken, förutom ett 5 cm stort område precis runt naveln, och 3) yttre delen av överarmen (se bild 17). Om du injicerar dig själv bör du inte använda yttre delen av överarmen.

Bild 17

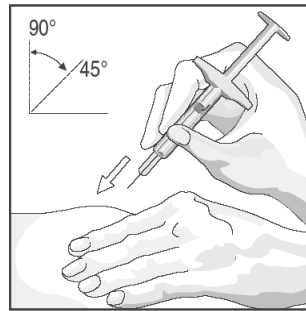


- Använd ett nytt injektionsställe för varje ny injektion. Varje ny injektion bör ges minst 3 cm från ett tidigare injektionsställe. Injicera **INTE** på sådana ställen där huden är öm, har blåmärke, är röd eller hård. Undvik ställen med ärr eller bristningar. (Det kan vara praktiskt att föra bok över vilka injektionsställen som har använts.)
- Om du eller ditt barn har psoriasis, försök undvika att injicera i hudfläckar som är förhöjda, tjocka, röda eller fjälliga ("hudlesioner av psoriasistyp").

h. Att förbereda ett ställe för injektion och att injicera Enbrel-lösningen

- Rengör huden där Enbrel ska injiceras med en alkoholfuktad kompress. Använd cirkelformade rörelser. Vidrör **INTE** den rengjorda huden innan injektionen är given.
- När den rengjorda huden har torkat, nyp tag om huden och håll ett stadigt grepp med ena handen. Håll sprutan som en penna med den andra handen.
- Tryck med en snabb kort rörelse in nålen hela vägen genom huden i en vinkel mellan 45° och 90° (se bild 18). Med tiden kommer du att hitta den vinkel som känns bäst för dig eller ditt barn. Var försiktig så att du inte trycker in nålen i huden för långsamt, eller med för stor kraft.

Bild 18



- Släpp huden som du håller i när nålen är helt och hållet intryckt i huden. Håll med din lediga hand i sprutans nedre del för att hålla den stadig. Tryck sedan in kolven så att all vätska injiceras i en **långsam**, jämn fart (se bild 19).

Bild 19



- När sprutan är tom dras nålen ut ur huden. Se till att den dras ut med samma vinkel som den stacks in.
- Håll en bomullstuss mot injektionsstället i 10 sekunder. Det kan blöda lite. Gnid **INTE** injektionsstället. Inget förband behövs.

i. Destruktion av materialet

- Sprutan och nålarna får **ALDRIG** användas flera gånger. Följ anvisningarna från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för hur du ska kassera de använda nålarna och sprutorna.

Om du har några frågor kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal som har kunskap om Enbrel.

Bipacksedel: Information till användaren

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

etanercept

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före och under behandling med Enbrel.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen eller till ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Enbrel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Enbrel
3. Hur du använder Enbrel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Enbrel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Enbrel är och vad det används för

Enbrel är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det binder till ett annat protein som orsakar inflammation och blockerar dess aktivitet. Denna blockering minskar inflammationen som är förknippad med sjukdomen.

Hos vuxna (18 år och äldre) kan Enbrel användas för måttlig eller svår **reumatoid artrit**, **psoriasisartrit**, svår **axial spondylartrit** inklusive **ankyloserande spondylit**, och måttlig eller svår **psoriasis** – för varje fall oftast när andra allmänt använda behandlingar inte har verkat tillräckligt bra eller är olämpliga för dig.

Enbrel används vanligtvis i kombination med metotrexat för behandling av reumatoid artrit, men det kan också användas som enda läkemedel om behandling med metotrexat är olämplig för dig. Vare sig Enbrel används som enda läkemedel eller i kombination med metotrexat, kan Enbrel bromsa skadorna på dina leder som orsakas av reumatoid artrit samt förbättra din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter som har flera leder angripna av psoriasisartrit kan Enbrel öka förmågan att utföra dagliga aktiviteter. För patienter med flera symmetriska värkande eller svullna leder (ex. händer, vristar och fötter), kan Enbrel fördröja nedbrytningen av ledytorna.

Enbrel används även för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barndomsreumatism (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt:
 - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder.

- Ledinflammation som är kopplad till hudsjukdomen psoriasis (psoriasisartrit) hos patienter från 12 års ålder.
- För patienter från 12 års ålder med muskel-, senfästes- och ledinflammation (entesitrelaterad artrit) när andra vanliga behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga.
- Svår psoriasis hos patienter från 6 års ålder som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

2. Vad du behöver veta innan du använder Enbrel

Använd inte Enbrel:

- om du eller ditt barn är allergisk mot etanercept eller mot något annat innehållsämne i Enbrel (anges i avsnitt 6). Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Enbrel och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har, eller löper risk att utveckla en allvarlig infektion i blodet som kallas blodförgiftning. Om du inte är säker, kontakta din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har en infektion av något slag. Om du är osäker, kontakta din eller ditt barns läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Enbrel.

- **Allergiska reaktioner:** Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Enbrel och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
- **Infektioner/operationer:** Om du eller ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation, kan din eller ditt barns läkare vilja övervaka behandlingen med Enbrel.
- **Infektioner/diabetes:** Berätta för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
- **Infektioner/uppföljning:** Tala om för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn nyligen varit på resa utanför Europa. Om du eller ditt barn skulle drabbas av symtom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart läkare. Läkaren kan vilja fortsätta att följa dig eller ditt barn med avseende på förekomsten av infektioner efter det att du eller ditt barn avslutat behandlingen med Enbrel.
- **Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Enbrel kommer din läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken på tuberkulos innan behandlingen med Enbrel påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av din sjukdomshistoria, en lungröntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på patientkortet. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du eller ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t ex ihållande hosta, viktminskning, försämrat allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.
- **Hepatit B:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har eller någonsin har haft hepatit B. Din läkare ska ta prov för hepatit B innan du eller ditt barn påbörjar behandlingen med Enbrel. Behandling med Enbrel kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med Enbrel avbrytas.

- **Hepatit C:** Tala om för läkaren om du eller ditt barn har hepatit C. Din läkare kan vilja kontrollera behandlingen med Enbrel om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Sök omedelbart medicinsk hjälp om du eller ditt barn har symtom som ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på en potentiellt livshotande störning i blodbilden, som kan kräva att behandlingen med Enbrel avbryts.
- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Din eller ditt barns läkare kommer att bestämma om Enbrel är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Berätta för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt, eftersom Enbrel måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för din läkare om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan du får Enbrel. Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom. Barn och vuxna som använder Enbrel kan ha en större risk att utveckla lymfom eller annan typ av cancer. Vissa barn och tonåringar som har fått Enbrel eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som Enbrel har utvecklat cancer, inklusive ovanliga typer som ibland ledde till döden. Vissa patienter som har fått Enbrel har utvecklat hudcancer. Tala om för läkaren om du eller ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller växt på huden.
- **Vattkoppor:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har varit utsatta för vattkoppsmitta under tiden för behandling med Enbrel. Din eller ditt barns läkare kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behöver ordinerar till dig eller ditt barn.
- **Latex:** Nålskyddet är gjort av latex (torrt naturgummi). Kontakta din läkare innan du använder Enbrel om nålskyddet kommer att hanteras av, eller Enbrel ges till, någon med känd eller möjlig överkänslighet (allergi) för latex.
- **Alkoholmissbruk:** Enbrel ska inte användas för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för läkaren om du eller ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** Enbrel rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos, en sällsynt inflammationssjukdom. Tala med din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Din läkare avgör om du eller ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med Enbrel.

Barn och ungdomar

Vaccinationer: Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med Enbrel påbörjas. Vissa vacciner, t ex oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med Enbrel pågår. Kontrollera med din eller ditt barns läkare innan du eller ditt barn får någon vaccination.

•

Enbrel ska normalt inte användas till barn under 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder med psoriasis.

Andra läkemedel och Enbrel

Tala om för din eller ditt barns läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive anakinra, abatacept och sulfasalasin), även receptfria

sådana. Använd inte Enbrel samtidigt med läkemedel som har anakinra eller abatacept som aktiv substans.

Graviditet och amning

Enbrel ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Kontakta din läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Om du har fått Enbrel under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått Enbrel under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått Enbrel eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon ökad risk för missbildningar när mamman fått Enbrel under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn.

Tala med din läkare om du vill amma under behandlingen med Enbrel. Det är viktigt att du berättar för barnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att Enbrel har använts under graviditeten och amning innan barnet får något vaccin.

Körförmåga och användning av maskiner

Användning av Enbrel förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Enbrel innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Enbrel

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din eller ditt barns läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av Enbrel är för stark eller för svag vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

Den förfyllda sprutan finns i styrkorna 25 mg och 50 mg.

Dosering för vuxna patienter (från 18 års ålder)

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Rekommenderad dos är 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka i form av en injektion under huden. Din läkare kan bestämma en annan frekvens för dina injektioner.

Plackpsoriasis

Rekommenderad dos är 25 mg givet 2 gånger per vecka eller 50 mg givet en gång per vecka.

Alternativt kan 50 mg ges 2 gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

Din läkare kommer att bestämma hur länge du ska ta Enbrel och om återupptagen behandling behövs med utgångspunkt från behandlingsresultatet. Om Enbrel inte haft någon effekt på ditt tillstånd efter 12 veckor, kan din läkare be dig avsluta behandlingen.

Användning för barn och ungdomar

Den lämpliga dosen och hur ofta den ska ges till ditt barn eller ungdom beror på kroppsvikt och sjukdom. Läkaren fastställer en korrekt dos för barnet och ordinerar Enbrel med lämplig styrka (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

För patienter från 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller för patienter från 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, är den vanliga dosen 0,4 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 25 mg per dos) som ges två gånger per vecka, eller 0,8 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) som ges en gång per vecka.

För patienter från 6 års ålder med psoriasis är den vanliga dosen 0,8 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) givet en gång per vecka. Om Enbrel inte visar någon effekt efter 12 veckor kan läkaren be dig avbryta behandlingen med detta läkemedel.

Din läkare kommer att förse dig med detaljerade instruktioner för beredning och uppmätning av den korrekta dosen.

Metod och väg för tillförsel

Enbrel injiceras under huden (subkutan injektion).

Enbrel kan tas tillsammans med eller utan mat eller dryck.

Detaljerade instruktioner om hur Enbrel ska injiceras finns i avsnitt 7, "Bruksanvisning".

Blanda inte Enbrel-lösningen med något annat läkemedel.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar Enbrel ska tas.

Om du har tagit för stor mängd av Enbrel

Om du eller ditt barn har injicerat mer Enbrel än din eller ditt barns läkare har föreskrivit (antingen genom att ha injicerat för mycket vid ett tillfälle eller att ha tagit Enbrel för ofta) bör du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal. Ta alltid med den märkta ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

Om du har glömt att ta Enbrel

Om du glömmet en dos, ska du ta injektionen så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos ska tas dagen efter, då ska du hoppa över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som nästa injektion ska tas, ska du inte ta dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för dosen du glömde.

Om du slutar att använda Enbrel

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du eller ditt barn har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Om något av nedanstående symtom uppstår, injicera då inte mer Enbrel utan kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare alternativt akutmottagningen på närmaste sjukhus.

- Svårigheter att svälja eller att andas
- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan värmekänsla
- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar)

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av Enbrel och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

Allvarliga biverkningar

Om du eller ditt barn observerar något av följande symtom ska sjukvård omedelbart uppsökas.

- Symtom på en **allvarlig infektion**, såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, frossa, svaghetskänsla eller en varm, röd och spänd yta i huden eller vid en led.
- Symtom på någon **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blekhet.
- Symtom på någon **neurologisk sjukdom**, såsom känsobortfall och en stickande känsla, synförändringar eller muskelsvaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt** eller **försämrad hjärtsvikt**, såsom trötthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälld nacke och buk, svårt att andas på natten, hosta eller blåaktig färg på naglar eller läppar.
- Symtom på **cancersjukdom**: Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisation. Dessa symtom kan vara viktnedgång, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (då antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förnimmelser eller syn.
- Symtom på **inflammatorisk allmänsjukdom** (lupus) eller lupusliknande syndrom som viktförändring, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelvärk, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärlen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda.

Detta är sällsynta eller mindre vanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång). Om något av ovanstående symtom uppstår, kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare eller akutmottagningen på närmaste sjukhus.

Kända biverkningar av Enbrel är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
Infektioner (inklusive förkylning, bihåleinflammation, bronkit, urinvägsinfektion, hudinfektioner), reaktioner på injektionsstället (såsom blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta, svullnad) (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden, vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts nyligen) och huvudvärk.
- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
Allergiska reaktioner, feber, utslag, klåda, antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikroppsbildning).
- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
Allvarliga infektioner, inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen), förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda

blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar), lågt antal blodplättar, hudcancer (exklusive melanom), lokal svullnad av huden (angioödem), nässselfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar), ögoninflammation, psoriasis (nydebuterad eller försämrad), inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ, förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat, är frekvensen av förhöjda levervärden ”vanliga”), kramp och smärta i magen, diarré, viktnedgång eller blod i avföringen (tecken på tarmsjukdom).

- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):
Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pipande andning), lymfom (en typ av blodcancer), leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen), melanom (en typ av hudcancer), en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar, påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de av multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg), tuberkulos, nydebuterad hjärtsvikt, krampanfall, lupus eller lupusliknande symtom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet), hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och flagnings av huden, lichenoida reaktioner (kliande rött-lila hudutslag och/eller trådliknande vitgråa linjer på slemhinnor), inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit, hos patienter som även får metotrexat är frekvensen ”mindre vanliga”), immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos), inflammation eller fibros i lungorna (hos personer som även får metotrexat är frekvensen för inflammation och fibros i lungorna ”mindre vanliga”).
- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):
Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar (aplastisk anemi).
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data): Merkelcellcancer (en typ av hudcancer). Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden, överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiveringssyndrom), reaktivering av hepatit B (en leverinfektion), skada på de små filtren i njurarna vilket leder till försämrad njurfunktion (glomerulonefrit, även kallat njurinflammation), försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag).

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningar och biverkningsfrekvens hos barn och ungdomar är desamma som hos vuxna, se beskrivningen ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Enbrel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatumet (EXP) på kartongen och på den förfyllda sprutan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter att Enbrel tagits ut ur kylskåpet, **vänta ungefär 15-30 minuter för att Enbrel-lösningen i sprutan ska anta rumstemperatur**. Värm inte upp Enbrel på något annat sätt. Därefter rekommenderas omedelbar användning.

Enbrel kan förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till maximalt 25 °C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Enbrel ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som Enbrel tas ut ur kylskåpet och datumet när Enbrel ska kasseras (inte längre än 4 veckor efter uttag från kylskåpet).

Inspektera lösningen i sprutan. Den ska vara klar eller lätt opalskimrande, färglös till blekt gul eller ljusbrun och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta utseende är normalt för Enbrel. Använd inte lösningen om den är missfärgad, grumlig eller om andra partiklar än de som beskrivs ovan förekommer. Om du är oroad över lösningens utseende ska du kontakta apotekspersonal för hjälp.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Den aktiva substansen i Enbrel är etanercept. Varje förfylld spruta innehåller 0,5 ml lösning, vilket motsvarar 25 mg etanercept.

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Den aktiva substansen i Enbrel är etanercept. Varje förfylld spruta innehåller 1,0 ml lösning, vilket motsvarar 50 mg etanercept.

Övriga innehållsämnen är:

Sackaros, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfostatdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Enbrel 25 mg levereras som en förfylld spruta innehållande en klar, färglös till blekt gul eller ljusbrun injektionsvätska (lösning för injektion). Varje förpackning innehåller 4, 8, 12 eller 24 förfyllda sprutor och 4, 8, 12 eller 24 kompresser med alkohol för användning före injektionen. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

Enbrel 50 mg levereras som en förfylld spruta innehållande en klar, färglös till blekt gul eller ljusbrun injektionsvätska (lösning för injektion). Varje förpackning innehåller 2, 4 eller 12 förfyllda sprutor och 2, 4 eller 12 kompresser med alkohol för användning före injektionen. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

•

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel : +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. S r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. Z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

7. Bruksanvisning

Detta avsnitt är indelat i följande underrubriker.

Inledning**Steg 1: Förberedelser inför en injektion****Steg 2: Att välja ett ställe att injicera på****Steg 3: Att injicera Enbrel-lösningen****Steg 4: Destruktion av materialet****Inledning**

Följande anvisningar beskriver hur du bereder och injicerar Enbrel injektionslösning. Läs dessa anvisningar noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller dennes medhjälpare kommer att lära dig teknik för att injicera dig själv eller hur du ger en injektion till ett barn. Försök inte injicera innan du är säker på att du kan bereda och injicera injektionslösningen.

Enbrellösningen ska inte blandas med något annat läkemedel före användning

Steg 1: Förberedelser inför en injektion

1. Välj en ren, väl upplyst, plan arbetsyta.
2. Ta ut Enbrelkartongen innehållande de förfyllda sprutorna ur kylskåpet och lägg den på den plana arbetsytan. Börja från ett av de övre hörnen, dra av papperet från brickans övre del och sidor. Ta ut en förfylld spruta och en kompress med alkohol och lägg dem på arbetsytan. Skaka inte den förfyllda sprutan med Enbrel. Vik tillbaka papperet över brickan och lägg tillbaka kartongen innehållande kvarvarande förfyllda sprutor i kylskåpet. Vänligen se avsnitt 5 för förvaringsinstruktioner för Enbrel. Om du har några frågor om förvaring, kontakta din läkare,

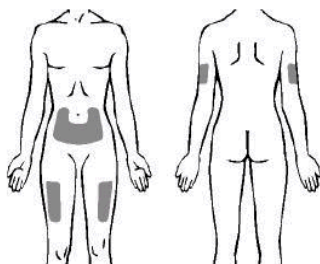
sjuusköterska eller apotekspersonal för fler instruktioner.

3. **Vänta 15-30 minuter för att Enbrel-lösningen i sprutan ska anta rumstemperatur. Ta INTE av nålskyddet innan den förfyllda sprutan har antagit rumstemperatur.** Injektionen kan kännas behagligare om du låter lösningen uppnå rumstemperatur. Värm inte upp Enbrel på något annat sätt (t.ex. värm inte i mikrovågsugn eller i varmt vatten).
4. Samla ihop de extra saker du behöver för din injektion. Dessa inkluderar kompressen med alkohol som medföljer i Enbrel-förpackningen och en bomullstuss eller gasbinda.
5. Tvätta dina händer med tvål och varmt vatten.
6. Inspektera lösningen i sprutan. Den ska vara klar eller lätt opalskimrande, färglös till blekt gul eller ljusbrun och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta utseende är normalt för Enbrel. Använd inte lösningen om den är missfärgad, grumlig eller om andra partiklar än de som beskrivs ovan förekommer. Om du är oroad över lösningens utseende ska du kontakta apotekspersonal för hjälp.

Steg 2: Att välja ett ställe att injicera på

1. Det finns tre rekommenderade injektionsställen för Enbrel då förfylld spruta används: (1) mitt på framsidan av låren; (2) buken, förutom 5 cm precis runt naveln; och (3) den yttre delen av överarmen (se bild 1). Om du injicerar dig själv, bör du inte använda den yttre delen av överarmen.

Bild 1



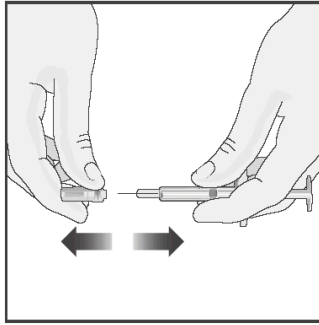
2. Använd ett nytt injektionsställe för varje ny injektion. Varje ny injektion bör ges minst 3 cm från ett tidigare injektionsställe. Injicera inte på sådana ställen där huden är öm, har blåmärke, är röd eller hård. Undvik ställen med ärr och bristningar. (Det kan vara praktiskt att föra bok över vilka injektionsställen som har använts.)
3. Om du eller ditt barn har psoriasis, försök undvika injicera i hudfläckar som är förhöjda, tjocka, röda eller fjälliga ("hudlesioner av psoriasistyp").

Steg 3: Att injicera Enbrel-lösningen

1. Rengör huden där Enbrel ska injiceras med kompressen fuktad med alkohol. Använd cirkelformade rörelser. Vidrör **INTE** den rengjorda huden innan injektionen är given.
2. Ta upp den förfyllda sprutan från den plana arbetsytan. Ta bort nålskyddet genom att med fast hand dra det rakt ut från sprutan (se bild 2). **Var försiktig så att du inte böjer eller vrider nålskyddet när du tar bort det, eftersom detta kan skada nålen.**

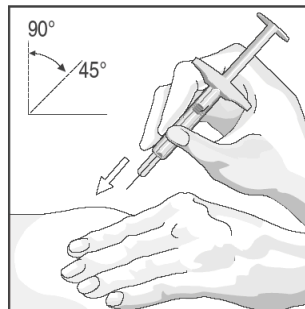
När du tar bort nålskyddet kan det bli en droppe vätska vid nålspetsen, detta är normalt. Rör inte nålen eller låt den inte komma i kontakt med någon yta. Rör eller stöt inte till kolven. Det kan orsaka att vätskan läcker ut.

