

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erelzi 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Erelzi 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Erelzi 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Erelzi 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 25 mg etanercept.

Erelzi 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg etanercept.

Erelzi 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen indeholder 50 mg etanercept.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Injektionsvæske, opløsning (injektion) i fyldt pen (SensReady pen)

Opløsningen er klar eller svagt opaliserende, farveløs til let gullig.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

Erelzi i kombination med methotrexat er indikeret til behandling af moderat til svær, aktiv reumatoid artrit hos voksne, hvor responset på sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler incl. methotrexat (medmindre det er kontraindikeret) har været utilstrækkeligt.

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

Erelzi er også indikeret til behandling af alvorlig, aktiv og progressiv reumatoid artrit hos voksne, som ikke tidligere har været behandlet med methotrexat.

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

Juvenil idiopatisk artrit

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

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

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

Psoriasisartrit

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

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylitis (AS)

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

Nonradiografisk aksial spondylartrit

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

Plaque psoriasis

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

Pædiatrisk plaque psoriasis

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

4.2 Dosering og administration

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

Erelzi findes i styrkerne 25 mg og 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

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

Psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og nonradiografisk aksial spondylartrit

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

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

Plaque psoriasis

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

Særlige populationer

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering.

Ældre

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

Pædiatrisk population

Erelzi fås kun som 25 mg fyldt injektionssprøjte og 50 mg fyldt injektionssprøjte og fyldt pen. Det er derfor ikke muligt at indgive Erelzi til pædiatriske patienter, der har behov for en mindre dosis end den fulde 25 mg eller 50 mg dosis. Pædiatriske patienter, der har behov for en anden dosis end den fulde 25 mg eller 50 mg dosis, bør ikke få Erelzi. Hvis der er behov for en anden dosis, bør der anvendes andre etanercept-præparater, der giver sådanne muligheder.

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

Erelzi sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

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

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

Der er ikke gennemført formelle kliniske forsøg hos børn i alderen 2-3 år. Begrænsede sikkerhedsdata fra et patientregister tyder dog på, at sikkerhedsprofilen hos børn i alderen 2-3 år svarer til

sikkerhedsprofilen hos voksne og børn på 4 år og derofter ved doser på 0,8 mg/kg s.c. ugentligt (se pkt. 5.1).

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

Pædiatrisk plaque psoriasis (fra 6 år og ældre)

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

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

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

Administration

Erelzi indgives ved subkutan injektion (se pkt. 6.6).

Detaljeret vejledning om indgivelse findes i indlægssedlen, pkt. 7, ”Anvisninger til brug af Erelzi fyldt injektionssprøjte” eller ”Anvisninger til brug af Erelzi fyldt pen”. Detaljeret vejledning om utilsigtede afvigelser i dosis eller doseringsinterval, herunder også glemte doser, findes i indlægssedlens pkt. 3.

4.3 Kontraindikationer

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

Sepsis eller risiko for sepsis.

Behandling med Erelzi bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner, incl. kroniske eller lokaliserede infektioner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Infektioner

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

Der er blevet rapporteret om alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infektioner, herunder invasive svampeinfektioner, listeriose og legionærsygdom i forbindelse med brugen af etanercept (se pkt. 4.8). Disse infektioner skyldtes bakterier, mykobakterier, svampe, vira og parasitter (herunder protozoer). I visse tilfælde blev især svampe- og andre opportunistiske infektioner ikke diagnosticeret, hvilket resulterede i forsinket instituering af relevant behandling og i visse tilfælde død. Når patienterne bliver vurderet med hensyn til infektioner, bør patientens risiko for relevante opportunistiske infektioner (f.eks. eksponering for endemisk mykose) tages med i overvejelserne.

Patienter, som udvikler en ny infektion, mens de gennemgår behandling med Erelzi, bør overvåges nøje. Administration af Erelzi skal ophøre, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion. Erelzis sikkerhed og virkning hos patienter med kroniske infektioner er ikke blevet vurderet. Læger skal være

forsigtige, når de overvejer brug af Erelzi til patienter, der har en anamnese med tilbagevendende eller kroniske infektioner eller med tilgrundliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne til infektioner, for eksempel fremskreden eller dårligt kontrolleret diabetes.

Tuberkulose

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

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

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

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

Hepatitis B-reaktivering

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

Forværring af hepatitis C

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

Samtidig behandling med anakinra

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

Samtidig behandling med abatacept

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

Allergiske reaktioner

Der er hyppigt rapporteret om allergiske reaktioner associeret med administration af etanercept. Allergiske reaktioner har inkluderet angio-ødem og urticaria, alvorlige reaktioner er forekommet. Hvis der opstår en alvorlig allergisk reaktion eller anafylaksi, skal behandling med Erelzi ophøre med det samme, og en egnet behandling skal begynde.