Bild 2



3. När den rengjorda huden har torkat, nyp tag om huden och håll den stadigt med ena handen. Håll sprutan som en penna med den andra handen.
4. Tryck med en snabb kort rörelse in nålen hela vägen genom huden i en vinkel mellan 45° och 90° (se bild 3). Med tiden kommer du att hitta den vinkel som känns bäst för dig eller ditt barn. Var försiktig så att du inte trycker in nålen i huden för långsamt, eller med för stor kraft.

Bild 3



5. Släpp huden som du håller i när nålen är helt och hållet intryckt i huden. Håll med din lediga hand i sprutans nedre del för att hålla den stadigt. Tryck sedan ner kolven så att all vätska injiceras i en **långsam**, jämn fart (se bild 4).

Bild 4



6. När sprutan är tom, dra ut nålen ut huden. Se till att den dras ut med samma vinkel som den stacks in. Det kan blöda lite vid injektionsstället. Du kan trycka en bomullstuss eller gasbinda mot injektionsstället i 10 sekunder. Gnid inte injektionsstället. Om det behövs, kan du lägga om injektionsstället med förband.

Steg 4: Destruktion av materialet

- Den förfyllda sprutan är endast för engångsbruk. Sprutan och nålarna får **ALDRIG** användas flera gånger. Sätt **ALDRIG** på nålskyddet igen. Följ anvisningarna från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för hur du ska kassera de använda nålarna och sprutorna.

Om du har några frågor kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal som har kunskap om Enbrel.

Bipacksedel: Information till användaren

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspenna etanercept

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före och under behandling med Enbrel.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen eller till ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina eller ditt barns.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Enbrel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Enbrel
3. Hur du använder Enbrel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Enbrel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Enbrel är och vad det används för

Enbrel är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det binder till ett annat protein som orsakar inflammation och blockerar dess aktivitet. Denna blockering minskar inflammationen som är förknippad med sjukdomen.

Hos vuxna (18 år och äldre) kan Enbrel användas för måttlig eller svår **reumatoid artrit**, **psoriasisartrit**, svår **axial spondylartrit** inklusive **ankyloserande spondylit**, och måttlig eller svår **psoriasis** – oftast när andra allmänt använda behandlingar inte har verkat tillräckligt bra eller är olämpliga för dig.

Enbrel används vanligtvis i kombination med metotrexat för behandling av reumatoid artrit, men det kan också användas som enda läkemedel om behandling med metotrexat är olämplig för dig. Vare sig Enbrel används som enda läkemedel eller i kombination med metotrexat, kan Enbrel bromsa skadorna på dina leder som orsakas av reumatoid artrit samt förbättra din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter som har flera leder angripna av psoriasisartrit kan Enbrel öka förmågan att utföra dagliga aktiviteter. För patienter med flera symmetriska värkande eller svullna leder (ex. händer, vristar och fötter), kan Enbrel fördröja nedbrytningen av ledytorna.

Enbrel används även för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barndomsreumatism (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt:
 - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder.

- Ledinflammation som är kopplad till hudsjukdomen psoriasis (psoriasisartrit) hos patienter från 12 års ålder.
- För patienter från 12 års ålder med muskel-, senfästes- och ledinflammation (entesitrelaterad artrit) när andra vanliga behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga.
- Svår psoriasis hos barn och ungdomar från 6 års ålder som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

2. Vad du behöver veta innan du använder Enbrel

Använd inte Enbrel:

- om du eller ditt barn är allergisk mot etanercept eller mot något annat innehållsämne i Enbrel (anges i avsnitt 6). Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Enbrel och kontakta omedelbart din läkare.
- om du eller ditt barn har, eller löper risk att utveckla en allvarlig infektion i blodet som kallas blodförgiftning. Om du inte är säker, kontakta din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har en infektion av något slag. Om du är osäker, kontakta läkare.

Varningar och försiktighet

•

Tala med läkare innan du använder Enbrel.

•

- **Allergiska reaktioner:** Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Enbrel och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
- **Infektioner/operationer:** Om du eller ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation. Din läkare kan då vilja övervaka behandlingen med Enbrel.
- **Infektioner/diabetes:** Berätta för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
- **Infektioner/uppföljning:** Tala om för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn nyligen varit på resa utanför Europa. Om du eller ditt barn skulle drabbas av symtom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart läkare. Läkaren kan vilja fortsätta att följa dig med avseende på förekomsten av infektioner efter det att du eller ditt barn avslutat behandlingen med Enbrel.
- **Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Enbrel kommer din läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken på tuberkulos innan behandlingen med Enbrel påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av din sjukdomshistoria, en lungröntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på patientkortet. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du eller ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t ex ihållande hosta, viktninskning, försämrat allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.
- **Hepatit B:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har eller någonsin har haft hepatit B. Din läkare ska ta prov för hepatit B innan du eller ditt barn påbörjar behandlingen med Enbrel. Behandling med Enbrel kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med Enbrel avbrytas.
- **Hepatit C:** Tala om för läkaren om du eller ditt barn har hepatit C. Din läkare kan vilja kontrollera behandlingen med Enbrel om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Sök omedelbart medicinsk hjälp om du eller ditt barn har symtom

som ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på en potentiellt livshotande störning i blodbilden, som kan kräva att behandlingen med Enbrel avbryts.

- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Din läkare kommer att bestämma om Enbrel är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt, eftersom Enbrel måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för din läkare om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan du får Enbrel. Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom. Barn och vuxna som använder Enbrel kan ha en större risk att utveckla lymfom eller annan typ av cancer. Vissa barn och tonåringar som har fått Enbrel eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som Enbrel har utvecklat cancer, inklusive ovanliga typer som ibland ledde till döden. Vissa patienter som har fått Enbrel har utvecklat hudcancer. Tala om för läkaren om du eller ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller växt på huden.
- **Vattkoppor:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har varit utsatt för vattkoppsmitta under tiden för behandling med Enbrel. Din läkare kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behöver ordinerats till dig.
- **Latex:** Nålskyddet på MYCLIC pennan är gjort av latex (torrt naturgummi). Kontakta din läkare innan du använder Enbrel om nålskyddet kommer att hanteras av, eller Enbrel ges till, någon med känd eller möjlig överkänslighet (allergi) för latex.
- **Alkoholmissbruk:** Enbrel ska inte användas för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för läkaren om du eller ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** Enbrel rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos, en sällsynt inflammationssjukdom. Tala med din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Din läkare avgör om du eller ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med Enbrel.

Barn och ungdomar

Vaccinationer: Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med Enbrel påbörjas. Vissa vacciner, t ex oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med Enbrel pågår. Kontrollera med din eller ditt barns läkare innan du eller ditt barn får någon vaccination.

•

Enbrel ska normalt inte användas till barn under 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder med psoriasis.

Andra läkemedel och Enbrel

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive anakinra, abatacept och sulfasalasin), även receptfria sådana. Använd inte Enbrel samtidigt med läkemedel som har anakinra eller abatacept som aktiv substans.

Graviditet och amning

Enbrel ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Kontakta din läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Om du har fått Enbrel under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått Enbrel under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått Enbrel eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon ökad risk för missbildningar när mamman fått Enbrel under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn

Tala med din läkare om du vill amma under behandlingen med Enbrel. Det är viktigt att du berättar för barnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att Enbrel har använts under graviditeten och amning innan barnet får något vaccin.

Körförmåga och användning av maskiner

Användning av Enbrel förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Enbrel innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Enbrel

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av Enbrel är för stark eller för svag vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

Du har fått Enbrel 25 mg ordinerat till dig. Det finns även Enbrel 50 mg om du skulle ordineras en dos som är 50 mg.

Dosering för vuxna patienter (från 18 års ålder)

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Rekommenderad dos är 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka i form av en injektion under huden. Din läkare kan bestämma en annan frekvens för dina injektioner.

Plackpsoriasis

Rekommenderad dos är 25 mg givet 2 gånger per vecka eller 50 mg givet en gång per vecka.

Alternativt kan 50 mg ges 2 gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

Din läkare kommer att bestämma hur länge du ska ta Enbrel och om återupptagen behandling behövs med utgångspunkt från behandlingsresultatet. Om Enbrel inte haft någon effekt på ditt tillstånd efter 12 veckor, kan din läkare be dig avsluta behandlingen.

Användning för barn och ungdomar

Den lämpliga dosen och hur ofta den ska ges till ditt barn eller ungdom beror på kroppsvikt och sjukdom. Läkaren bestämmer en korrekt dos för barnet och ordinerar Enbrel med lämplig styrka (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

För patienter från 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller för patienter från 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, är den vanliga dosen 0,4 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 25 mg per dos) som ges två gånger per vecka, eller 0,8 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) som ges en gång per vecka.

För patienter från 6 års ålder med psoriasis är den vanliga dosen 0,8 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) givet en gång per vecka. Om Enbrel inte visar någon effekt efter 12 veckor kan läkaren be dig avbryta behandlingen med detta läkemedel.

Din läkare kommer att förse dig med detaljerade instruktioner för beredning och uppmätning av den korrekta dosen.

Metod och väg för tillförsel

Enbrel injiceras under huden (subkutan injektion).

Enbrel kan tas tillsammans med eller utan mat eller dryck.

Detaljerade instruktioner om hur Enbrel ska injiceras finns i avsnitt 7, ”Bruksanvisning”.

Blanda inte Enbrel-lösningen med något annat läkemedel.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar Enbrel ska tas.

Om du har tagit för stor mängd av Enbrel

Om du har injicerat mer Enbrel än din läkare har föreskrivit (antingen genom att ha injicerat för mycket vid ett tillfälle eller att ha tagit Enbrel för ofta) bör du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal. Ta alltid med den märkta ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

Om du har glömt att ta Enbrel

Om du glömmet en dos, ska du ta injektionen så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos ska tas dagen efter, då ska du hoppa över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som nästa injektion ska tas, ska du inte ta dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för dosen du glömde.

Om du slutar att använda Enbrel

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Om något av nedanstående symtom uppstår, injicera då inte mer Enbrel utan kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare alternativt akutmottagningen på närmaste sjukhus.

- Svårigheter att svälja eller att andas
- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan

- värmekänsla
- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar)

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av Enbrel och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

Allvarliga biverkningar

Om du eller ditt barn observerar något av följande symtom ska sjukvård omedelbart uppsökas.

- Symtom på en **allvarlig infektion**, såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, frossa, svaghetskänsla eller en varm, röd och spänd yta i huden eller vid en led.
- Symtom på någon **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blekhet.
- Symtom på någon **neurologisk sjukdom**, såsom känslösbortfall och en stickande känsla, synförändringar eller muskelsvaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt** eller **försämrad hjärtsvikt**, såsom trötthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälld nacke och buk, svårt att andas på natten, hosta eller blåaktig färg på naglar eller läppar.
- Symtom på **cancersjukdom**: Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisation. Dessa symtom kan vara viktnedgång, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (då antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förnimmelser eller syn.
- Symtom på **inflammatorisk allmänsjukdom** (lupus) eller lupusliknande syndrom som viktförändring, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelsmärta, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärlen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda.

Detta är sällsynta eller mindre vanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång). Om något av ovanstående symtom uppstår, kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare eller akutmottagningen på närmaste sjukhus.

Kända biverkningar av Enbrel är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
Infektioner (inklusive förkylning, bihåleinflammation, bronkit, urinvägsinfektion, hudinfektioner), reaktioner på injektionsstället (såsom blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta, svullnad) (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden, vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts nyligen) och huvudvärk.
- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
Allergiska reaktioner, feber, utslag, klåda, antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikroppsbildning).
- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
Allvarliga infektioner, (inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen), förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar), lågt antal blodplättar, hudcancer (exklusive melanom), lokal svullnad av huden (angioödem), nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar), ögoninflammation, psoriasis (nydebuterad eller försämrad), inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ, förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat, är frekvensen av förhöjda levervärden ”vanliga”), kramp och smärta i magen, diarré, viktnedgång eller blod i avföringen (tecken på tarmsjukdom).

- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):
Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pipande andning), lymfom (en typ av blodcancer), leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen), melanom (en typ av hudcancer), en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar, påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de av multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg), tuberkulos, nydebuterad hjärtsvikt, krampanfall, lupus eller lupusliknande symtom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet), hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och flagnig av huden, lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vit-gråa linjer på slemhinnor), inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit, hos patienter som även får metotrexat är frekvensen ”mindre vanliga”), immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos), inflammation eller fibros i lungorna (hos patienter som även får metotrexat är frekvensen för inflammation och fibros i lungorna i ”mindre vanliga”).
- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):
Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar (aplastisk anemi).
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):
Merkelcellcancer (en typ av hudcancer). Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden, överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiveringssyndrom), reaktivering av hepatit B (en leverinfektion), skada på de små filtren i njurarna vilket leder till försämrad njurfunktion (glomerulonefrit, även kallat njurinflammation), försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag).

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningar och biverkningsfrekvens hos barn och ungdomar är desamma som hos vuxna, se beskrivningen ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Enbrel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på etiketten på MYCLIC förfylld injektionspenna efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter att Enbrel förfylld injektionspenna tagits ut ur kylskåpet, **vänta 15-30 minuter för att Enbrel-lösningen ska anta rumstemperatur**, värm inte upp Enbrel på något annat sätt. Därefter rekommenderas omedelbar användning.

Enbrel kan förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till maximalt 25°C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Enbrel ska kasseras om det inte

används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som Enbrel tas ut ur kylskåpet och datumet när Enbrel ska kasseras (inte längre än 4 veckor efter uttag från kylskåpet).

Inspektera lösningen i den förfyllda injektionspennan genom att titta genom det genomskinliga inspektionsfönstret. Den ska vara klar eller lätt opalskimrande, färglös till blekt gul eller ljusbrun och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta utseende är normalt för Enbrel. Använd inte lösningen om den är missfärgad, grumlig eller om andra partiklar än de som beskrivs ovan förekommer. Om du är oroad över lösningens utseende ska du kontakta apotekspersonal för hjälp.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen i Enbrel är etanercept. Varje MYCLIC förfylld injektionspenna innehåller 25 mg etanercept.

Övriga innehållsämnen är:

Sackaros, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfostatdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Enbrel levereras som en injektionsvätska, lösning, i en förfylld injektionspenna (MYCLIC) (lösning för injektion). MYCLIC injektionspenna innehåller en klar, färglös till blekt gul eller ljusbrun injektionsvätska. Varje förpackning innehåller 4, 8 eller 24 förfyllda injektionspennor och 4, 8 eller 24 kompresser med alkohol för användning före injektionen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amunds
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

•

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH).
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

7. Bruksanvisning

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (etanercept)

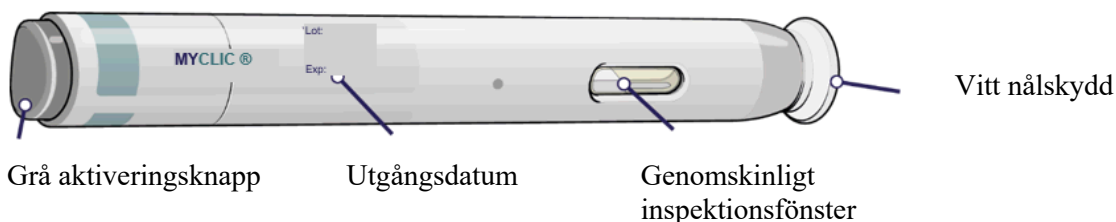
Endast för subkutan injektion

Inledning

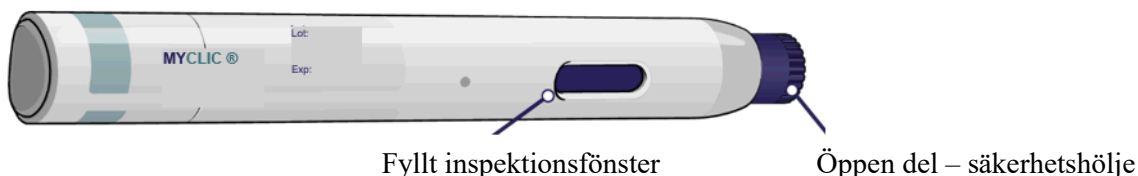
- I anvisningarna nedan beskrivs hur du använder MYCLIC injektionspenna för att injicera Enbrel.
- Läs anvisningarna noggrant och följ dem steg för steg.
- Din läkare eller sjuksköterska talar om hur du ska injicera Enbrel. Försök inte att injicera innan du är säker på hur du ska använda MYCLIC injektionspenna på rätt sätt.
- Be din läkare eller sjuksköterska om hjälp om du har några frågor om hur du ska injicera.

MYCLIC förfylld injektionspenna

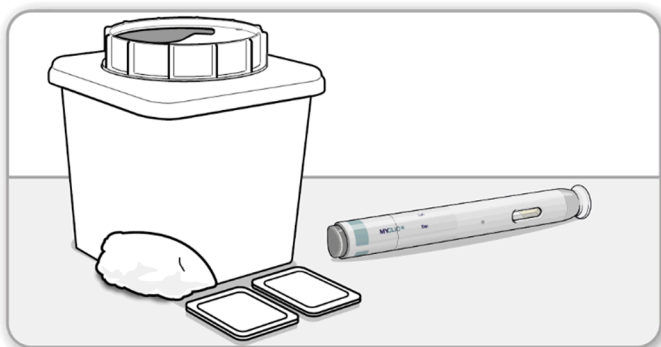
Före injektionen



Efter injektionen

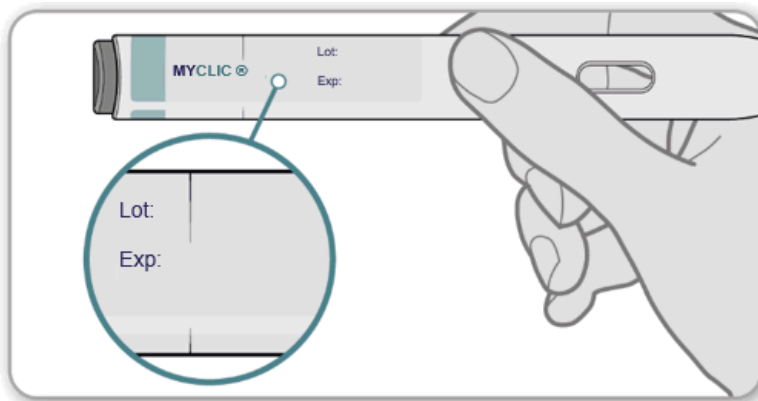


Steg 1: Förberedelser inför en Enbrel-injektion



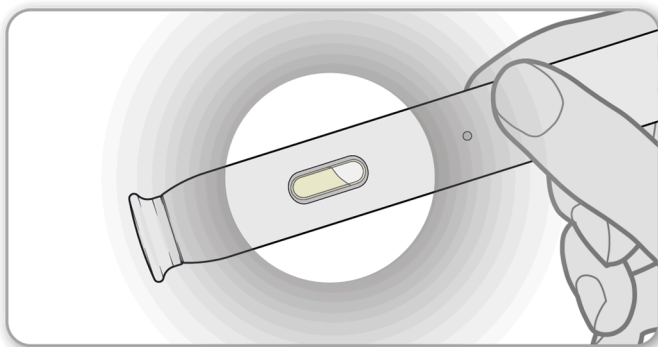
- **Ta fram** följande föremål inför varje injektion och lägg dem på en ren, väl upplyst och plan yta:
 - en MYCLIC förfylld injektionspenna
 - en alkoholkompress
 - en lämplig behållare för vassa föremål (ingår inte)
 - rena bomullstussar eller kompresser (ingår inte).
- Skaka **inte** injektionspennan.
- Ta **inte** av det vita nålskyddet förrän du instrueras att göra det.
- För att göra injektionen behagligare kan du låta injektionspennan ligga i rumstemperatur i 15-30 minuter med det vita nålskyddet på.
- Värm **inte** upp injektionspennan på något annat sätt.

Steg 2: Kontrollera utgångsdatum och dos på etiketten



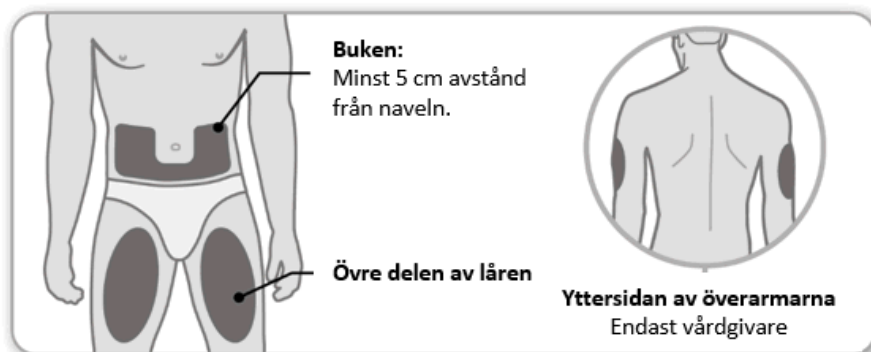
- **Kontrollera** utgångsdatumet (månad/år) på injektionspennans etikett.
- **Säkerställ** att det står rätt dosstyrka på injektionspennans etikett.
- Om utgångsdatumet har passerat eller om dosen inte är den du har fått ordinerad ska du **inte** använda injektionspennan utan kontakta apotekspersonal för att få hjälp.

Steg 3: Inspektera läkemedlet



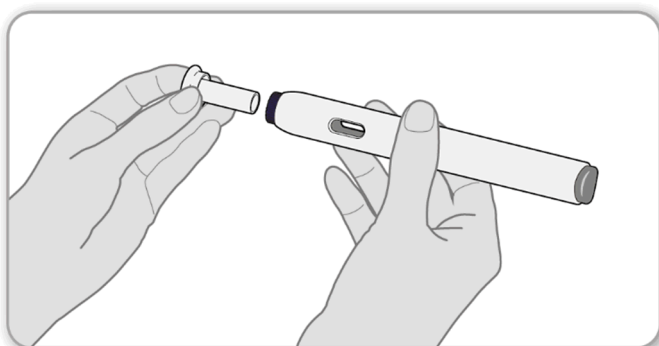
- **Inspektera** läkemedlet i injektionspennan genom att titta i det genomskinliga inspektionsfönstret. Lösningen ska vara klar eller lätt opalskimrande, färglös till svagt gul eller svagt brun och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta utseende är normalt för Enbrel.
- Använd **inte** läkemedlet om det är missfärgat eller grumligt, eller om det finns andra partiklar än de som beskrivs ovan. Om du är osäker på läkemedlets utseende ska du kontakta apotekspersonal för hjälp.
- **Obs!** Det kan synas en luftbubbla i fönstret, vilket är normalt.

Steg 4: Välja och rengöra injektionsstället



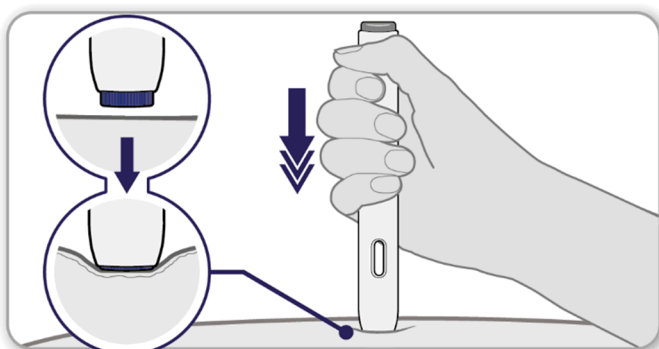
- **Välj** ett injektionsställe mitt på framsidan av övre delen av låren eller buken på 5 cm avstånd från naveln. Yttersidan av överarmarnas baksida kan också användas av vårdgivare.
- **Varje** injektion ska ges minst 3 cm från där du injicerade senast. Injicera **inte** på ställen där huden är öm, har blåmärke eller är hård. Undvik ställen med ärr eller bristningar. Om du har psoriasis ska du **inte** injicera i upphöjd, tjock, röd eller fjällande hud.
- **Rengör** injektionsstället med tvål och vatten eller med en alkoholkompress om du tycker det är enklare.
- **Låt** stället torka. Du ska **inte** vidröra, fläkta eller blåsa på det rengjorda injektionsstället.

Steg 5: Ta av nålskyddet



- **Ta bort** det vita nålskyddet genom att dra det rakt ut. Böj **inte** nålskyddet medan du tar av det.
- Sätt **inte** tillbaka nålskyddet när du har tagit av det.
- När du har tagit av nålskyddet ser du ett lila säkerhetshölje som sticker ut en liten bit från injektionspennans ände. Tryck **inte** på säkerhetshöljet med fingrarna.
- Använd **inte** injektionspennan om du tappar den när nålskyddet är avtaget.
Obs! Det kan synas en droppe vätska vid nålens spets. Det är normalt.

Steg 6: Tryck injektionspennan ordentligt mot huden



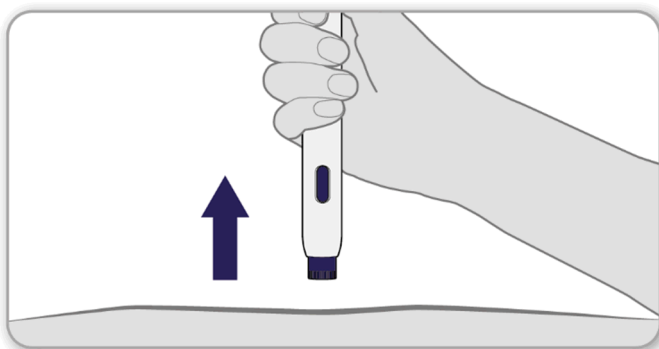
- **Tryck** den öppna delen av pennan ordentligt mot huden med 90 graders vinkel så att det lila säkerhetshöljet trycks in helt i injektionspennan.
Obs! Det går bara att trycka på den grå knappen om säkerhetshöljet är fullständigt intryckt i pennan.
 Om man klämmer ihop eller sträcker huden före injektionen för att göra injektionsstället fastare kan det bli lättare att trycka på injektionsknappen.

Steg 7: Starta injektionen



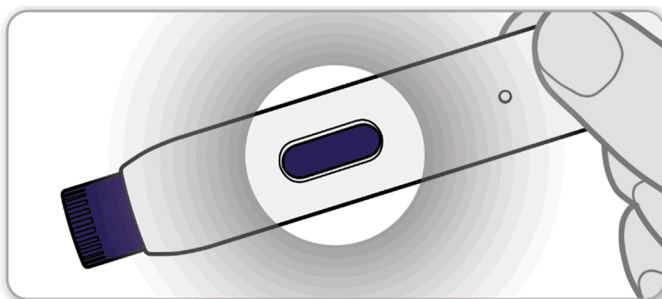
- **Tryck in** den grå knappen fullständigt så att du hör ett **”klick”**. Klicket betyder att injektionen startar.
- **Fortsätt att hålla** injektionspennan tryckt mot huden tills du hör ett **andra ”klick”** eller tills det har gått 10 sekunder från det första klicket (tills det av alternativen som inträffar först).
Obs! Om du inte kan starta injektionen enligt beskrivningen ovan ska du trycka injektionspennan hårdare mot huden och trycka på den grå knappen igen.

Steg 8: Lyfta bort injektionspennan från huden



- **Ta bort** injektionspennan från huden genom att lyfta den rakt ut från injektionsstället.
- Det lila säkerhetshöljet åker ut automatiskt så att det täcker nålen.

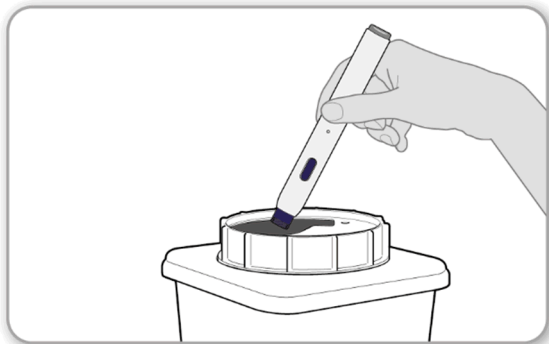
Steg 9: Kontrollera inspektionsfönstret



- **Kontrollera** injektionspennans inspektionsfönster. Det ska vara helt lila.

- Om fönstret inte är lila kanske du inte har fått en hel dos. Kontakta din sjuksköterska eller apotekspersonal för att få hjälp. Försök **inte** använda injektionspennan igen. Försök **inte** använda en annan injektionspenna.
- Om du upptäcker lite blod vid injektionsstället, tryck en bomullstuss eller kompress mot injektionsstället i 10 sekunder. Gnugga **inte** mot injektionsstället.
Obs: Injektionsknappen kan förbli intryckt. Det är normalt.

Steg 10: Kassering



- **Kassera** den använda injektionspennan enligt anvisningarna från din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Försök **inte** sätta tillbaka skyddet på injektionspennan.
- Tryck **inte** på änden av säkerhetshöljet. Kontakta din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du har några frågor.

--Slut på bruksanvisningen--

Bipacksedel: Information till användaren

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspenna etanercept

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före och under behandling med Enbrel.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen eller till ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina eller ditt barns.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Enbrel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Enbrel
3. Hur du använder Enbrel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Enbrel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Enbrel är och vad det används för

Enbrel är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det binder till ett annat protein som orsakar inflammation och blockerar dess aktivitet. Denna blockering minskar inflammationen som är förknippad med sjukdomen.

Hos vuxna (18 år och äldre) kan Enbrel användas för måttlig eller svår **reumatoid artrit**, **psoriasisartrit**, svår **axial spondylartrit** inklusive **ankyloserande spondylit**, och måttlig eller svår **psoriasis** – oftast när andra allmänt använda behandlingar inte har verkat tillräckligt bra eller är olämpliga för dig.

Enbrel används vanligtvis i kombination med metotrexat för behandling av reumatoid artrit, men det kan också användas som enda läkemedel om behandling med metotrexat är olämplig för dig. Vare sig Enbrel används som enda läkemedel eller i kombination med metotrexat, kan Enbrel bromsa skadorna på dina leder som orsakas av reumatoid artrit samt förbättra din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter som har flera leder angripna av psoriasisartrit kan Enbrel öka förmågan att utföra dagliga aktiviteter. För patienter med flera symmetriska värkande eller svullna leder (ex. händer, vristar och fötter), kan Enbrel fördröja nedbrytningen av ledytorna.

Enbrel används även för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barndomsreumatism (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt:
 - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder.

- Ledinflammation som är kopplad till hudsjukdomen psoriasis (psoriasisartrit) hos patienter från 12 års ålder.
- För patienter från 12 års ålder med muskel-, senfästes- och ledinflammation (entesitrelaterad artrit) när andra vanliga behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga.
- Svår psoriasis hos barn och ungdomar från 6 års ålder som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

2. Vad du behöver veta innan du använder Enbrel

Använd inte Enbrel:

- om du eller ditt barn är allergisk mot etanercept eller mot något annat innehållsämne i Enbrel (anges i avsnitt 6). Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Enbrel och kontakta omedelbart din läkare.
- om du eller ditt barn har, eller löper risk att utveckla en allvarlig infektion i blodet som kallas blodförgiftning. Om du inte är säker, kontakta din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har en infektion av något slag. Om du är osäker, kontakta din läkare.

Varningar och försiktighet

-
- Tala med läkare innan du använder Enbrel.
-
- **Allergiska reaktioner:** Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Enbrel och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
- **Infektioner/operationer:** Om du eller ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation. Din läkare kan då vilja övervaka behandlingen med Enbrel.
- **Infektioner/diabetes:** Berätta för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
- **Infektioner/uppföljning:** Tala om för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn nyligen varit på resa utanför Europa. Om du eller ditt barn skulle drabbas av symtom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart läkare. Läkaren kan vilja fortsätta att följa dig med avseende på förekomsten av infektioner efter det att du eller ditt barn avslutat behandlingen med Enbrel.
- **Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Enbrel kommer din läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken på tuberkulos innan behandlingen med Enbrel påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av din sjukdomshistoria, en lungröntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på patientkortet. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du eller ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t ex ihållande hosta, viktninskning, försämrat allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.
- **Hepatit B:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har eller någonsin har haft hepatit B. Din läkare ska ta prov för hepatit B innan du eller ditt barn påbörjar behandlingen med Enbrel. Behandling med Enbrel kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med Enbrel avbrytas.
- **Hepatit C:** Tala om för läkaren om du eller ditt barn har hepatit C. Din läkare kan vilja kontrollera behandlingen med Enbrel om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Sök omedelbart medicinsk hjälp om du eller ditt barn har symtom

som ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på en potentiellt livshotande störning i blodbilden, som kan kräva att behandlingen med Enbrel avbryts.

- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Din läkare kommer att bestämma om Enbrel är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt, eftersom Enbrel måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för din läkare om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan du får Enbrel. Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom. Barn och vuxna som använder Enbrel kan ha en större risk att utveckla lymfom eller annan typ av cancer. Vissa barn och tonåringar som har fått Enbrel eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som Enbrel har utvecklat cancer, inklusive ovanliga typer som ibland ledde till döden. Vissa patienter som har fått Enbrel har utvecklat hudcancer. Tala om för läkaren om du eller ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller växt på huden.
- **Vattkoppor:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har varit utsatt för vattkoppsmitta under tiden för behandling med Enbrel. Din läkare kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behöver ordinerats till dig.
- **Latex:** Nålskyddet på MYCLIC pennan är gjort av latex (torrt naturgummi). Kontakta din läkare innan du använder Enbrel om nålskyddet kommer att hanteras av, eller Enbrel ges till, någon med känd eller möjlig överkänslighet (allergi) för latex.
- **Alkoholmissbruk:** Enbrel ska inte användas för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för läkaren om du eller ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** Enbrel rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos, en sällsynt inflammationssjukdom. Tala med din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Din läkare avgör om du eller ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med Enbrel.

Barn och ungdomar

Vaccinationer: Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med Enbrel påbörjas. Vissa vacciner, t ex oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med Enbrel pågår. Kontrollera med din eller ditt barns läkare innan du eller ditt barn får någon vaccination.

•

Enbrel ska normalt inte användas till barn under 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder med psoriasis.

Andra läkemedel och Enbrel

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive anakinra, abatacept och sulfasalasin), även receptfria sådana. Använd inte Enbrel samtidigt med läkemedel som har anakinra eller abatacept som aktiv substans.

Graviditet och amning

Enbrel ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Kontakta din läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Om du har fått Enbrel under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått Enbrel under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått Enbrel eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon ökad risk för missbildningar när mamman fått Enbrel under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn.

Tala med din läkare om du vill amma under behandlingen med Enbrel. Det är viktigt att du berättar för barnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att Enbrel har använts under graviditeten och amning innan barnet får något vaccin.

Körförmåga och användning av maskiner

Användning av Enbrel förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Enbrel innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Enbrel

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av Enbrel är för stark eller för svag vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

Du har fått Enbrel 50 mg ordinerat till dig. Det finns även Enbrel 25 mg om du skulle ordineras en dos som är 25 mg.

Dosering för vuxna patienter (från 18 års ålder)

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Rekommenderad dos är 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka i form av en injektion under huden. Din läkare kan bestämma en annan frekvens för dina injektioner.

Plackpsoriasis

Rekommenderad dos är 25 mg givet 2 gånger per vecka eller 50 mg givet en gång per vecka.

Alternativt kan 50 mg ges 2 gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

Din läkare kommer att bestämma hur länge du ska ta Enbrel och om återupptagen behandling behövs med utgångspunkt från behandlingsresultatet. Om Enbrel inte haft någon effekt på ditt tillstånd efter 12 veckor, kan din läkare be dig avsluta behandlingen.

Användning för barn och ungdomar

Den lämpliga dosen och hur ofta den ska ges till ditt barn eller ungdom beror på kroppsvikt och sjukdom. Läkaren bestämmer en korrekt dos för barnet och ordinerar Enbrel med lämplig styrka (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

För patienter från 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller för patienter från 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, är den vanliga dosen 0,4 mg Enbrel per kilo

kroppsvikt (upp till maximalt 25 mg per dos) som ges två gånger per vecka, eller 0,8 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) som ges en gång per vecka.

För patienter från 6 års ålder med psoriasis är den vanliga dosen 0,8 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) givet en gång per vecka. Om Enbrel inte visar någon effekt efter 12 veckor kan läkaren be dig avbryta behandlingen med detta läkemedel.

Din läkare kommer att förse dig med detaljerade instruktioner för beredning och uppmätning av den korrekta dosen.

Metod och väg för tillförsel

Enbrel injiceras under huden (subkutan injektion).

Enbrel kan tas tillsammans med eller utan mat eller dryck.

Detaljerade instruktioner om hur Enbrel ska injiceras finns i avsnitt 7, "Bruksanvisning".

Blanda inte Enbrel-lösningen med något annat läkemedel.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar Enbrel ska tas.

Om du har tagit för stor mängd av Enbrel

Om du har injicerat mer Enbrel än din läkare har föreskrivit (antingen genom att ha injicerat för mycket vid ett tillfälle eller att ha tagit Enbrel för ofta) bör du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal. Ta alltid med den märkta ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

Om du har glömt att ta Enbrel

Om du glömmet en dos, ska du ta injektionen så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos ska tas dagen efter, då ska du hoppa över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som nästa injektion ska tas, ska du inte ta dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för dosen du glömde.

Om du slutar att använda Enbrel

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Om något av nedanstående symtom uppstår, injicera då inte mer Enbrel utan kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare alternativt akutmottagningen på närmaste sjukhus.

- Svårigheter att svälja eller att andas
- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan värmekänsla
- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar)

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av Enbrel och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

Allvarliga biverkningar

Om du eller ditt barn observerar något av följande symtom ska sjukvård omedelbart uppsökas.

- Symtom på en **allvarlig infektion**, såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, frossa, svaghetskänsla eller en varm, röd och spänd yta i huden eller vid en led.
- Symtom på någon **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blekhet.
- Symtom på någon **neurologisk sjukdom**, såsom känslösbortfall och en stickande känsla, synförändringar eller muskelsvaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt** eller **försämrad hjärtsvikt**, såsom trötthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälld nacke och buk, svårt att andas på natten, hosta eller blåaktig färg på naglar eller läppar.
- Symtom på **cancersjukdom**: Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisation. Dessa symtom kan vara viktnedgång, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (då antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förnimmelser eller syn.
- Symtom på **inflammatorisk allmänsjukdom** (lupus) eller lupusliknande syndrom som viktförändring, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelsmärta, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärlen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda.

Detta är sällsynta eller mindre vanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång). Om något av ovanstående symtom uppstår, kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare eller akutmottagningen på närmaste sjukhus.

Kända biverkningar av Enbrel är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
Infektioner (inklusive förkylning, bihåleinflammation, bronkit, urinvägsinfektion, hudinfektioner), reaktioner på injektionsstället (såsom blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta, svullnad) (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden, vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts nyligen) och huvudvärk.
- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
Allergiska reaktioner, feber, utslag, klåda, antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikroppsbildning).
- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
Allvarliga infektioner, (inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen), förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar), lågt antal blodplättar, hudcancer (exklusive melanom), lokal svullnad av huden (angioödem), näselfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar), ögoninflammation, psoriasis (nydebuterad eller försämrad), inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ, förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat, är frekvensen av förhöjda levervärden ”vanliga”), kramp och smärta i magen, diarré, viktnedgång eller blod i avföringen (tecken på tarmsjukdom).
- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):
Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pipande andning),

lymfom (en typ av blodcancer), leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen), melanom (en typ av hudcancer), en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar, påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de av multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg), tuberkulos, nydebuterad hjärtsvikt, krampanfall, lupus eller lupusliknande symtom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet), hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och flagnig av huden, lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vit-gråa linjer på slemhinnor), inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit, hos patienter som även får metotrexat är frekvensen ”mindre vanliga”), immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos), inflammation eller fibros i lungorna (hos patienter som även får metotrexat är frekvensen för inflammation och fibros i lungorna ”mindre vanliga”).

- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare): Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar (aplastisk anemi).
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data): Merkelcellcancer (en typ av hudcancer). Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden, överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiveringssyndrom), reaktivering av hepatit B (en leverinfektion), skada på de små filtren i njurarna vilket leder till försämrad njurfunktion (glomerulonefrit, även kallat njurinflammation), försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag).

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningar och biverkningsfrekvens hos barn och ungdomar är desamma som hos vuxna, se beskrivningen ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Enbrel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på etiketten på MYCLIC förfylld injektionspenna efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter att Enbrel förfylld injektionspenna tagits ut ur kylskåpet, **vänta 15-30 minuter för att Enbrel-lösningen ska anta rumstemperatur**, värm inte upp Enbrel på något annat sätt. Därefter rekommenderas omedelbar användning.

Enbrel kan förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till maximalt 25 °C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Enbrel ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som

Enbrel tas ut ur kylskåpet och datumet när Enbrel ska kasseras (inte längre än 4 veckor efter uttag från kylskåpet).