Immunsuppression

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

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

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

Maligniteter og lymfeproliferative sygdomme

Solide og hæmatopoietiske maligniteter (eksklusive hudkræft)

Der er efter markedsføringen modtaget rapporter om forskellige maligniteter (herunder bryst- og lungecarcinom og lymfom) (se pkt. 4.8).

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

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

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

Hudkræft

Der er indberetninger om melanom og ikke-melanom hudkræft (NMSC) hos patienter behandlet med TNF-antagonister, herunder etanercept. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om

Merkelcellekarcinom postmarketing hos patienter behandlet med etanercept. Regelmæssige hudundersøgelser anbefales for alle patienter, og især for patienter med risikofaktorer for hudkræft.

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

Vaccinationer

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

Dannelse af autoantistof

Behandling med Erelzi kan resultere i dannelse af autoimmunantistoffer (se pkt. 4.8).

Hæmatologiske reaktioner

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

Neurologiske sygdomme

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

Kombinationsbehandling

I en kontrolleret klinisk afprøvning af **to** års varighed med patienter med reumatoid artrit resulterede kombinationen etanercept og methotrexat ikke i uventede sikkerhedsfund, og sikkerhedsprofilen for etanercept givet i kombination med methotrexat var den samme som de profiler, der er rapporteret fra studier af etanercept og methotrexat alene. Der er langtidsstudier i gang til vurdering af sikkerheden ved kombinationsbehandlingen. Sikkerheden på lang sigt ved etanercept-behandling i kombination med andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) er ikke klarlagt.

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

Nedsat nyre- og leverfunktion

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

Hjerteinsufficiens (hjertesvigt)

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

Alkoholisk hepatitis

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

Wegeners granulomatose

Et placebo-kontrolleret studie, hvor 89 voksne patienter blev behandlet med etanercept sammen med standardbehandling (incl. cyclofosfamid eller methotrexate, og glucokortikoider) i gennemsnitligt 25 måneder, viste ikke at etanercept var effektivt til behandling af Wegeners granulomatose. Hyppigheden af ikke-kutane maligniteter af forskellig type var signifikant højere hos patienter behandlet med etanercept end i kontrolgruppen. Erelzi anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose.

Hypoglykæmi hos patienter i diabetesbehandling

Der har været indberetninger om, at hypoglykæmi er opstået, efter behandling med etanercept er påbegyndt hos patienter, der får lægemidler mod diabetes, hvilket har nødvendiggjort en nedsættelse af dosis af de anti-diabetiske lægemidler hos nogle af disse patienter.

Særlige populationer

Ældre

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

Pædiatrisk population

Vaccinationer

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

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 25 mg eller 50 mg, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med anakinra

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

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

Samtidig behandling med abatacept

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

Samtidig behandling med sulfasalazin

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

Samtidig behandling hvor interaktioner ikke er observeret

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

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

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

Amning

Efter subkutan administration til diegivende rotter blev etanercept udskilt i mælken og påvist i serum hos ungerne. Begrænsede data fra den publicerede litteratur indikerer, at etanercept er blevet påvist i lave koncentrationer i human mælk. Etanercept kan overvejes til anvendelse under amning, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Selvom den systemiske eksponering hos det ammede spædbarn forventes at være lav, eftersom etanercept i det store hele nedbrydes i mave-tarm-kanalen, er der kun begrænsede data til rådighed vedrørende den systemiske eksponering hos det ammede spædbarn. Derfor kan administration af levende vacciner (f.eks. BCG) til et spædbarn, der ammes af en moder, der får etanercept, overvejes 16 uger efter amningens ophør (eller tidligere, hvis der ikke kan påvises etanercept i serum fra spædbarnet).