Inspektera lösningen i den förfyllda injektionspennan genom att titta genom det genomskinliga inspektionsfönstret. Den ska vara klar eller lätt opalskimrande, färglös till blekt gul eller ljusbrun och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta utseende är normalt för Enbrel. Använd inte lösningen om den är missfärgad, grumlig eller om andra partiklar än de som beskrivs ovan förekommer. Om du är oroad över lösningens utseende ska du kontakta apotekspersonal för hjälp.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen i Enbrel är etanercept. Varje MYCLIC förfylld injektionspenna innehåller 50 mg etanercept.

Övriga innehållsämnen är:

Sackaros, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfostatdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Enbrel levereras som en injektionsvätska, lösning, i en förfylld injektionspenna (MYCLIC) (lösning för injektion). MYCLIC injektionspenna innehåller en klar, färglös till blekt gul eller ljusbrun injektionsvätska. Varje förpackning innehåller 2, 4 eller 12 förfyllda injektionspennor och 2, 4 eller 12 kompresser med alkohol för användning före injektionen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

•

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH).
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

7. Bruksanvisning

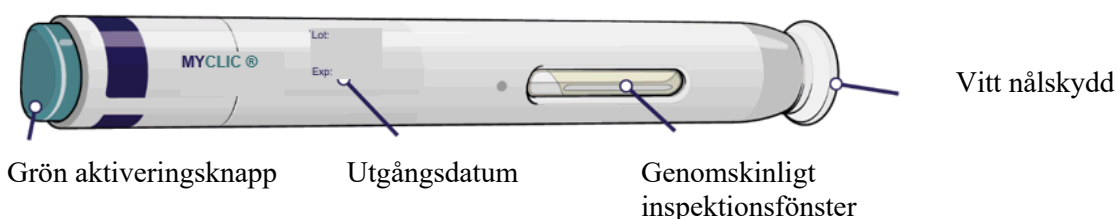
Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (etanercept) Endast för subkutan injektion

Inledning

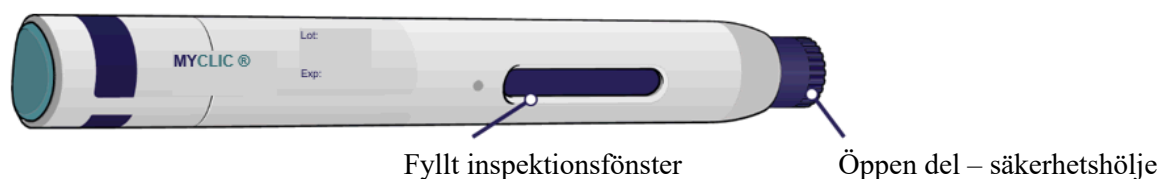
- I anvisningarna nedan beskrivs hur du använder MYCLIC injektionspenna för att injicera Enbrel.
- Läs anvisningarna noggrant och följ dem steg för steg.
- Din läkare eller sjuksköterska talar om hur du ska injicera Enbrel. Försök inte att injicera innan du är säker på hur du ska använda MYCLIC injektionspenna på rätt sätt.
- Be din vårdgivare om hjälp om du har några frågor om hur du ska injicera.

MYCLIC förfylld injektionspenna

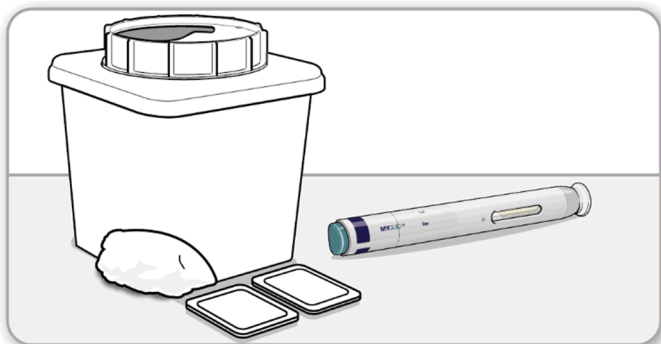
Före injektionen



Efter injektionen

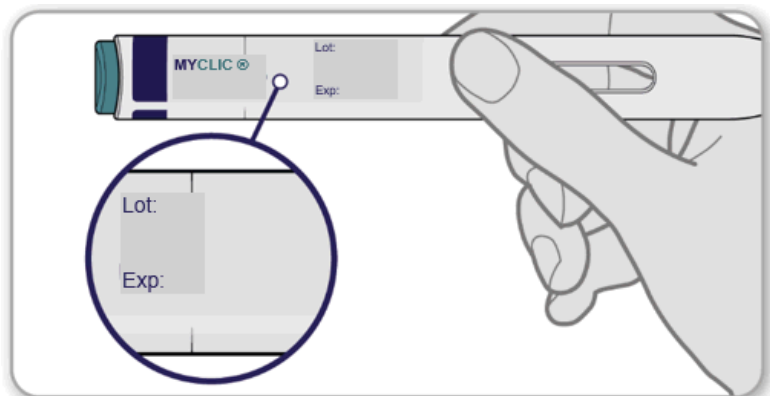


Steg 1: Förberedelser inför en Enbrel-injektion



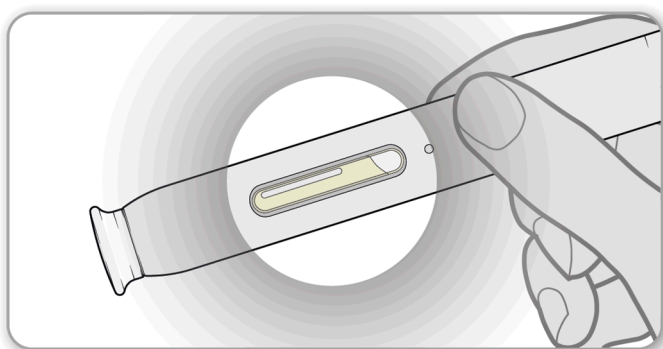
- **Ta fram** följande föremål inför varje injektion och lägg dem på en ren, väl upplyst och plan yta:
 - en MYCLIC förfylld injektionspenna
 - en alkoholkompress
 - en lämplig behållare för vassa föremål (ingår inte)
 - rena bomullstussar eller kompresser (ingår inte).
- Skaka **inte** injektionspennan.
- Ta **inte** av det vita nålskyddet förrän du instrueras att göra det.
- För att göra injektionen behagligare kan du låta injektionspennan ligga i rumstemperatur i 15-30 minuter med det vita nålskyddet på.
- Värm **inte** upp injektionspennan på något annat sätt.

Steg 2: Kontrollera utgångsdatum och dos på etiketten



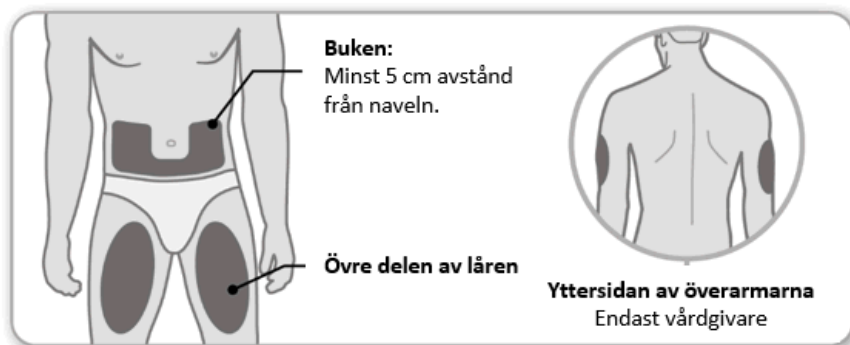
- **Kontrollera** utgångsdatumet (månad/år) på injektionspennans etikett.
- **Säkerställ** att det står rätt dosstyrka på injektionspennans etikett.
- Om utgångsdatumet har passerat eller om dosen inte är den du har fått ordinerad ska du **inte** använda injektionspennan utan kontakta apotekspersonal för att få hjälp.

Steg 3: Inspektera läkemedlet



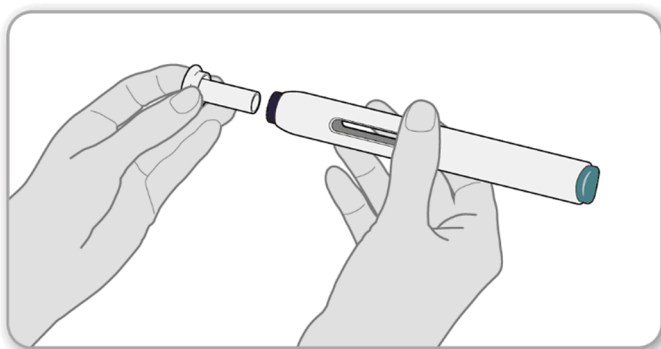
- **Inspektera** läkemedlet i injektionspennan genom att titta i det genomskinliga inspektionsfönstret. Lösningen ska vara klar eller lätt opalskimrande, färglös till svagt gul eller svagt brun och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta utseende är normalt för Enbrel.
- Använd **inte** läkemedlet om det är missfärgat eller grumligt, eller om det finns andra partiklar än de som beskrivs ovan. Om du är osäker på läkemedlets utseende ska du kontakta apotekspersonal för hjälp.
- **Obs!** Det kan synas en luftbubbla i fönstret, vilket är normalt.

Steg 4: Välja och rengöra injektionsstället



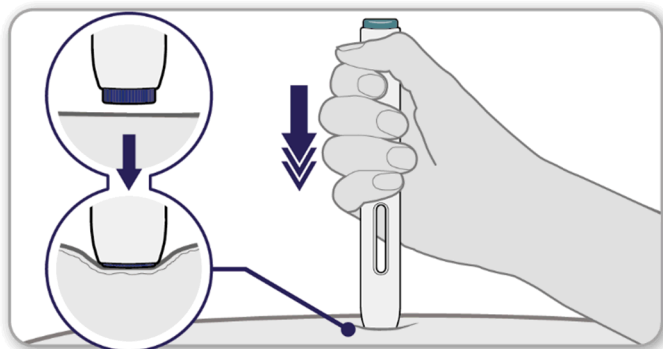
- **Välj** ett injektionsställe mitt på framsidan av övre delen av låren eller buken på 5 cm avstånd från naveln. Yttersidan av överarmarnas baksida kan också användas av vårdgivare.
- **Varje** injektion ska ges minst 3 cm från där du injicerade senast. Injicera **inte** på ställen där huden är öm, har blåmärke eller är hård. Undvik ställen med ärr eller bristningar. Om du har psoriasis ska du **inte** injicera i upphöjd, tjock, röd eller fjällande hud.
- **Rengör** injektionsstället med tvål och vatten eller med en alkoholkompress om du tycker det är enklare.
- **Låt** stället torka. Du ska **inte** vidröra, fläkta eller blåsa på det rengjorda injektionsstället.

Steg 5: Ta av nålskyddet



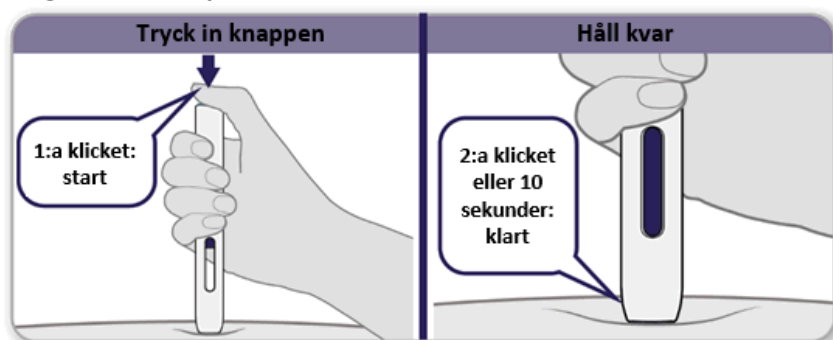
- **Ta av** det vita nålskyddet genom att dra det rakt ut. Böj **inte** nålskyddet medan du tar av det.
- Sätt **inte** tillbaka nålskyddet när du har tagit av det.
- När du har tagit av nålskyddet ser du ett lila säkerhetshölje som sticker ut en liten bit från injektionsspennans ände. Tryck **inte** på säkerhetshöljet med fingrarna.
- Använd **inte** injektionsspennan om du tappar den när nålskyddet är avtaget.
Obs! Det kan synas en droppe vätska vid nålens spets. Det är normalt.

Steg 6: Tryck injektionspennan ordentligt mot huden



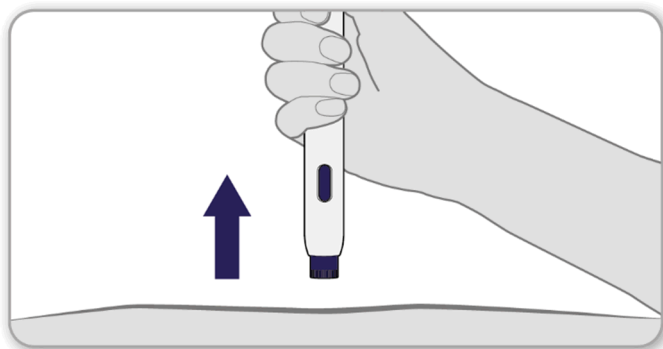
- **Tryck** den öppna delen av pennan ordentligt mot huden med 90 graders vinkel så att det lila säkerhetshöljet trycks in helt i injektionspennan.
Obs! Det går bara att trycka på den gröna knappen om säkerhetshöljet är fullständigt intryckt i pennan.
Om man klämmer ihop eller sträcker huden före injektionen för att göra injektionsstället fastare kan det bli lättare att trycka på injektionsknappen.

Steg 7: Starta injektionen



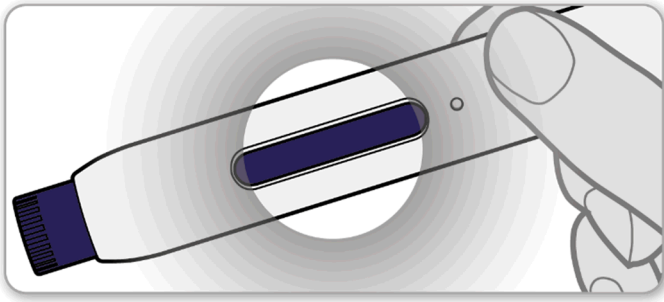
- **Tryck in** den gröna knappen fullständigt så att du hör ett **”klick”**. Klicket betyder att injektionen startar.
- **Fortsätt att hålla** injektionspennan tryckt mot huden tills du hör ett **andra ”klick”** eller tills det har gått 10 sekunder från det första klicket (tills det av alternativen som inträffar först).
Obs! Om du inte kan starta injektionen enligt beskrivningen ovan ska du trycka injektionspennan hårdare mot huden och trycka på den gröna knappen igen.

Steg 8: Lyfta bort injektionspennan från huden



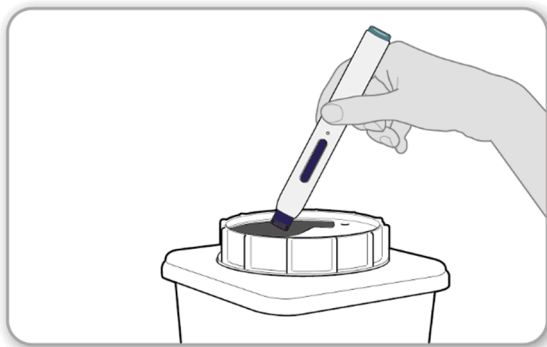
- **Ta bort** injektionspennan från huden genom att lyfta den rakt ut från injektionsstället.
- Det lila säkerhetshöljet åker ut automatiskt så att det täcker nålen.

Steg 9: Kontrollera inspektionsfönstret



- **Kontrollera** injektionspennans inspektionsfönster. Det ska vara helt lila.
- Om fönstret inte är lila kanske du inte har fått en hel dos. Kontakta din sjuksköterska eller apotekspersonal för att få hjälp. Försök **inte** använda injektionspennan igen. Försök **inte** använda en annan injektionspena.
- Om du upptäcker lite blod vid injektionsstället, tryck en bomullstuss eller kompress mot injektionsstället i 10 sekunder. Gnugga **inte** mot injektionsstället.
Obs: Injektionsknappen kan förbli intryckt. Det är normalt.

Steg: 10 Kassering



- **Kassera** den använda injektionspennan enligt anvisningarna från din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Försök **inte** sätta tillbaka nålskyddet på injektionspennan.
- Tryck **inte** på änden av säkerhetshöljet. Kontakta din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du har några frågor.

--Slut på bruksanvisningen--

Bipacksedel: Information till användaren

Enbrel 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning för användning till barn etanercept

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före och under behandling med Enbrel.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats till ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Enbrel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Enbrel
3. Hur du använder Enbrel
4. Eventuella biverkningar
5. Förvaring av Enbrel
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Enbrel är och vad det används för

Enbrel är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det binder till ett annat protein som orsakar inflammation och blockerar dess aktivitet. Denna blockering minskar inflammationen som är förknippad med sjukdomen.

Enbrel används för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barndomsreumatism (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt:
 - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder.
 - Ledinflammation som är kopplad till hudsjukdomen psoriasis (psoriasisartrit) hos patienter från 12 års ålder.
- För patienter från 12 års ålder med muskel-, senfästes- och ledinflammation (entsitrelaterad artrit) när andra vanliga behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga.
- Svår psoriasis hos patienter från 6 års ålder som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

2. Vad du behöver veta innan du använder Enbrel

Använd inte Enbrel

- om ditt barn är allergiskt mot etanercept eller mot något annat innehållsämne i Enbrel (anges i avsnitt 6). Om ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Enbrel och kontakta omedelbart ditt barns läkare.
- om ditt barn har, eller löper risk att utveckla en allvarlig infektion i blodet som kallas blodförgiftning. Om du inte är säker, kontakta ditt barns läkare.
- om ditt barn har en infektion. Om du är osäker, kontakta då ditt barns läkare.
-

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Enbrel.

- **Allergiska reaktioner:** Om ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Enbrel och kontakta omedelbart ditt barns läkare.
- **Latex:** Gumminålskyddet är gjort av latex (torrt naturgummi). Kontakta läkare innan du använder Enbrel om nålskyddet kommer att hanteras av, eller Enbrel ges till, någon med känd eller möjlig överkänslighet (allergi) mot latex.
- **Infektioner/operationer:** Om ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation, kan ditt barns läkare vilja övervaka behandlingen med Enbrel.
- **Infektioner/diabetes:** Berätta för ditt barns läkare om ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
- **Infektioner/uppföljning:** Tala om för läkaren om ditt barn nyligen varit på resa utanför Europa. Om barnet skulle drabbas av symtom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart läkare. Läkaren kan vilja fortsätta att följa ditt barn med avseende på förekomsten av infektioner efter det att ditt barn avslutat behandlingen med Enbrel.
- **Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Enbrel kommer ditt barns läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken på tuberkulos innan behandlingen med Enbrel påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av ditt barns sjukdomshistoria, en lungröntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på patientkortet. Det är viktigt att du talar om för läkaren om ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t ex ihållande hosta, viktminskning, försämrat allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta ditt barns läkare.
- **Hepatit B:** Tala om för ditt barns läkare om ditt barn har eller någonsin har haft hepatit B. Ditt barns läkare ska ta prov för hepatit B innan ditt barn påbörjar behandlingen med Enbrel. Behandling med Enbrel kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med Enbrel avbrytas.
- **Hepatit C:** Tala om för läkaren om ditt barn har hepatit C. Ditt barns läkare kan vilja kontrollera behandlingen med Enbrel om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Sök omedelbart medicinsk hjälp om ditt barn har symtom som ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på en potentiellt livshotande störning i blodbilden, som kan kräva att behandlingen med Enbrel avbryts.
- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Berätta för ditt barns läkare om ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Ditt barns läkare kommer att bestämma om Enbrel är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Berätta för ditt barns läkare om ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt, eftersom Enbrel måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för ditt barns läkare om ditt barn har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan ditt barn får Enbrel. Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom. Barn och vuxna som använder Enbrel kan ha en större risk att utveckla lymfom eller

annan typ av cancer. Vissa barn och tonåringar som har fått Enbrel eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som Enbrel har utvecklat cancer, inklusive ovanliga typer som ibland ledde till döden. Vissa patienter som har fått Enbrel har utvecklat hudcancer. Tala om för läkaren om ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller växt på huden.

- **Vattkoppor:** Tala om för ditt barns läkare om ditt barn har varit utsatt för vattkoppsmitta under tiden för behandling med Enbrel. Läkaren kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behövs.
- **Alkoholmissbruk:** Enbrel ska inte användas för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för läkaren om ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** Enbrel rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos, en sällsynt inflammationssjukdom. Tala med läkaren om ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för ditt barns läkare om ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Ditt barns läkare avgör om ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med Enbrel.