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

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

Bivirkninger opstillet i tabelform

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

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

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

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Nervesystemet	Hovedpine			CNS- demyelinise- ringstilfælde som antyder multipel sklerose eller lokaliserede demyelini- seringsforhold som for eksempel optic neuritis og transversel myelitis (se pkt 4.4), perifere demyelini- serende hændelser herunder Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyelini- serende polyneuropati, demyelini- serende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati (se pkt 4.4), anfald		
Øjne			Uveitis, skleritis			
Hjerte			Forværring af hjertheinsufficiens (se pkt. 4.4)	Nyopstået hjerthein- sufficiens (se pkt. 4.4)		
Luftveje, thorax og mediastinum				Interstitiel lunget sygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose)*		
Mave-tarm- kanalen			Inflammatorisk tarmsygdom			
Lever og galdeveje			Forhøjede leverenzymmer*	Autoimmun hepatitis*		
Hud og subkutane væv		Pruritus, udslæt	Angioødem, psoriasis (inklusive nyt udbrud eller forværring og pustuløst, primært håndflader og fodsåler), urticaria, psoriasisagtigt udslæt,	Stevens- Johnson syndrom, kutan vaskulitis (inkl. hypersensitivit etsvaskulitis), erythema multiforme, lichenoid reaktioner	Toksisk epidermal nekrolyse	

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Knogler, led, muskler og bindevæv				Kutan lupuseryt- hematosus, sub-akut kutan lupus erythematosus, lupus-lignende syndrom		
Nyrer og urinveje				Glomerulo- nephritis		
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet	Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, erytem, kløe, smerte, hævelse)*	Pyreksi				

* se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

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

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

Rapporter om forskellige maligniteter (inkl. bryst- og lungecarcinom og lymfom), er blevet modtaget i postmarketingperioden (se pkt. 4.4).

Reaktioner på injektionsstedet

Sammenlignet med placebo, forekom der en betydeligt højere procentdel af reaktioner på injektionsstedet blandt patienter med reumatiske sygdomme, som blev behandlet med etanercept (36 % versus 9 %). Reaktioner på injektionsstedet forekom som regel i den første måned. Den gennemsnitlige varighed var ca. 3 til 5 dage. Der blev ikke givet nogen behandling for størstedelen af injektionsstedsreaktioner hos etanerceptbehandlingsgrupperne, og størstedelen af de patienter, som fik behandling, modtog topiske præparater som for eksempel cortikosterioder eller antihistaminer til oral indtagelse. Derudover udviklede nogle patienter fornyede injektionsstedsreaktioner, som var karakteriseret af en hudreaktion på det nyeste injektionssted og en samtidig fremkomst af injektionsstedsreaktioner på tidligere injektionssteder. Disse reaktioner var generelt forbigående og opstod ikke igen efter behandling.

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

Alvorlige infektioner

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

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

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

Der er rapporteret om opportunistiske infektioner i forbindelse med etanercept, herunder invasive svampeinfektioner samt parasitinfektion (herunder forårsaget af protozoer) virale (inkl. herpes zoster) og bakterielle (herunder *Listeria* og *Legionella*) og atypiske mykobakterielle infektioner. Data fra flere kliniske studier viste, at den samlede forekomst af opportunistiske infektioner var 0,09 % for de 15.402 patienter, som blev behandlet med etanercept. Den eksponeringsjusterede hyppighed var 0,06 tilfælde per 100 patientår.

Erfaringer efter markedsføring viser, at cirka halvdelen af alle indberetninger om opportunistiske infektioner på verdensplan var invasive svampeinfektioner. De mest almindeligt indberettede invasive svampeinfektioner var forårsaget af *Candida*, *Pneumocystis* og *Aspergillus* og *Histoplasma*. Invasive svampeinfektioner stod for mere end halvdelen af dødsfaldene blandt patienter, som udviklede opportunistiske infektioner. Hovedparten af tilfældene med dødelig udgang var patienter med *Pneumocystis* pneumoni, uspecifikke systemiske svampeinfektioner og aspergillose (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Voksne patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på flere tidspunkter. Af de patienter med reumatoid artrit, som blev evalueret for antinukleare antistoffer (ANA), var den procentdel af patienter, som udviklede nye positive antinukleare antistoffer ($\geq 1:40$), højere hos patienter, som modtog behandling med etanercept (11 %), end hos patienter med placebo-behandling (5 %). Den procentdel af patienter, som udviklede nye positive anti-dobbeltstrengede DNA-antistoffer, var også højere ved radioimmun-bestemmelse (15 % af patienter, der blev behandlet med etanercept, sammenlignet med 4 % af de patienter, der fik placebo) og ved *Crithidia liciliae*-bestemmelse (3 % af patienter, der blev behandlet med etanercept sammenlignet med ingen af de patienter, der fik placebo). Den andel af patienter, der fik behandling med etanercept, og som udviklede anticardiolipin-

antistoffer, steg i samme omfang som for patienter, der fik placebo. Det vides ikke, hvilken virkning en langvarig behandling med etanercept vil have på udviklingen af autoimmunsygdomme.