Barn och ungdomar

Vaccinationer: Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med Enbrel påbörjas. Vissa vacciner, t ex oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med Enbrel pågår. Kontrollera med ditt barns läkare innan ditt barn får någon vaccination.

•

Enbrel ska normalt inte användas till barn under 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder med psoriasis.

Andra läkemedel och Enbrel

Tala om för ditt barns läkare eller apotekspersonal om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive anakinra, abatacept och sulfasalasin), även receptfria sådana. Använd inte Enbrel samtidigt med läkemedel som har anakinra eller abatacept som aktiv substans.

Graviditet och amning

Enbrel ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Kontakta din läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Om du har fått Enbrel under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått Enbrel under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått Enbrel eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon ökad risk för missbildningar när mamman fått Enbrel under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn.

Tala med din läkare om du vill amma under behandlingen med Enbrel. Det är viktigt att du berättar för barnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att Enbrel har använts under graviditeten och amning innan barnet får något vaccin.

Körförmåga och användning av maskiner

Användning av Enbrel förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du använder Enbrel

Användning för barn och ungdomar

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga ditt barns läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av Enbrel är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

Den lämpliga dosen och hur ofta den ska ges till ditt barn eller ungdom beror på kroppsvikt och sjukdom. Barnets läkare kommer att ge dig noggranna instruktioner för beredning och uppmätning av den rätta dosen.

Injektionsflaskan 10 mg är avsedd för barn som ordineras en dos på 10 mg eller mindre. Varje injektionsflaska ska användas endast för en dos av endast en patient och resten ska kasseras.

För patienter från 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller för patienter från 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, är den vanliga dosen 0,4 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 25 mg per dos) som ges två gånger per vecka, eller 0,8 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) som ges en gång per vecka.

För patienter från 6 års ålder med psoriasis är den vanliga dosen 0,8 mg Enbrel per kilo kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg per dos) givet en gång per vecka. Om Enbrel inte visar någon effekt efter 12 veckor kan läkaren be dig avbryta behandlingen med detta läkemedel.

Metod och väg för tillförsel

Enbrel injiceras under huden (subkutan injektion).

Enbrel kan tas tillsammans med eller utan mat eller dryck.

Pulvret måste lösas upp före användning. **Detaljerade instruktioner om hur Enbrel ska beredas och injiceras finns i avsnitt 7, "Bruksanvisning"**. Blanda inte Enbrel-lösningen med något annat läkemedel.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar Enbrel ska tas.

Om du har tagit för stor mängd av Enbrel

Om du eller ditt barn har injicerat för stor mängd Enbrel (antingen i för stor mängd eller för ofta i förhållande till vad barnets läkare har föreskrivit) kontakta omedelbart barnets läkare eller apotekspersonal. Ta alltid med den märkta ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

Om du har glömt att ta Enbrel

Om du glömmet en dos, ska du ta injektionen så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos ska tas dagen efter, då ska du hoppa över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som nästa injektion ska tas ska du inte ge ditt barn dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för den glömda dosen.

Om du slutar att använda Enbrel

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Om något av nedanstående symtom uppstår, injicera då inte mer Enbrel utan kontakta omedelbart ditt barns läkare alternativt akutmottagningen på närmaste sjukhus.

- Svårigheter att svälja eller att andas
- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan värmekänsla
- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar)

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av Enbrel och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

Allvarliga biverkningar

Om du observerar något av följande symtom ska ditt barn omedelbart uppsöka sjukvård.

- Symtom på en allvarlig infektion, såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, frossa, svaghetskänsla eller en varm, röd och spänd yta i huden eller vid en led.
- Symtom på någon **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blekhet.
- Symtom på någon **neurologisk sjukdom**, såsom känslösbortfall och en stickande känsla, synförändringar eller muskelsvaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt** eller **försämrad hjärtsvikt**, såsom trötthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälld nacke och buk, svårt att andas på natten, hosta eller blåaktig färg på naglar eller läppar.
- Symtom på **cancersjukdom**: Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisation. Dessa symtom kan vara viktnedgång, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (då antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förmimmelser eller syn.
- Symtom på **inflammatorisk allmänsjukdom** (lupus) eller lupusliknande syndrom som viktförändring, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelsmärta, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärlen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda.

Detta är sällsynta eller mindre vanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång). Om något av ovanstående symtom uppstår, kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare eller akutmottagningen på närmaste sjukhus.

Kända biverkningar av Enbrel är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
Infektioner (inklusive förkylning, bihåleinflammation, bronkit, urinvägsinfektion, hudinfektioner), reaktioner på injektionsstället (såsom blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta, svullnad) (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden, vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts nyligen) och huvudvärk.

- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
Allergiska reaktioner, feber, utslag, klåda, antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikroppsbildning).
- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
Allvarliga infektioner, inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen, förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar), lågt antal blodplättar, hudcancer (exklusive melanom), lokal svullnad av huden (angioödem), nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar), ögoninflammation, psoriasis (nydebuterad eller försämrad), inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ, förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat, är frekvensen av förhöjda levervärden ”vanliga”), kramp och smärta i magen, diarré, viktnedgång eller blod i avföringen (tecken på tarmsjukdom).
- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):
Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pipande andning), lymfom (en typ av blodcancer), leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen), melanom (en typ av hudcancer), en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar, påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de av multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg), tuberkulos, nydebuterad hjärtsvikt, krampanfall, lupus eller lupusliknande symtom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet), hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och flagnings av huden, lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vit-gråa linjer på slemhinnor), inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit, hos patienter som även får metotrexat är frekvensen ”mindre vanliga”), immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos), inflammation och fibros i lungorna (hos patienter som även får metotrexat är frekvensen för inflammation och fibros i lungorna ”mindre vanliga”).
- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):
Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar (aplastisk anemi).
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data): Merkelcellcancer (en typ av hudcancer). Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden, överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiveringssyndrom), reaktivering av hepatit B (en leverinfektion), skada på de små filtren i njurarna vilket leder till försämrad njurfunktion (glomerulonefrit, även kallat njurinflammation), försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag).

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningar och biverkningsfrekvens hos barn och ungdomar är desamma som hos vuxna, se beskrivningen ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Enbrel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.

Innan Enbrel injektionslösning görs i ordning, kan Enbrel förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till maximalt 25 °C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Enbrel ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som Enbrel tas ut ur kylskåpet och datumet när Enbrel ska kasseras (inte längre än 4 veckor efter uttag från kylskåpet). Detta nya utgångsdatum ska inte vara senare än det utgångsdatum som finns på ytterkartongen.

När injektionslösningen med Enbrel har gjorts i ordning, rekommenderas omedelbar användning. Injektionslösningen kan dock användas i upp till 6 timmar när den förvaras i temperaturer upp till högst 25 °C.

Använd inte detta läkemedel om du ser att lösningen inte är klar eller innehåller partiklar. Lösningen ska vara klar, färglös till blekt gul eller ljusbrun, utan klumpar, flagor eller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen i Enbrel är etanercept. Varje flaska av Enbrel 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska för användning till barn innehåller 10 mg etanercept. Beredd Enbrel-lösning innehåller 10 mg/ml etanercept.

Övriga innehållsämnen är:

Pulver: Mannitol (E 421), sackaros och trometamol.

Lösningsmedel: Vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Enbrel 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska för användning till barn levereras som ett vitt pulver med lösningsmedel för beredning av en injektionslösning (pulver till injektionsvätska). Varje förpackning innehåller 4 injektionsflaskor, 4 förfyllda sprutor med vatten för injektionsvätska, 4 injektionsnålar, 4 adaptrar till injektionsflaskor och 8 kompresser med alkohol.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amunds
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

7. Bruksanvisning

Detta avsnitt är indelat i följande underrubriker.

- a. Inledning**
- b. Förberedelser inför en injektion**
- c. Att göra i ordning den dos av Enbrel som ska injiceras**
- d. Tillsats av spädningsvätska**
- e. Att dra upp Enbrellösningen ur flaskan**
- f. Placera nålen på sprutan**
- g. Att välja ett ställe att injicera på**
- h. Att förbereda ett ställe för injektion och att injicera Enbrel-lösningen**
- i. Destruktion av materialet**

a. Inledning

Följande anvisningar beskriver hur du bereder och injicerar Enbrel injektionslösning. Läs dessa anvisningar noggrant och följ dem steg för steg. Du kommer att bli instruerad av ditt barns läkare eller dennes medhjälpare om tekniken för hur du ger en injektion och om mängden som ska ges till barnet. Försök inte injicera innan du är säker på att du kan bereda och injicera injektionslösningen .

Injektionslösningen ska inte blandas i spruta eller injektionsflaska som innehåller något annat läkemedel. Se avsnitt 5 för instruktioner om hur Enbrel ska förvaras.

b. Förberedelser inför en injektion

- Tvätta händerna ordentligt.
- Se till så att du har en ren, väl upplyst, plan arbetsyta.
- Dosbrickan ska innehålla följande artiklar: (Om något saknas, använd inte brickan och kontakta apoteket.) Använd endast de artiklar som finns på listan. Använd **INTE** någon annan spruta.

1 Enbrelflaska

1 Förfylld spruta med klar, färglös vätska (vatten för injektionsvätskor)

1 Nål

1 Adapter

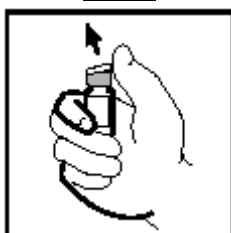
2 Kompresser med alkohol

- Se efter vilka utgångsdatum som finns angivna på flaskans och sprutans etiketter. De ska inte användas efter den angivna månaden och året.

c. Att göra i ordning den dos av Enbrel som ska injiceras

- Töm brickan.
- Tag loss plastlocket från Enbrel-flaskan (se bild 1.) Tag **INTE** bort den grå proppen eller aluminiumringen kring toppen på flaskan.

Bild 1



- Använd en ny kompress med alkohol för att göra ren den grå proppen på Enbrel-flaskan. När proppen har gjorts ren får den inte beröras med fingrarna eller komma i kontakt med någon yta.
- Ställ flaskan på en ren plan yta
- Ta bort skyddspapperet från baksidan av adapterförpackningen
- Placera adaptern på toppen av Enbrel-flaskan så att adapters spets är centrerad på toppen av proppen (se bild 2) medan den fortfarande är inpackad i skyddsplasten.
- Håll flaskan stadigt med en hand placerad på den plana ytan. Tryck adapterförpackningen **BESTÄMT RAKT NEDÅT** med den andra handen, tills du känner att adapters spets har trängt igenom proppen på flaskan, och **KÄNNER OCH HÖR ATT ADAPTERNS LOCK ÄR PÅ PLATS** (se bild 3). Tryck **INTE** ner adaptern i vinkel med flaskan (se bild 4). Det är viktigt att spetsen på adaptern har penetrerat proppen fullständigt.

Bild 2

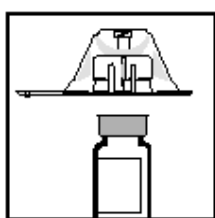
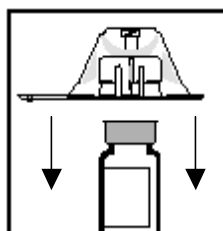
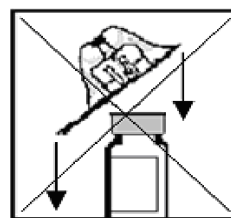


Bild 3



RÄTT

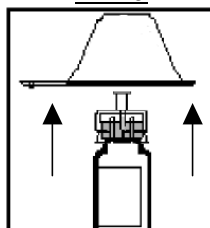
Bild 4



FEL

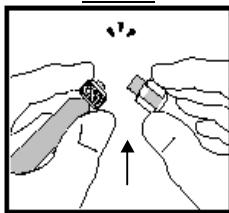
- Håll flaskan i en hand och ta bort skyddsplasten från adaptern (se bild 5).

Bild 5



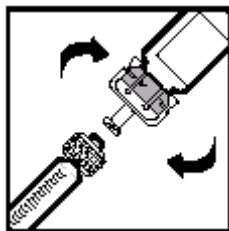
- Tag bort gummiproppen på sprutspetsen genom att bryta den vita proppen längs perforeringen . Det gör du genom att hålla runt den vita proppen medans du vickar änden på den med den andra handen och böjer den upp och ner tills den bryts (se bild 6). **Ta inte bort den vita ringen som sitter kvar på sprutan.**

Bild 6



- Använd inte sprutan om perforeringen mellan spetsen och proppen redan är bruten utan börja då om på nytt med en ny dosbricka.
- Håll i glasdelen på sprutan (håll inte i den vita ringen) i den ena handen och adaptern (inte flaskan) i den andra, fäst sprutan på adaptern genom att sticka in spetsen i öppningen och vrida medsols tills den sitter stadigt (se bild 7).

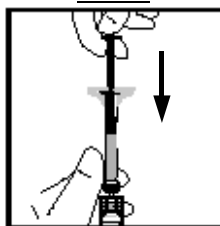
Bild 7



d. Tillsats av spädningsvätska

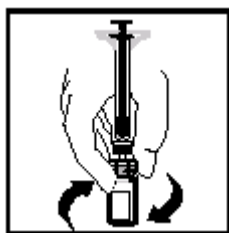
- Håll flaskan stående på en plan yta. Tryck **MYCKET LÅNGSAMT** in kolven tills all vätska överförs till flaskan. Långsam rörelse minskar tendensen till att det bildas skum (se bild 8).
- När vätskan överförs till Enbrel-flaskan kan det hända att kolven åker upp av sig själv. Detta beror på lufttrycket i flaskan och är inte något att bry sig om.

Bild 8



- Med sprutan fortfarande festsittande på flaskan, rör försiktigt flaskan i cirklar, så att pulvret löser sig (se bild 9). Flaskan ska **INTE** skakas. Vänta tills allt pulver har löst sig (normalt mindre än 10 minuter). Lösningen ska vara klar och färglös till blekt gul eller ljusbrun, utan klumpar, flagor eller partiklar. En viss förekomst av vitt skum i flaskan är normalt. Använd **INTE** Enbrel om pulvret i flaskan inte har löst sig inom 10 minuter utan börja då om på nytt med en ny dosbricka.

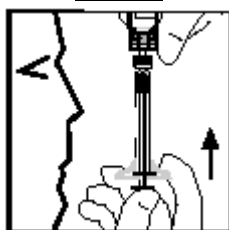
Bild 9



e. Att dra upp Enbrellösningen ur flaskan

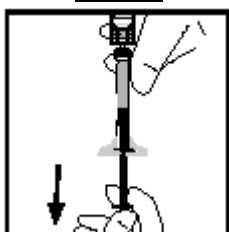
- Läkaren eller dennes medhjälpare ska ha instruerat dig om den rätta mängd lösning som ska dras upp från injektionsflaskan. Om läkaren inte har gett denna instruktion, vänligen ta kontakta med henne/honom.
- Låt sprutan sitta kvar i flaskan och adaptern. Håll injektionsflaskan upp och ned i ögonhöjd. Tryck kolven ända in i sprutan (se bild 10).

Bild 10



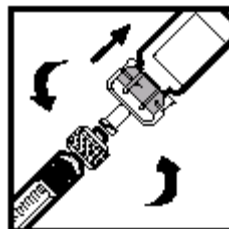
- Dra därefter försiktigt ut kolven, så att vätskan sugts in i sprutan (se bild 11). Dra endast ut den mängd vätska, som ditt barns läkare har anvisat. Efter det att du har dragit ut Enbrel-lösningen från flaskan, kan det finnas lite luft kvar i sprutan. Det gör inget eftersom luften kommer att avlägsnas i ett senare steg.

Bild 11



- Med injektionsflaskan fortfarande upp och ner, ta loss sprutan från adaptern genom att vrida moturs (se bild 12).

Bild 12



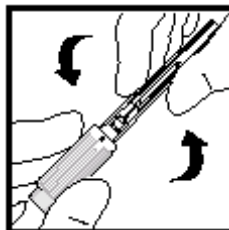
- Placera den fyllda sprutan på den rena, plana ytan. Försäkra dig om att spetsen inte vidrör någonting. Var försiktig så att inte kolven trycks in.

f. Placera nålen på sprutan

- Nålen har förpackats i en plastförpackning för att hålla den steril.

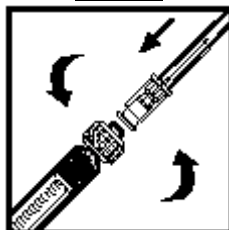
- För att öppna plastförpackningen, håll den korta, vida änden i en hand. Håll den andra handen på den längre delen av förpackningen.
- För att bryta förseglingen, vicka den långa änden upp och ner tills den bryts (se bild 13).

Bild 13



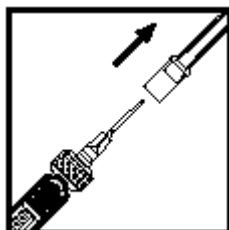
- När förseglingen är bruten, ta bort den korta vida änden av plastförpackningen.
- Nålen kommer fortfarande att vara kvar i den långa delen av förpackningen.
- Håll nålen och förpackningen i en hand, ta upp sprutan och sätt fast sprutans spets i nålöppningen.
- Fäst sprutan på nålen genom att vrida den medsols tills den sitter helt fast (bild 14).

Bild 14



- Tag bort nålskyddet genom att dra det rakt ut från sprutan. Var noggrann med att inte beröra nålen eller låta nålen komma i kontakt med någon yta (se bild 15). Var försiktig så att du inte böjer eller vrider nålskyddet när du tar bort det, eftersom detta kan skada nålen.

Bild 15



- Håll sprutan upprätt och avlägsna eventuella luftbubblor genom att försiktigt trycka på kolven tills luften har försvunnit (se bild 16).

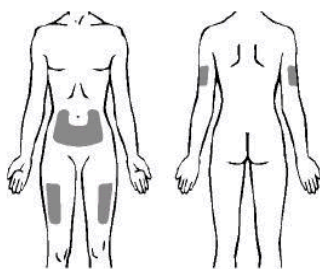
Bild 16



g. Att välja ett ställe att injicera på

- De tre injektionsställen som rekommenderas är: 1) mitt på framsidan av låren, 2) buken, förutom ett 5 cm stort område precis runt naveln, och 3) yttre delen av överarmen (se bild 17). Om du injicerar dig själv bör du inte använda yttre delen av överarmen.

Bild 17

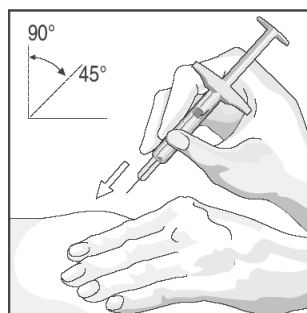


- Använd ett nytt injektionsställe för varje ny injektion. Varje ny injektion bör ges minst 3 cm från ett tidigare injektionsställe. Injicera inte på sådana ställen där huden är öm, har blåmärke, är röd eller hård. Undvik ställen med ärr eller bristningar. (Det kan vara praktiskt att föra bok över vilka injektionsställen som har använts.)
- Om barnet har psoriasis, försök undvika att injicera i hudfläckar som är förhöjda, tjocka, röda eller fjälliga ("hudlesioner av psoriasistyp").

h. Att förbereda ett ställe för injektion och att injicera Enbrel-lösningen

- Rengör huden där Enbrel ska injiceras med en ny alkoholfuktad kompress. Använd cirkelformade rörelser. Vidrör **INTE** den rengjorda huden innan injektionen är given.
- När den rengjorda huden har torkat, nyp tag om huden och håll ett stadigt grepp med ena handen. Håll sprutan som en penna med den andra handen.
- Tryck med en snabb kort rörelse in nålen hela vägen genom huden i en vinkel mellan 45° och 90° (se bild 18). Med tiden kommer du att hitta den vinkel som känns bäst för barnet. Var försiktig så att du inte trycker in nålen i huden för långsamt, eller med för stor kraft.

Bild 18



- Släpp huden som du håller i när nålen är helt och hållet intryckt i huden. Håll med din lediga hand i sprutans nedre del för att hålla den stadig. Tryck sedan in kolven så att all vätska injiceras i en **långsam**, jämn fart (se bild 19).

Bild 19



- När sprutan är tom dras nålen ut ur huden. Se till att den dras ut med samma vinkel som den stacks in.
- Håll en bomullstuss mot injektionsstället i 10 sekunder. Det kan blöda lite. Gnid **INTE** injektionsstället. Inget förband behövs.

i. Destruktion av materialet

- Sprutan och nålarna får **ALDRIG** användas flera gånger. Följ anvisningarna från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal för hur du ska kassera de använda nålarna och sprutorna.

Om du har några frågor kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal som har kunskap om Enbrel.