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

Pancytopeni og aplastisk anæmi

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

Interstitiel lungesygdom

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

Samtidig behandling med anakinra

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

Forhøjede leverenzzymer

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

Autoimmun hepatitis

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

Pædiatrisk population

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

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

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

I et studie med børn i alderen 4 til 17 år med juvenil, idiopatisk artrit fik 43 af 69 (62 %) af børnene en infektion, mens de fik etanercept i løbet af studiets 3 måneder (del 1, *open-label*), og hyppigheden og

sværhedsgraden af infektioner var ens hos 58 patienter, som gennemførte 12 måneders utilsløret forlænget behandling. Typerne og andelen af bivirkninger hos patienter med juvenil idiopatisk artrit var de samme som dem, man så i studier af etanercept til voksne patienter med reumatoid artrit, og hovedparten var milde. Flere bivirkninger blev rapporteret hyppigere hos 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fik etanercept i 3 måneder, i sammenligning med 349 voksne patienter med reumatoid artrit. Disse omfattede hovedpine (19 % af patienterne, 1,7 forekomst pr. patientår), kvalme (9 %, 1,0 forekomst pr. patientår), abdominalsmerte (19 %, 0,74 forekomst pr. patientår) og opkastning (13 %, 0,74 forekomst pr. patientår).

I kliniske studier omkring juvenil idiopatisk artrit var der 4 indberetninger om makrofag-aktiverings-syndrom.

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret dosisbegrænsende toksiciteter under kliniske forsøg med patienter med reumatoid artrit. Den største dosis, der er blevet evalueret, var en intravenøs belastningsdosis på 32 mg/m² efterfulgt af subkutane doser på 16 mg/m², indgivet to gange ugentligt. En patient med reumatoid artrit tog ved en fejltagelse 62 mg etanercept subkutan to gange om ugen i tre uger uden at registrere bivirkninger. Der er ingen kendt modgift mod etanercept.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Erelzi er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddellagens hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Tumornekrosefaktor (TNF) er et dominerende cytokin i betændelsesprocessen ved reumatoid artrit. Forhøjede TNF-niveauer er også fundet i synovia og psoriasis plaque hos patienter med psoriasisartrit og i serum og synovialt væv hos patienter med ankyloserende spondylitis. Ved plaque psoriasis fører infiltration med inflammatoriske celler, inklusiv T-celler, til forhøjede TNF-niveauer i psoriasislæsionerne sammenlignet med niveauerne i ikke-angrebet hud. Etanercept er en kompetitiv inhibitor af TNF-binding til celleoverfladereceptorer og hæmmer dermed TNF's biologiske aktivitet.

TNF og lymfotoksin er pro-inflammatoriske cytokiner, som binder sig til to adskilte celleoverfladereceptorer: 55 kilodalton (p55) og 75 kilodalton (p75) tumornekrosefaktorreceptorer (TNFR). Begge TNF-receptorer eksisterer naturligt i membranbundne og opløselige former. Opløselige TNF-receptorer menes at regulere biologisk TNF-aktivitet.

TNF og lymfotoksin eksisterer hovedsageligt som homotrimere, og deres biologiske aktivitet er afhængig af tværbinding af celleoverflade TNF-receptorer. Dimerisk opløselige receptorer som for eksempel etanercept har en højere affinitet for TNF end monomeriske receptorer og er betydeligt mere potent kompetitive inhibitorer af TNF-binding til cellereceptorerne. Derudover bibringer brugen af en immunoglobulin Fc-region som et fusionselement i opbyggelsen af en dimerisk receptor en længere serum-halveringstid.

Virkningsmekanisme

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Dette afsnit indeholder data fra fire randomiserede, kontrollerede studier hos voksne med reumatoid artrit, et studie hos voksne med psoriasisartrit, et studie hos voksne med ankyloserende spondylitis, to studier hos voksne med nonradiografisk aksial spondylartrit, fire studier hos voksne med plaque psoriasis, tre studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit og et studie hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis.

Voksne patienter med reumatoid artrit

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

ACR 20 og 50 respons var højere hos patienter, der blev behandlet med etanercept, ved 3 og 6 måneder, end hos patienter behandlet med placebo (ACR 20: etanercept 62 % og 59 %, placebo 23 % og 11 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; ACR 50: etanercept 41 % og 40 %, placebo 8 % og 5 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; $p < 0,01$ etanercept *versus* placebo ved alle tidspunkter for både ACR 20 og ACR 50 respons).