Bipacksedel: Information till användaren

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser etanercept

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före och under behandling med Enbrel.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller till ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina eller ditt barns.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

Informationen i denna bipacksedel har delats in i följande 6 avsnitt:

1. Vad Enbrel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Enbrel
3. Hur du använder Enbrel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Enbrel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar (se ”Bruksanvisning”)

1. Vad Enbrel är och vad det används för

Enbrel är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det binder till ett annat protein som orsakar inflammation och blockerar dess aktivitet. Denna blockering minskar inflammationen som är förknippad med sjukdomen.

Hos vuxna (18 år och äldre) kan Enbrel användas för måttlig eller svår **reumatoid artrit**, **psoriasisartrit**, svår **axial spondylartrit** inklusive **ankyloserande spondylit**, och måttlig eller svår **psoriasis** – för varje fall oftast när andra allmänt använda behandlingar inte har verkat tillräckligt bra eller är olämpliga för dig.

Enbrel används vanligtvis i kombination med metotrexat för behandling av reumatoid artrit, men det kan också användas som enda läkemedel om behandling med metotrexat är olämplig för dig. Vare sig Enbrel används som enda läkemedel eller i kombination med metotrexat, kan Enbrel bromsa skadorna på dina leder som orsakas av reumatoid artrit samt förbättra din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter som har flera leder angripna av psoriasisartrit kan Enbrel öka förmågan att utföra dagliga aktiviteter. För patienter med flera symmetriska värkande eller svullna leder (t.ex. händer, handleder och fötter), kan Enbrel fördröja nedbrytningen av ledytorna.

Enbrel används även för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barndomsreumatism (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt:
 - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder.

- Ledinflammation som är kopplad till hudsjukdomen psoriasis (psoriasisartrit) hos patienter från 12 års ålder.
- För patienter från 12 års ålder med muskel-, senfästes- och ledinflammation (entesitrelaterad artrit) när andra vanliga behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga.
- Svår psoriasis hos patienter från 6 års ålder som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

2. Vad du behöver veta innan du använder Enbrel

Använd inte Enbrel:

- om du eller ditt barn är allergisk mot etanercept eller något annat innehållsämne i Enbrel (anges i avsnitt 6). Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Enbrel och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har, eller löper risk att utveckla en allvarlig infektion i blodet som kallas blodförgiftning. Om du är osäker, kontakta din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har en infektion av något slag. Om du är osäker, kontakta din läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Enbrel.

- **Allergiska reaktioner:** Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Enbrel och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
- **Infektioner/operationer:** Om du eller ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation, kan din eller ditt barns läkare vilja övervaka behandlingen med Enbrel.
- **Infektioner/diabetes:** Berätta för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
- **Infektioner/uppföljning:** Tala om för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn nyligen varit på resa utanför Europa. Om du eller ditt barn skulle drabbas av symtom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart läkare. Läkaren kan vilja fortsätta att följa dig eller ditt barn med avseende på förekomsten av infektioner efter det att du eller ditt barn avslutat behandlingen med Enbrel.
- **Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Enbrel kommer din läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken på tuberkulos innan behandlingen med Enbrel påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av din sjukdomshistoria, en lungröntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på patientkortet. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du eller ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktminskning, försämrat allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.
- **Hepatit B:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har eller någonsin har haft hepatit B. Din läkare ska ta prov för hepatit B innan du eller ditt barn påbörjar behandlingen med Enbrel. Behandling med Enbrel kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med Enbrel avbrytas.
- **Hepatit C:** Tala om för läkaren om du eller ditt barn har hepatit C. Din läkare kan vilja kontrollera behandlingen med Enbrel om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Sök omedelbart medicinsk hjälp om du eller ditt barn har symtom som ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på

en potentiellt livshotande störning i blodbilden, som kan kräva att behandlingen med Enbrel avbryts.

- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Din eller ditt barns läkare kommer att bestämma om Enbrel är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Berätta för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt, eftersom Enbrel måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för din läkare om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan du får Enbrel.
Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom.
Barn och vuxna som använder Enbrel kan ha en större risk att utveckla lymfom eller annan typ av cancer.
Vissa barn och tonåringar som har fått Enbrel eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som Enbrel har utvecklat cancer, inklusive ovanliga typer som ibland ledde till döden.
Vissa patienter som har fått Enbrel har utvecklat hudcancer. Tala om för läkaren om du eller ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller växt på huden.
- **Vattkoppor:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har varit utsatta för vattkopps smitta under tiden för behandling med Enbrel. Din eller ditt barns läkare kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behöver ordinerats till dig eller ditt barn.
- **Latex:** Nålskyddet är tillverkat av latex (torrt naturgummi). Kontakta din läkare innan du använder Enbrel om nålskyddet kommer att hanteras av, eller om Enbrel kommer att ges till, någon med känd eller möjlig överkänslighet (allergi) mot latex.
- **Alkoholmissbruk:** Enbrel ska inte användas för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för läkaren om du eller ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** Enbrel rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos, en sällsynt inflammationssjukdom. Tala med din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Din läkare avgör om du eller ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med Enbrel.

Barn och ungdomar

Vaccinationer: Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med Enbrel påbörjas. Vissa vacciner, t.ex. oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med Enbrel pågår. Kontrollera med barnets läkare innan ditt barn får någon vaccination.

Enbrel ska normalt inte användas till barn under 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder med psoriasis.

Andra läkemedel och Enbrel

Tala om för din eller ditt barns läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive anakinra, abatacept och sulfasalazin), även receptfria sådana. Använd inte Enbrel samtidigt med läkemedel som har anakinra eller abatacept som aktiv substans.

Graviditet och amning

Enbrel ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Kontakta din läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Om du har fått Enbrel under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått Enbrel under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått Enbrel eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon ökad risk för missbildningar när mamman fått Enbrel under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn.

Tala med din läkare om du vill amma under behandlingen med Enbrel. Det är viktigt att du berättar för barnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att Enbrel har använts under graviditeten och amning innan barnet får något vaccin.

Körförmåga och användning av maskiner

Användning av Enbrel förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Enbrel innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Enbrel

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din eller ditt barns läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av Enbrel är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

Kassetten för dosdispenser finns i styrkorna 25 mg och 50 mg.

Dosering för vuxna patienter (från 18 års ålder)

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Rekommenderad dos är 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka i form av en injektion under huden. Din läkare kan bestämma en annan frekvens för dina injektioner.

Plackpsoriasis

Rekommenderad dos är 25 mg givet 2 gånger per vecka eller 50 mg givet en gång per vecka.

Alternativt kan 50 mg ges 2 gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

Din läkare kommer att bestämma hur länge du ska ta Enbrel och om återupptagen behandling behövs med utgångspunkt från behandlingsresultatet. Om Enbrel inte haft någon effekt på ditt tillstånd efter 12 veckor, kan din läkare be dig att avsluta behandlingen.

Användning för barn och ungdomar

Lämplig dos och hur ofta dosen ska ges för barn och ungdomar beror på kroppsvikten och sjukdomen. Din läkare fastställer den rätta dosen för barnet och skriver ut lämplig styrka av Enbrel (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

För polyartrit eller utvidgad oligoartrit hos patienter från 2 års ålder, eller entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit hos patienter från 12 års ålder är den normala dosen 0,4 mg Enbrel per kg kroppsvikt (upp till maximalt 25 mg) som ges två gånger varje vecka, eller 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg) som ges en gång per vecka.

För psoriasis hos patienter från 6 års ålder är den normala dosen 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg) som ska ges en gång per vecka. Om Enbrel inte har någon effekt på barnets tillstånd efter 12 veckor, kan din läkare be dig att avsluta behandlingen.

Läkaren ger dig detaljerade instruktioner om hur du förbereder och mäter upp lämplig dos.

Hur läkemedlet ska tas

Enbrel injiceras under huden (subkutan injektion).

Enbrel kan tas tillsammans med eller utan mat eller dryck.

Detaljerade instruktioner om hur Enbrel ska injiceras finns i "Bruksanvisning". Blanda inte Enbrel-lösningen med något annat läkemedel.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar Enbrel ska tas.

Om du har tagit för stor mängd av Enbrel

Om du har injicerat mer Enbrel än din läkare har förskrivit (antingen genom att ha injicerat för mycket vid ett tillfälle eller att ha tagit Enbrel för ofta) ska du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal. Ta alltid med ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

Om du har glömt att ta Enbrel

Om du glömmer en dos ska du injicera den så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos ska tas dagen efter, då ska du hoppa över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som nästa injektion ska tas, ska du inte ta dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för dosen du glömde.

Om du slutar att använda Enbrel

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Om något av följande händer ska du inte injicera mer Enbrel. Kontakta omedelbart läkare eller bege dig/er till akutmottagningen på närmaste sjukhus.

- Svårigheter att svälja eller att andas
- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan värmekänsla

- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar)

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av Enbrel och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

Allvarliga biverkningar

Om du eller ditt barn får något av följande symtom ska sjukvård omedelbart uppsökas.

- Symtom på en **allvarlig infektion**, såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, frossa, svaghetskänsla eller en varm, röd, ömmande yta i huden eller vid en led.
- Symtom på någon **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blekhet.
- Symtom på någon **neurologisk sjukdom**, såsom känselbortfall och en stickande känsla, synförändringar, ont i ögonen eller muskelsvaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt** eller **försämrad hjärtsvikt**, såsom trötthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälldhet i hals och buk, svårt att andas på natten, hosta eller blåaktig färg på naglar eller läppar.
- **Symtom på cancersjukdom:** Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisation. Dessa symtom kan vara viktnedgång, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (då antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förnimmelser eller syn.
- Symtom på inflammatorisk allmännsjukdom (lupus) eller lupusliknande syndrom som viktförändring, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelsvärk, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärlen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda.

Detta är sällsynta eller mindre vanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång). Om något av ovanstående symtom uppstår, kontakta omedelbart läkare eller bege dig/er till akutmottagningen på närmaste sjukhus.

Kända biverkningar av Enbrel är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
Infektioner (inklusive förkylning, bihåleinflammation, bronkit, urinvägsinfektion, hudinfektioner), reaktioner på injektionsstället (såsom blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta, svullnad) (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden, vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts nyligen) och huvudvärk.
- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
Allergiska reaktioner, feber, utslag, klåda, antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikroppsbildning).
- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
Allvarliga infektioner (inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen), förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar), lågt antal blodplättar, hudcancer (exklusive melanom), lokal svullnad av huden (angioödem), nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar), ögoninflammation, psoriasis (nydebuterad eller försämrad), inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ, förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat, är frekvensen av förhöjda levervärden ”vanliga”), kramp och smärta i magen, diarré, viktnedgång eller blod i avföringen (tecken på tarmsjukdom).

- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare): Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pipande andning), lymfom (en typ av blodcancer), leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen), melanom (en typ av hudcancer), en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar, påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de av multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg), tuberkulos, nydebuterad hjärtsvikt, krampanfall, lupus eller lupusliknande symtom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet), hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och flagnig av huden, lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vit-gråa linjer på slemhinnor), inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit, hos patienter som även får metotrexat är frekvensen ”mindre vanliga”), immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos), inflammation eller fibros i lungorna (hos patienter som även får metotrexat är frekvensen för inflammation eller fibros i lungorna ”mindre vanliga”).
- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare): Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar (aplastisk anemi).
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data): Merkelcellskarcinom (en typ av hudcancer); Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden, överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiveringssyndrom), reaktivering av hepatit B (en leverinfektion), skada på de små filtren i njurarna vilket leder till försämrad njurfunktion (glomerulonefrit, även kallat njurinflammation), försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag).

Biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningar och biverkningsfrekvens hos barn och ungdomar är desamma som hos vuxna, se beskrivningen ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Enbrel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvara kassetten för dosdispenser i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

När kassetten för dosdispenser har tagits ut ur kylskåpet ska du vänta i cirka 15–30 minuter så att Enbrel-lösningen i kassetten för dosdispenser får anta rumstemperatur. Värm inte upp den på något annat sätt. Därefter bör lösningen användas omedelbart.

Kassetterna för dosdispenser kan förvaras i rumstemperatur (högst 25 °C) under en enstaka period på upp till 4 veckor och skyddade mot ljus. Därefter ska de inte förvaras i kylskåp igen. Enbrel ska

kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som Enbrel dosdispenser tas ut ur kylskåpet och datumet när Enbrel ska kasseras (inte längre än 4 veckor efter uttag från kylskåpet).

Inspektera lösningen i kassetten för dosdispenser via inspektionsfönstret. Lösningen ska vara klar till lätt opalskimrande, färglös till blekt gul eller ljusbrun, och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta är ett normalt utseende för Enbrel. Använd inte lösningen om den är missfärgad, grumlig eller innehåller andra partiklar än de som beskrivs ovan. Om du oroar dig över lösningens utseende kan du kontakta apotekspersonalen för att få hjälp.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser

Den aktiva substansen i Enbrel är etanercept. Varje kassett för dosdispenser innehåller 0,5 ml lösning, vilket ger 25 mg etanercept.

Övriga innehållsämnen är: sackaros, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfostatdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Enbrel levereras som en lösning för injektion, i en kassett för dosdispenser som är färdig att användas. Kassetten för dosdispenser ska användas tillsammans med SMARTCLIC injektionsenhet. Injektionsenheten levereras separat. Injektionslösningen är klar till opalskimrande, färglös till blekt gul eller ljusbrun.

Enbrel 25 mg injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser

Kartongerna innehåller 4, 8 eller 24 kassetter för dosdispenser med 8, 16 eller 48 kompresser med alkohol. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amans
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti*, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

Bruksanvisning

Enbrel

(etanercept)

25 mg/0,5 ml

Endast för subkutan injektion

Viktig information

- Spara denna bruksanvisning, den visar steg för steg hur man gör i ordning och ger en injektion.
- Använd inte Enbrel förrän du har läst och förstått denna bruksanvisning.
- Använd inte Enbrel förrän du har fått öva på att ge injektioner under ledning av hälso- och sjukvårdspersonal.
- Kassetten för dosdispenser innehåller en engångsdos Enbrel och får bara användas tillsammans med SMARTCLIC injektionsenhet.
- Kassetten för dosdispenser kallas för ”kassetten” och SMARTCLIC injektionsenhet för ”injektionsenheten” i den här bruksanvisningen.
- Om det är första gången du använder injektionsenheten måste du först ha förberett den enligt beskrivningen i den separata användarhandboken. Du kan inte använda injektionsenheten förrän du har förberett den korrekt.
- Använd **inte** kassetterna med någon annan injektionsenhet.
- Låt **inte** någon annan person använda dina kassetter eller din injektionsenhet.
- Skaka **inte** kassetterna eller injektionsenheten när den innehåller en kassett.
- Återanvänd **inte** kassetten om nålskyddet har tagits av.
- Spill inte vätska på dina kassetter eller din injektionsenhet. Kassetterna och injektionsenheten får inte sköljas av eller läggas i vatten.
- Läs den medföljande användarhandboken till injektionsenheten om hur du öppnar menyer, använder en övningskassett, avancerad användning och åtgärder vid felmeddelanden.

Förvaring

- Förvara kassetterna i kylskåp mellan 2 °C och 8 °C. Kassetterna får **inte** frysas. Förvara **inte** kassetterna i injektionsenheten.
- Förvara kassetterna i originalkartongen tills de ska användas, för att skydda dem mot direkt solljus.
- Kassetterna kan förvaras i rumstemperatur i upp till 25 °C i som längst 4 veckor. Lagg **inte** tillbaka dem i kylskåpet när de har nått rumstemperatur.
- Förvara kassetterna och injektionsenheten utom syn- och räckhåll för barn och ungdomar.
- Läs i användarhandboken till injektionsenheten hur den ska förvaras och rengöras.

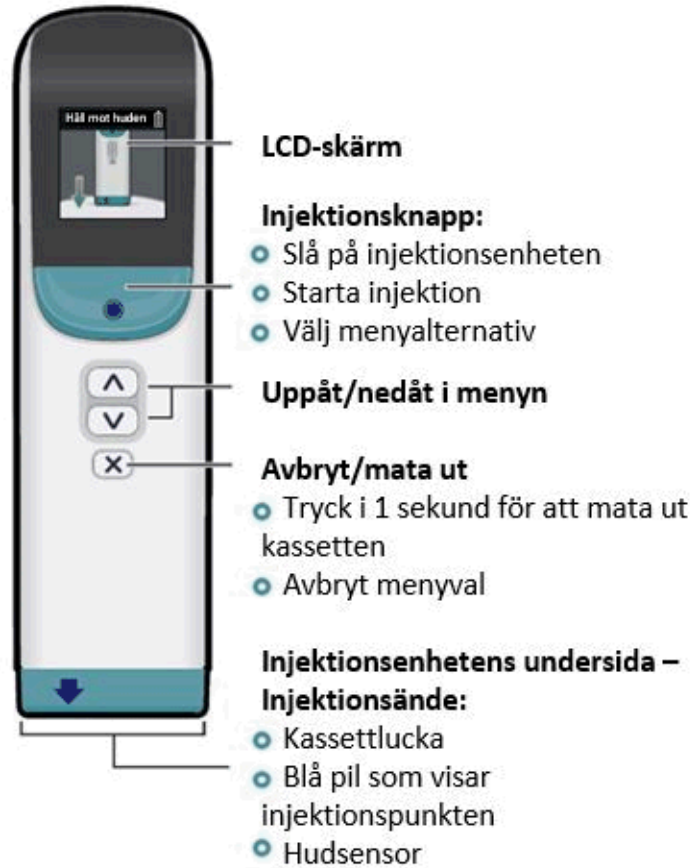
Material som du behöver

- **Ta fram** följande material och lägg det på en ren och plan yta:
 - Enbrel-kartongen med kassetter
 - din SMARTCLIC injektionsenhet
 - kompresser med alkohol (sprintservetter)
 - rena bomullstussar eller kompresser av gasbinda (ingår ej)
 - lämplig behållare för vasst avfall (ingår ej).
- Använd **inte** kassetterna om du har tappat kartongen eller den har skadats.
Obs! Om det är något du saknar, fråga hälso- och sjukvårdspersonal.

Din injektionsenhet:

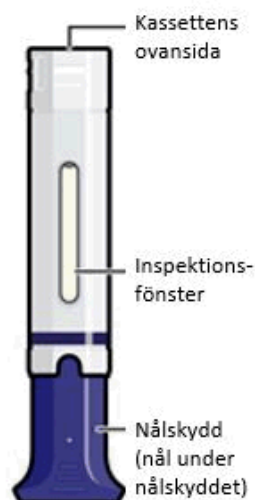
Mer information finns i användarhandboken.

Injektionsenhetens ovansida

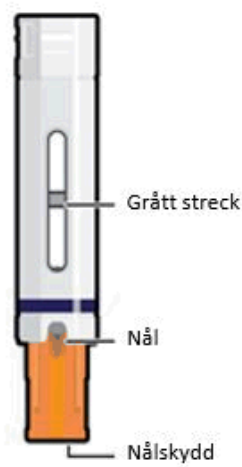


Din kassett:

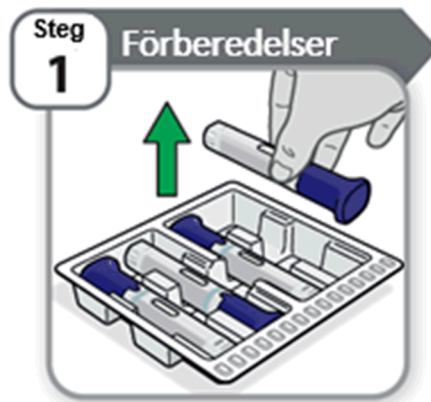
Före användning:



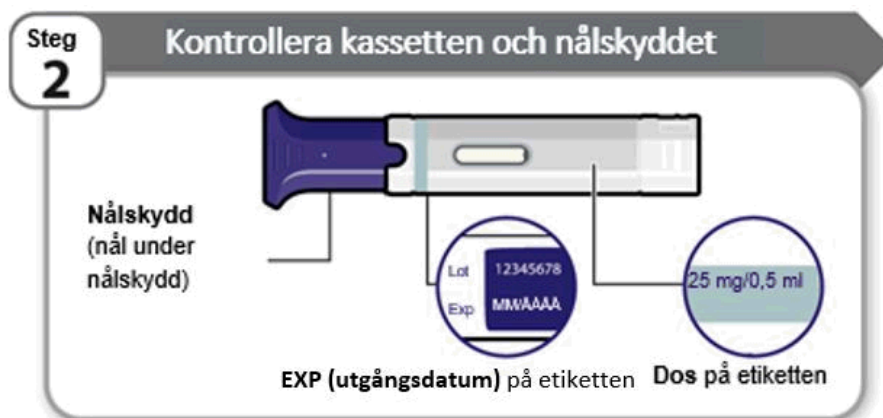
Efter användning:



Steg vid förberedelser



- **Ta upp** en kassett från brickan i kartongen.
- **Lägg tillbaka** kartongen och brickan med oanvända kassetter i kylskåpet.
- **Tvätta** och torka händerna.
- För att göra injektionen bekvämare kan kassetten vara i rumstemperatur i cirka **15–30 minuter**, skyddad från direkt solljus.
Använd **inte** några andra metoder för att värma upp kassetten.

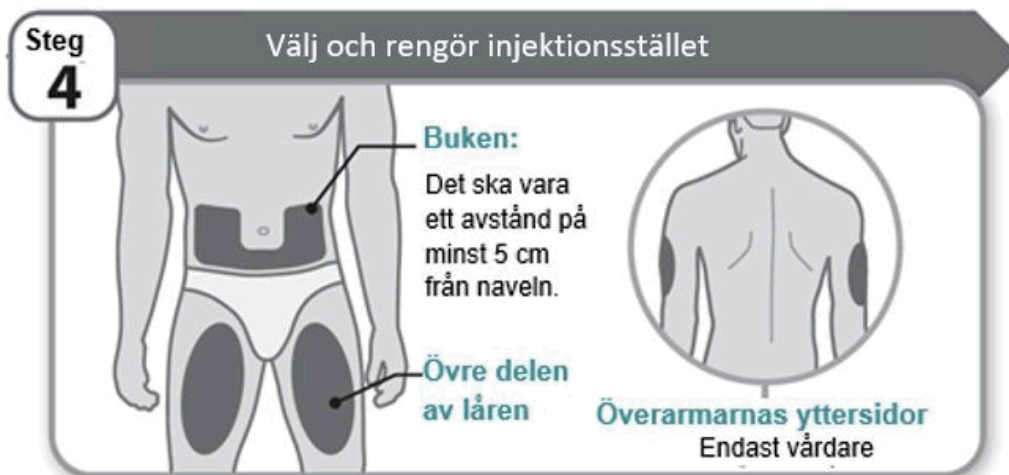


- **Kontrollera** utgångsdatum och läkemedelsdos som står på etiketten. Använd **inte** kassetten om utgångsdatum har passerats eller om dosen är fel.
- **Kontrollera** din kassett och använd den **inte** om:
 - o den har tappats i golvet, även om den inte ser skadad ut
 - o den är skadad
 - o nålskyddet är löst
 - o den har varit fryst eller utsatts för värme
 - o den har legat i rumstemperatur i mer än 4 veckor
 - o den har lagts tillbaka i kylskåpet efter att ha nått rumstemperatur.
- Ta **inte** bort nålskyddet förrän du blir instruerad att göra det.



- **Inspektera** läkemedlet genom inspektionsfönstret. Det ska vara klart till lätt opalskimrande, färglöst till blekt gult eller ljusbrunt och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta är normalt.
- Använd **inte** läkemedlet om det är missfärgat, grumligt eller innehåller andra partiklar än de som beskrivs ovan.
- Skaka **inte** kassetten.

Obs! Kontakta hälso- och sjukvårdspersonal om du har några frågor om läkemedlet.

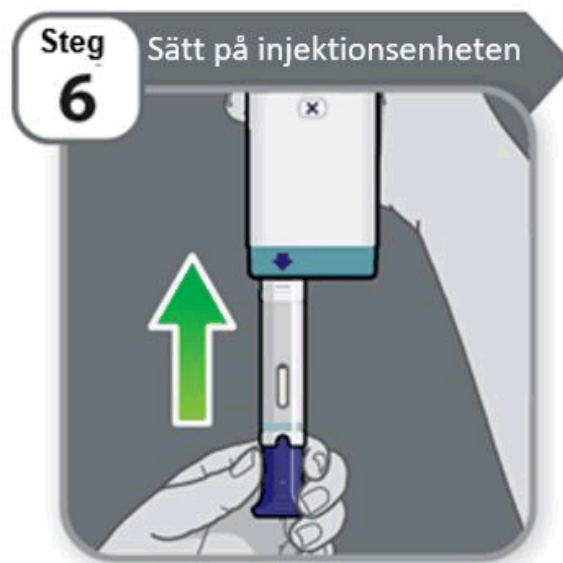


- **Välj alltid** ett område på buken, övre delen av låren eller överarmarnas yttersidor (endast vårdare).
 - **Välj** ett injektionsställe som är minst 3 cm från där du senast injicerade och minst 5 cm från naveln.
 - Injicera **inte** i magra områden eller i områden där huden är skadad, har blåmärken, är röd, öm eller hård. Undvik att injicera i områden med ärr eller bristningar.
 - Injicera **inte** genom kläderna.
- Obs!** Om du har psoriasis ska du **inte** injicera direkt i upphöjda, förtjockade, röda eller fjällande hudområden eller där huden är skadad.
- **Rengör** injektionsstället med medföljande spritservett och **låt det torka**.

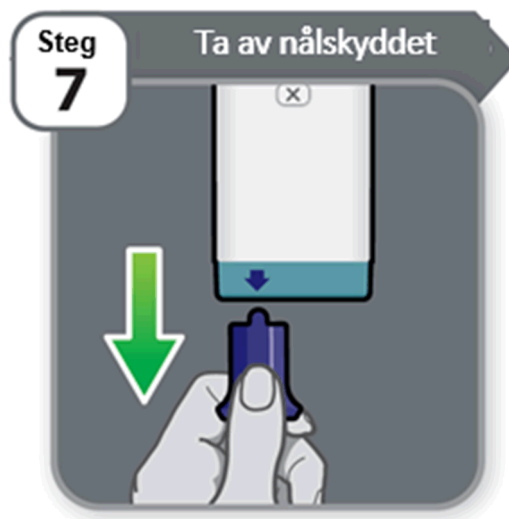



- **Rengör** injektionsänden på injektionsenheten med den medföljande separata spritservetten.
- **Låt** injektionsänden torka innan du ger injektionen.

Steg vid injektion



- **Tryck** kassetten bestämt **rakt** igenom kassettluckan utan att vrida, tills den inte går längre in. Injektionsenheten slås på automatiskt när kassetten har satts in korrekt.
- **Kontrollera** att skärmen visar 25 mg och att utgångsdatumet inte har passerats.
Obs! Injektionsenheten stängs av efter 90 sekunders inaktivitet. Tryck på injektionsknappen och håll den intryckt för att slå på injektionsenheten igen.



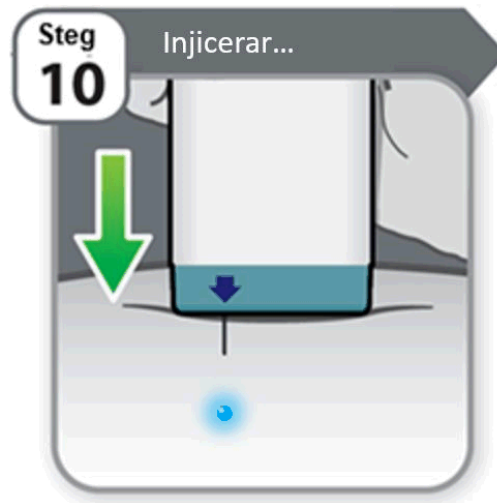
- **Ta av** nålskyddet genom att dra det nedåt med ett bestämt grepp.
- **Kasta** nålskyddet i en lämplig behållare för vasst avfall.
- **Injicera** så snart som möjligt när du har tagit av nålskyddet.
- Sätt **inte** tillbaka nålskyddet på nålen.
Var försiktig! Stick **inte** in fingrarna i injektionsenheten när du har tagit av nålskyddet – du kan sticka dig och skada dig på nålen.
Obs! Om du vill avbryta injektionen och mata ut kassetten ska du trycka på Avbryt/mata ut-knappen  i 1 sekund.



- **Placera** injektionsenheten mot injektionsstället med den **blå pilen** i 90 graders vinkel mot huden.
- **Se till** att du kan se skärmen på injektionsenheten.
- Nyp **inte** ihop huden på injektionsstället.
Var försiktig! Om du tappar injektionsenheten med en kassett isatt ska du mata ut och kasta kassetten.
Läs mer på felsökningssidan i användarhandboken till injektionsenheten.



- **Tryck och håll ned** injektionsknappen för att starta injektionen när du uppmanas att göra detta på skärmen.
Obs! Du kan släppa injektionsknappen efter att injektionen har startat.



- **Håll** injektionsenheten mot huden och vänta medan läkemedlet injiceras.
- **Titta på** injektionsenhetens skärm.
- Du ska **inte** flytta, luta eller ta bort injektionsenheten från huden förrän du får instruktion på skärmen om att göra det.
Obs! Om du tar bort injektionsenheten innan du får instruktionen ska du **inte** sätta tillbaka den på injektionsstället och inte injicera en dos till. Kontakta hälso- och sjukvårdspersonal för att få råd.



- **Lyft upp och håll kvar** injektionsenheten en bit från huden. Skärmen på injektionsenheten visar att injektionen är klar.
- **Vänta.** Kassetten matas ut en bit från injektionsenhetens undersida. Detta kan ta upp till 10 sekunder.
Täck **inte** över injektionsenhetens undersida när detta sker.
Stick **inte** in fingrarna i injektionsenheten eftersom nålen är exponerad när detta sker.
- Om det blöder kan du trycka en bomullstuss eller kompress mot injektionsstället tills blödningen upphört. Gnugga **inte** på injektionsstället.



- **Dra** kassetten rakt ut när injektionsenheten har matat ut den en bit.
- **Kontrollera** att kassetten har tömts på läkemedel och har ett grått streck i inspektionsfönstret. Om du inte ser strecket kanske du inte har fått hela dosen. Kontakta hälso- och sjukvårdspersonal för att få råd.
- Återanvänd **inte** kassetten och sätt inte tillbaka den i injektionsenheten.
- **Kasta** den använda kassetten direkt i en lämplig behållare för vasst avfall, enligt instruktioner från hälso- och sjukvårdspersonal eller apotekspersonal och i enlighet med gällande lokala bestämmelser.

--Slut på bruksanvisningen--

Bipacksedel: Information till användaren

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i kassett för dosdispenser etanercept

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om före och under behandling med Enbrel.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller till ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina eller ditt barns.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

Informationen i denna bipacksedel har delats in i följande 6 avsnitt:

1. Vad Enbrel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Enbrel
3. Hur du använder Enbrel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Enbrel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar (se ”Bruksanvisning”)

1. Vad Enbrel är och vad det används för

Enbrel är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det binder till ett annat protein som orsakar inflammation och blockerar dess aktivitet. Denna blockering minskar inflammationen som är förknippad med sjukdomen.

Hos vuxna (18 år och äldre) kan Enbrel användas för måttlig eller svår **reumatoid artrit**, **psoriasisartrit**, svår **axial spondylartrit** inklusive **ankyloserande spondylit**, och måttlig eller svår **psoriasis** - för varje fall oftast när andra allmänt använda behandlingar inte har verkat tillräckligt bra eller är olämpliga för dig.

Enbrel används vanligtvis i kombination med metotrexat för behandling av reumatoid artrit, men det kan också användas som enda läkemedel om behandling med metotrexat är olämplig för dig. Vare sig Enbrel används som enda läkemedel eller i kombination med metotrexat, kan Enbrel bromsa skadorna på dina leder som orsakas av reumatoid artrit samt förbättra din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter som har flera leder angripna av psoriasisartrit kan Enbrel öka förmågan att utföra dagliga aktiviteter. För patienter med flera symmetriska värkande eller svullna leder (t.ex. händer, handleder och fötter), kan Enbrel fördröja nedbrytningen av ledytorna.

Enbrel används även för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barndomsreumatism (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt:
 - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder.

- Ledinflammation som är kopplad till hudsjukdomen psoriasis (psoriasisartrit) hos patienter från 12 års ålder.
- För patienter från 12 års ålder med muskel-, senfästes- och ledinflammation (entesitrelaterad artrit) när andra vanliga behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga.
- Svår psoriasis hos patienter från 6 års ålder som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

2. Vad du behöver veta innan du använder Enbrel

Använd inte Enbrel:

- om du eller ditt barn är allergisk mot etanercept eller något annat innehållsämne i Enbrel (anges i avsnitt 6). Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Enbrel och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har, eller löper risk att utveckla en allvarlig infektion i blodet som kallas blodförgiftning. Om du är osäker, kontakta din eller ditt barns läkare.
- om du eller ditt barn har en infektion av något slag. Om du är osäker, kontakta din läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Enbrel.

- **Allergiska reaktioner:** Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Enbrel och kontakta omedelbart din eller ditt barns läkare.
- **Infektioner/operationer:** Om du eller ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation, kan din eller ditt barns läkare vilja övervaka behandlingen med Enbrel.
- **Infektioner/diabetes:** Berätta för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
- **Infektioner/uppföljning:** Tala om för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn nyligen varit på resa utanför Europa. Om du eller ditt barn skulle drabbas av symtom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart läkare. Läkaren kan vilja fortsätta att följa dig eller ditt barn med avseende på förekomsten av infektioner efter det att du eller ditt barn avslutat behandlingen med Enbrel.
- **Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Enbrel kommer din läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken på tuberkulos innan behandlingen med Enbrel påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av din sjukdomshistoria, en lungröntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på patientkortet. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du eller ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktminskning, försämrat allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.
- **Hepatit B:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har eller någonsin har haft hepatit B. Din läkare ska ta prov för hepatit B innan du eller ditt barn påbörjar behandlingen med Enbrel. Behandling med Enbrel kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med Enbrel avbrytas.
- **Hepatit C:** Tala om för läkaren om du eller ditt barn har hepatit C. Din läkare kan vilja kontrollera behandlingen med Enbrel om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Sök omedelbart medicinsk hjälp om du eller ditt barn har symtom som ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på en

potentiellt livshotande störning i blodbilden, som kan kräva att behandlingen med Enbrel avbryts.

- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Din eller ditt barns läkare kommer att bestämma om Enbrel är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Berätta för din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt, eftersom Enbrel måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för din läkare om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan du får Enbrel.
Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom.
Barn och vuxna som använder Enbrel kan ha en större risk att utveckla lymfom eller annan typ av cancer.
Vissa barn och tonåringar som har fått Enbrel eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som Enbrel har utvecklat cancer, inklusive ovanliga typer som ibland ledde till döden.
Vissa patienter som har fått Enbrel har utvecklat hudcancer. Tala om för läkaren om du eller ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller växt på huden.
- **Vattkoppor:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har varit utsatta för vattkoppsmitta under tiden för behandling med Enbrel. Din eller ditt barns läkare kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behöver ordinerats till dig eller ditt barn.
- **Latex:** Nålskyddet är tillverkat av latex (torrt naturgummi). Kontakta din läkare innan du använder Enbrel om nålskyddet kommer att hanteras av, eller om Enbrel kommer att ges till, någon med känd eller möjlig överkänslighet (allergi) mot latex.
- **Alkoholmissbruk:** Enbrel ska inte användas för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för läkaren om du eller ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** Enbrel rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos, en sällsynt inflammationssjukdom. Tala med din eller ditt barns läkare om du eller ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Din läkare avgör om du eller ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med Enbrel.

Barn och ungdomar

Vaccinationer: Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med Enbrel påbörjas. Vissa vacciner, t.ex. oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med Enbrel pågår. Kontrollera med barnets läkare innan ditt barn får någon vaccination.

Enbrel ska normalt inte användas till barn under 2 års ålder med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder med psoriasis.

Andra läkemedel och Enbrel

Tala om för din eller ditt barns läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive anakinra, abatacept och sulfasalazin), även receptfria sådana. Använd inte Enbrel samtidigt med läkemedel som har anakinra eller abatacept som aktiv substans.

Graviditet och amning

Enbrel ska endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Kontakta din läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Om du har fått Enbrel under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått Enbrel under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått Enbrel eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon ökad risk för missbildningar när mamman fått Enbrel under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn.

Tala med din läkare om du vill amma under behandlingen med Enbrel. Det är viktigt att du berättar för barnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att Enbrel har använts under graviditeten och amning innan barnet får något vaccin.

Körförmåga och användning av maskiner

Användning av Enbrel förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Enbrel innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Enbrel

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din eller ditt barns läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av Enbrel är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

Kassetten för dosdispenser finns i styrkorna 25 mg och 50 mg.

Dosering för vuxna patienter (från 18 års ålder)

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Rekommenderad dos är 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka i form av en injektion under huden. Din läkare kan bestämma en annan frekvens för dina injektioner.

Plackpsoriasis

Rekommenderad dos är 25 mg givet 2 gånger per vecka eller 50 mg givet en gång per vecka.

Alternativt kan 50 mg ges 2 gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

Din läkare kommer att bestämma hur länge du ska ta Enbrel och om återupptagen behandling behövs med utgångspunkt från behandlingsresultatet. Om Enbrel inte haft någon effekt på ditt tillstånd efter 12 veckor, kan din läkare be dig att avsluta behandlingen.

Användning för barn och ungdomar

Lämplig dos och hur ofta dosen ska ges för barn och ungdomar beror på kroppsvikten och sjukdomen. Din läkare fastställer den rätta dosen för barnet och skriver ut lämplig styrka av Enbrel (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

För polyartrit eller utvidgad oligoartrit hos patienter från 2 års ålder, eller entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit hos patienter från 12 års ålder är den normala dosen 0,4 mg Enbrel per kg kroppsvikt

(upp till maximalt 25 mg) som ges två gånger varje vecka, eller 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg) som ges en gång per vecka.

För psoriasis hos patienter från 6 års ålder är den normala dosen 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvikt (upp till maximalt 50 mg) som ska ges en gång per vecka. Om Enbrel inte har någon effekt på barnets tillstånd efter 12 veckor kan din läkare be dig att avsluta behandlingen.

Läkaren ger dig detaljerade instruktioner om hur du förbereder och mäter upp lämplig dos.

Hur läkemedlet ska tas

Enbrel injiceras under huden (subkutan injektion).

Enbrel kan tas tillsammans med eller utan mat eller dryck.

Detaljerade instruktioner om hur Enbrel ska injiceras finns i ”Bruksanvisning”. Blanda inte Enbrel-lösningen med något annat läkemedel.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar Enbrel ska tas.

Om du har tagit för stor mängd av Enbrel

Om du har injicerat mer Enbrel än din läkare har förskrivit (antingen genom att ha injicerat för mycket vid ett tillfälle eller att ha tagit Enbrel för ofta) ska du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal. Ta alltid med ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

Om du har glömt att ta Enbrel

Om du glömmet en dos ska du injicera den så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos ska tas dagen efter, då ska du hoppa över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som nästa injektion ska tas, ska du inte ta dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för dosen du glömde.

Om du slutar att använda Enbrel

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

Om något av följande händer ska du inte injicera mer Enbrel. Kontakta omedelbart din läkare eller bege dig/er till akutmottagningen på närmaste sjukhus.

- Svårigheter att svälja eller att andas
- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan värmekänsla
- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar)

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av Enbrel och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

Allvarliga biverkningar

Om du eller ditt barn får något av följande symtom ska sjukvård omedelbart uppsökas.

- Symtom på en **allvarlig infektion**, såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, frossa, svaghetskänsla eller en varm, röd, ömmande yta i huden eller vid en led.
- Symtom på någon **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blekhet.
- Symtom på någon **neurologisk sjukdom**, såsom känselbortfall och en stickande känsla, synförändringar, ont i ögonen eller muskelsvaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt** eller **försämrad hjärtsvikt**, såsom trötthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälldhet i hals och buk, svårt att andas på natten, hosta eller blåaktig färg på naglar eller läppar.
- **Symtom på cancersjukdom:** Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisation. Dessa symtom kan vara viktnedgång, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (då antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förmimmelser eller syn.
- Symtom på inflammatorisk allmänsjukdom (lupus) eller lupusliknande syndrom som viktförändring, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelvärk, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärlen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda.

Detta är sällsynta eller mindre vanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång). Om något av ovanstående symtom uppstår, kontakta omedelbart din läkare eller bege dig/er till akutmottagningen på närmaste sjukhus.

Kända biverkningar av Enbrel är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
Infektioner (inklusive förkylning, bihåleinflammation, bronkit, urinvägsinfektion, hudinfektioner), reaktioner på injektionsstället (såsom blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta, svullnad) (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden, vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts nyligen) och huvudvärk.
- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
Allergiska reaktioner, feber, utslag, klåda, antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikroppsbildning).
- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
Allvarliga infektioner (inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen), förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar), lågt antal blodplättar, hudcancer (exklusive melanom), lokal svullnad av huden (angioödem), nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar), ögoninflammation, psoriasis (nydebuterad eller försämrad), inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ, förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat, är frekvensen av förhöjda levervärden ”vanliga”), kramp och smärta i magen, diarré, viktminskning eller blod i avföringen (tecken på tarmsjukdom).
- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):
Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pipande andning), lymfom (en typ av blodcancer), leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen),

melanom (en typ av hudcancer), en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar, påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de av multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg), tuberkulos, nydebuterad hjärtsvikt, krampanfall, lupus eller lupusliknande symtom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet), hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och flagning av huden, lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vit-gråa linjer på slemhinnor), inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit, hos patienter som även får metotrexat är frekvensen ”mindre vanliga”), immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos), inflammation eller fibros i lungorna (hos patienter som även får metotrexat är frekvensen för inflammation eller fibros i lungorna ”mindre vanliga”).

- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare): Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar (aplastisk anemi).
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data): Merkelcellskarcinom (en typ av hudcancer), Kaposi sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden, överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiveringssyndrom); reaktivering av hepatit B (en leverinfektion), skada på de små filtren i njurarna vilket leder till försämrad njurfunktion (glomerulonefrit, även kallat njurinflammation), försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag).

Biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningar och biverkningsfrekvens hos barn och ungdomar är desamma som hos vuxna, se beskrivningen ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Enbrel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvara kassetten för dosdispenser i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

När kassetten för dosdispenser har tagits ut ur kylskåpet ska du vänta i cirka 15–30 minuter så att Enbrel-lösningen i kassetten för dosdispenser får anta rumstemperatur. Värm inte upp den på något annat sätt. Därefter bör lösningen användas omedelbart.

Kassetterna för dosdispenser kan förvaras i rumstemperatur (högst 25 °C) under en enstaka period på upp till 4 veckor och skyddade mot ljus. Därefter ska de inte förvaras i kylskåp igen. Enbrel ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som Enbrel dosdispenser tas ut ur kylskåpet och datumet när Enbrel ska kasseras (inte längre än 4 veckor efter uttag från kylskåpet).

Inspektera lösningen i kassetten för dosdispenser via inspektionsfönstret. Lösningen ska vara klar till lätt opalskimrande, färglös till blekt gul eller ljusbrun, och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta är ett normalt utseende för Enbrel. Använd inte lösningen om den är missfärgad, grumlig eller innehåller andra partiklar än de som beskrivs ovan. Om du oroar dig över lösningens utseende kan du kontakta apotekspersonalen för att få hjälp.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i kasset för dosdispenser

Den aktiva substansen i Enbrel är etanercept. Varje kasset för dosdispenser innehåller 1,0 ml lösning, vilket ger 50 mg etanercept.

Övriga innehållsämnen är: sackaros, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfostatdihydrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Enbrel levereras som en lösning för injektion, i en kasset för dosdispenser som är färdig att användas. Kassetten för dosdispenser ska användas tillsammans med SMARTCLIC injektionsenhet. Injektionsenheten levereras separat. Injektionslösningen är klar till opalskimrande, färglös till blekt gul eller ljusbrun.

Enbrel 50 mg injektionsvätska, lösning i kasset för dosdispenser

Kartongerna innehåller 2, 4 eller 12 kassetter för dosdispenser med 4, 8 eller 24 kompresser med alkohol. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana*
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

Bruksanvisning

Enbrel

(etanercept)

50 mg/1 ml

Endast för subkutan injektion

Viktig information

- Spara denna bruksanvisning, den visar steg för steg hur man gör i ordning och ger en injektion.
- Använd inte Enbrel förrän du har läst och förstått denna bruksanvisning.
- Använd inte Enbrel förrän du har fått öva på att ge injektioner under ledning av hälso- och sjukvårdspersonal.
- Kassetten för dosdispenser innehåller en engångsdos Enbrel och får bara användas tillsammans med SMARTCLIC injektionsenhet.
- Kassetten för dosdispenser kallas för ”kassetten” och SMARTCLIC injektionsenhet för ”injektionsenheten” i den här bruksanvisningen.
- Om det är första gången du använder injektionsenheten måste du först ha förberett den enligt beskrivningen i den separata användarhandboken. Du kan inte använda injektionsenheten förrän du har förberett den korrekt.
- Använd **inte** kassetterna med någon annan injektionsenhet.
- Låt **inte** någon annan person använda dina kassetter eller din injektionsenhet.
- Skaka **inte** kassetterna eller injektionsenheten när den innehåller en kassett.
- Återanvänd **inte** kassetten om nålskyddet har tagits av.
- Spill inte vätska på dina kassetter eller din injektionsenhet. Kassetterna och injektionsenheten får inte sköljas av eller läggas i vatten.
- Läs den medföljande användarhandboken till injektionsenheten om hur du öppnar menyer, använder en övningskassett, avancerad användning och åtgärder vid felmeddelanden.

Förvaring

- Förvara kassetterna i kylskåp mellan 2 °C och 8 °C. Kassetterna får **inte** frysas. Förvara **inte** kassetterna i injektionsenheten.
- Förvara kassetterna i originalkartongen tills de ska användas, för att skydda dem mot direkt solljus.
- Kassetterna kan förvaras i rumstemperatur i upp till 25 °C i som längst 4 veckor. Lägg **inte** tillbaka dem i kylskåpet när de har nått rumstemperatur.
- Förvara kassetterna och injektionsenheten utom syn- och räckhåll för barn och ungdomar.
- Läs i användarhandboken till injektionsenheten hur den ska förvaras och rengöras.

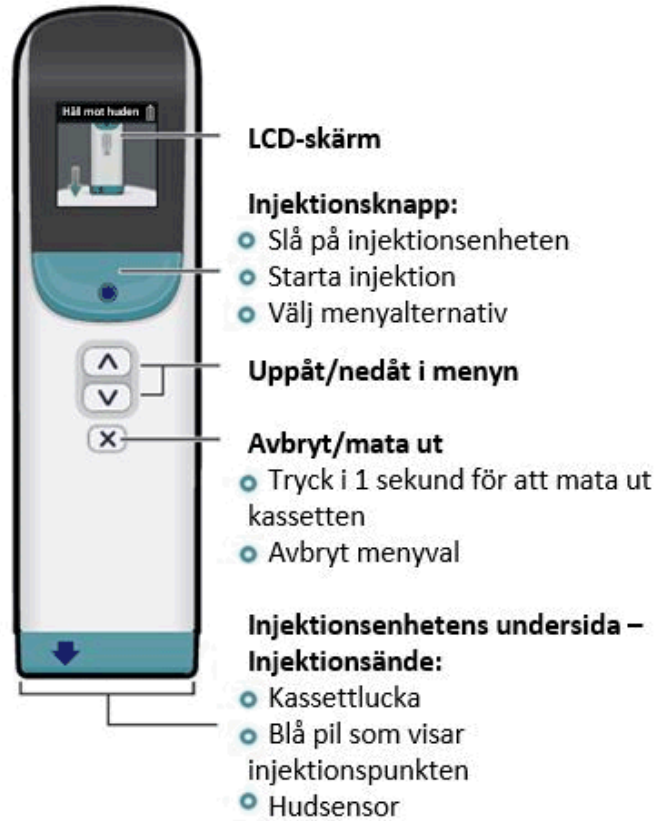
Material som du behöver

- **Ta fram** följande material och lägg det på en ren och plan yta:
 - Enbrel-kartongen med kassetter
 - din SMARTCLIC injektionsenhet
 - kompresser med alkohol (sprintservetter)
 - rena bomullstussar eller kompresser av gasbinda (ingår ej)
 - lämplig behållare för vasst avfall (ingår ej).
- Använd **inte** kassetterna om du har tappat kartongen eller den har skadats.
Obs! Om det är något du saknar, fråga hälso- och sjukvårdspersonal.

Din injektionsenhet:

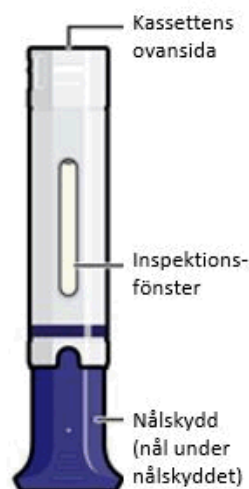
Mer information finns i användarhandboken.

Injektionsenhetens ovansida

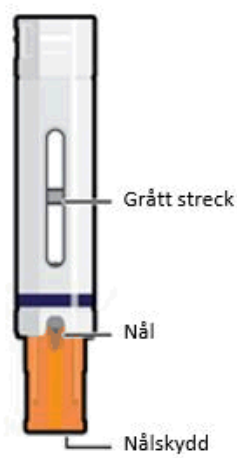


Din kassett:

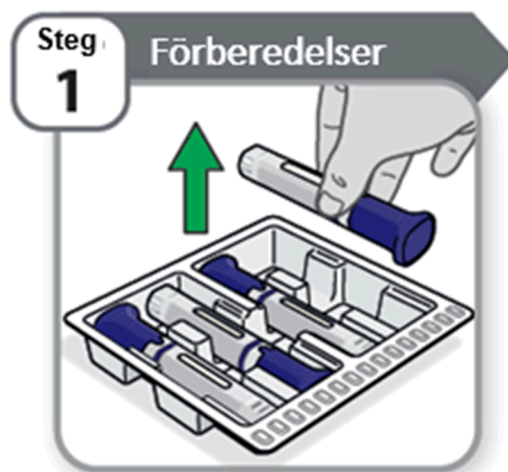
Före användning:



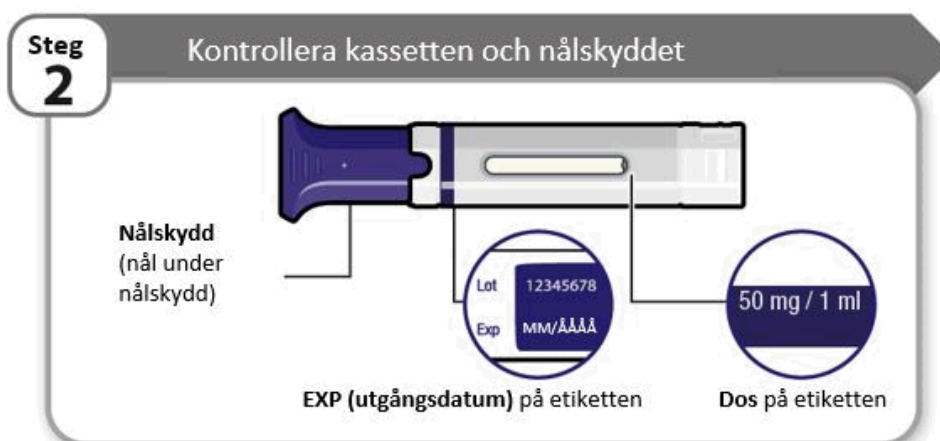
Efter användning:



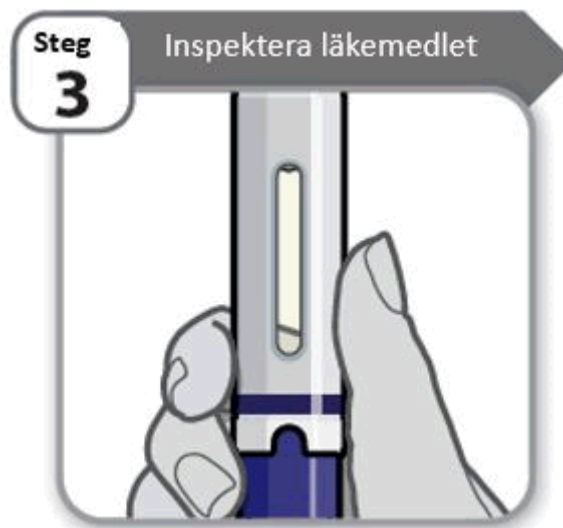
Steg vid förberedelser



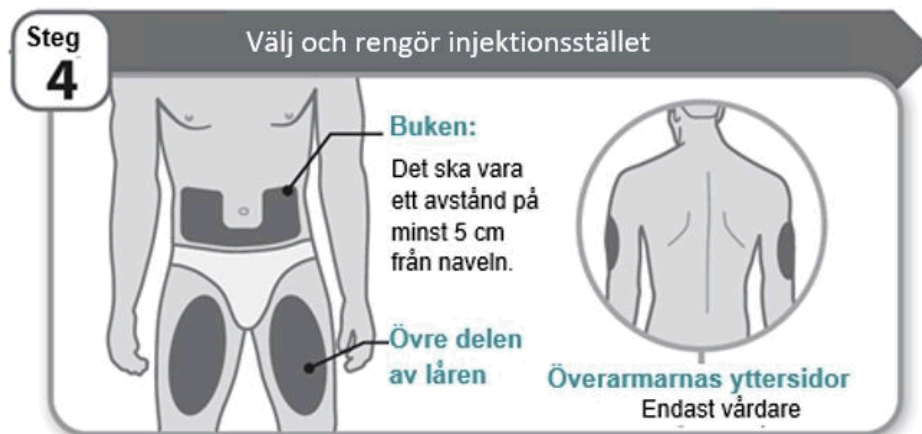
- **Ta upp** en kassett från brickan i kartongen.
- **Lägg tillbaka** kartongen och brickan med oanvända kassetter i kylskåpet.
- **Tvätta** och torka händerna.
- För att göra injektionen bekvämare kan kassetten vara i rumstemperatur i cirka **15–30 minuter**, skyddad från direkt solljus.
Använd **inte** några andra metoder för att värma upp kassetten.



- **Kontrollera** utgångsdatum och läkemedelsdos som står på etiketten. Använd **inte** kassetten om utgångsdatum har passerats eller om dosen är fel.
- **Kontrollera** din kassett och använd den **inte** om:
 - o den har tappats i golvet, även om den inte ser skadad ut
 - o den är skadad
 - o nålskyddet är löst
 - o den har varit fryst eller utsatts för värme
 - o den har legat i rumstemperatur i mer än 4 veckor
 - o den har lagts tillbaka i kylskåpet efter att ha nått rumstemperatur.
- Ta **inte** bort nålskyddet förrän du blir instruerad att göra det.



- **Inspektera** läkemedlet genom inspektionsfönstret. Det ska vara klart till lätt opalskimrande, färglöst till blekt gult eller ljusbrunt och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta är normalt.
 - Använd **inte** läkemedlet om det är missfärgat, grumligt eller innehåller andra partiklar än de som beskrivs ovan.
 - Skaka **inte** kassetten.
- Obs!** Kontakta hälso- och sjukvårdspersonal om du har några frågor om läkemedlet.

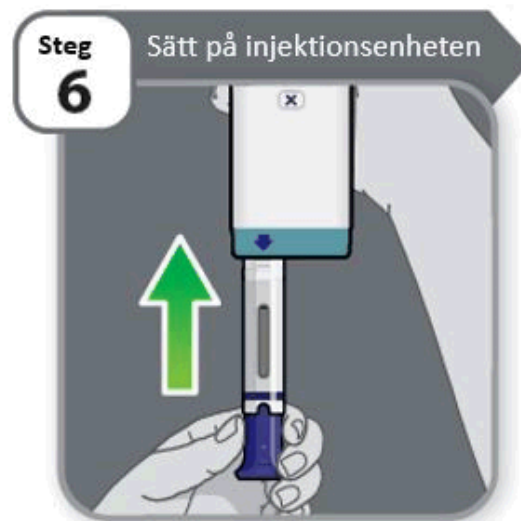


- **Välj alltid** ett område på buken, övre delen av låren eller överarmarnas yttersidor (endast vårdare).
 - **Välj** ett injektionsställe som är minst 3 cm från där du senast injicerade och minst 5 cm från naveln.
 - Injicera **inte** i magra områden eller i områden där huden är skadad, har blåmärken, är röd, öm eller hård. Undvik att injicera i områden med ärr eller bristningar.
 - Injicera **inte** genom kläderna.
- Obs!** Om du har psoriasis ska du **inte** injicera direkt i upphöjda, förtjockade, röda eller fjällande hudområden eller där huden är skadad.
- **Rengör** injektionsstället med medföljande spritservett och **låt det torka**.



- **Rengör** injektionsänden på injektionsenheten med den medföljande separata spritservetten.
- **Låt** injektionsänden torka innan du ger injektionen.

Steg vid injektion



- **Tryck** kassetten bestämt **rakt** igenom kassettluckan utan att vrida, tills den inte går längre in. Injektionsenheten slås på automatiskt när kassetten har satts in korrekt.
- **Kontrollera** att skärmen visar 50 mg och att utgångsdatumet inte har passerats.
Obs! Injektionsenheten stängs av efter 90 sekunders inaktivitet. Tryck på injektionsknappen och håll den intryckt för att slå på injektionsenheten igen.



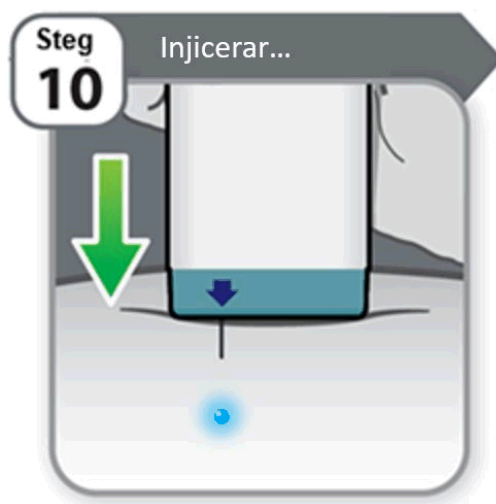
- **Ta av** nålskyddet genom att dra det nedåt med ett bestämt grepp.
- **Kasta** nålskyddet i en lämplig behållare för vasst avfall.
- **Injicera** så snart som möjligt när du har tagit av nålskyddet.
- Sätt **inte** tillbaka nålskyddet på nålen.
Var försiktig! Stick **inte** in fingrarna i injektionsenheten när du har tagit av nålskyddet – du kan sticka dig och skada dig på nålen.
Obs! Om du vill avbryta injektionen och mata ut kassetten ska du trycka på Avbryt/mata ut-knappen **x** i 1 sekund.



- **Placera** injektionsenheten mot injektionsstället med den **blå pilen** i 90 graders vinkel mot huden.
- **Se till** att du kan se skärmen på injektionsenheten.
- Nyp **inte** ihop huden på injektionsstället.
Var försiktig! Om du tappar injektionsenheten med en kassett isatt ska du mata ut och kasta kassetten.
Läs mer på felsöknings sidan i användarhandboken till injektionsenheten.



- **Tryck och håll ned** injektionsknappen för att starta injektionen när du uppmanas att göra detta på skärmen.
Obs! Du kan släppa injektionsknappen efter att injektionen har startat.



- **Håll** injektionsenheten mot huden och vänta medan läkemedlet injiceras.
- **Titta på** på injektionsenhetens skärm.
- Du ska **inte** flytta, luta eller ta bort injektionsenheten från huden förrän du får instruktion på skärmen om att göra det.
Obs! Om du tar bort injektionsenheten innan du får instruktionen ska du **inte** sätta tillbaka den på injektionsstället och inte injicera en dos till. Kontakta hälso- och sjukvårdspersonal för att få råd.



- **Lyft upp och håll kvar** injektionsenheten en bit från huden. Skärmen på injektionsenheten visar att injektionen är klar.
- **Vänta.** Kassetten matas ut en bit från injektionsenhetens undersida. Detta kan ta upp till 10 sekunder.
Täck **inte** över injektionsenhetens undersida när detta sker.
Stick **inte** in fingrarna i injektionsenheten eftersom nålen är exponerad när detta sker.
- Om det blöder kan du trycka en bomullstuss eller kompress mot injektionsstället tills blödningen upphört. Gnugga **inte** på injektionsstället.



- **Dra** kassetten rakt ut när injektionsenheten har matat ut den en bit.
- **Kontrollera** att kassetten har tömts på läkemedel och har ett grått streck i inspektionsfönstret. Om du inte ser strecket kanske du inte har fått hela dosen. Kontakta hälso- och sjukvårdspersonal för att få råd.
- Återanvänd **inte** kassetten och sätt inte tillbaka den i injektionsenheten.
- **Kasta** den använda kassetten direkt i en lämplig behållare för vasst avfall, enligt instruktioner från hälso- och sjukvårdspersonal eller apotekspersonal och i enlighet med gällande lokala bestämmelser.

--Slut på bruksanvisningen--

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för etanercept är PRAC:s slutsatser följande:

Baserat på tillgängliga data om risken för förekomst av glomerulonefrit från litteraturen och spontana rapporter från övervakning efter marknadsintroduktionen, inklusive vissa fall med ett nära tidsmässigt samband och en positiv dechallenge, anser PRAC att ett orsakssamband mellan etanercept och glomerulonefrit inte kan uteslutas. PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller etanercept ska uppdateras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl för rekommendationen.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för etanercept anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller etanercept är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.