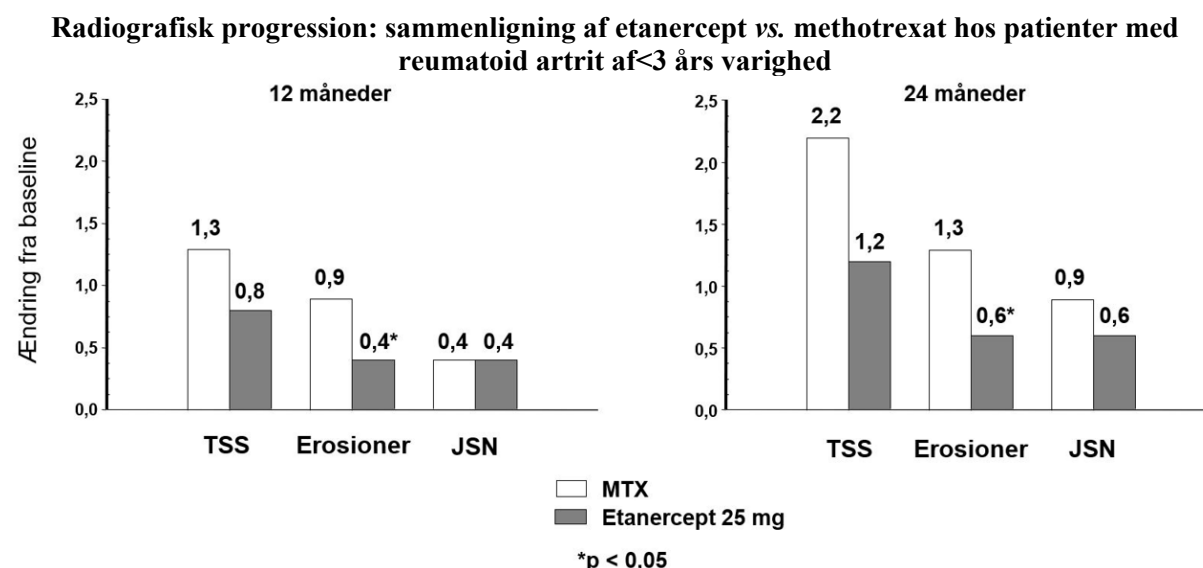
Ca. 15 % af de forsøgspersoner, der fik etanercept, opnåede ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre end 5 % af forsøgspersonerne i placebo gruppen. Blandt de patienter, der fik etanercept, viste de kliniske reaktioner sig generelt inden for 1-2 uger efter påbegyndelse af behandlingen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

Efter ophør med etanercept vendte symptomerne på arthritis almindeligvis tilbage inden for en måned. Gentoptaget behandling med etanercept efter ophør i op til 24 måneder resulterede i samme størrelse af respons som hos patienter, som fik etanercept uden behandlingsafbrydelse, baseret på resultater fra

åbne studier. Forsat, varigt respons er set i op til 10 år i åbne, forlængede studier hos patienter, som fik etanercept uden afbrydelse.

Etanercepts virkning blev sammenlignet med methotrexat i et randomiseret, aktivt kontrolleret forsøg med blindet radiografisk evaluering som primært mål hos 632 voksne patienter med aktiv reumatoid artrit (< 3 års varighed), som ikke tidligere var blevet behandlet med methotrexat. Doser á 10 mg eller 25 mg blev administreret subkutant to gange om ugen i op til 24 måneder. Methotrexatdoser blev gradvist øget fra 7,5 mg/uge til en maksimal dosis på 20 mg/uge over de første 8 uger af forsøget og fortsatte herefter i op til 24 uger. Det kliniske fremskridt inkl. virkningsstart inden for 2 uger for etanercept 25 mg var det samme, som man havde set i de tidligere forsøg, og blev vedligeholdt i op til 24 måneder. Ved *baseline* havde patienterne en moderat grad af handicap, med en gennemsnitlig score på 1,4 til 1,5 ud fra deres spørgeskema om helbredstilstand (SHT). Behandling med etanercept 25 mg resulterede i i betydelig bedring efter 12 måneder, hvor omkring 44 % af patienterne havde opnået en normal SHT score (mindre end 0,5). Denne bedring vedligeholdtes i år 2 af studiet.

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



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

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

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

Slutmål		Methotrexat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Methotrexat (n = 231)
ACR Respons ^a	ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†, s}
	ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†, 2}
	ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†, 8}
DAS	Baseline score ^b	5,5	5,7	5,5
	Uge 52 score ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†, s}
	Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†, %}
HAQ	Baseline	1,7	1,7	1,8
	Uge 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, φ}

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

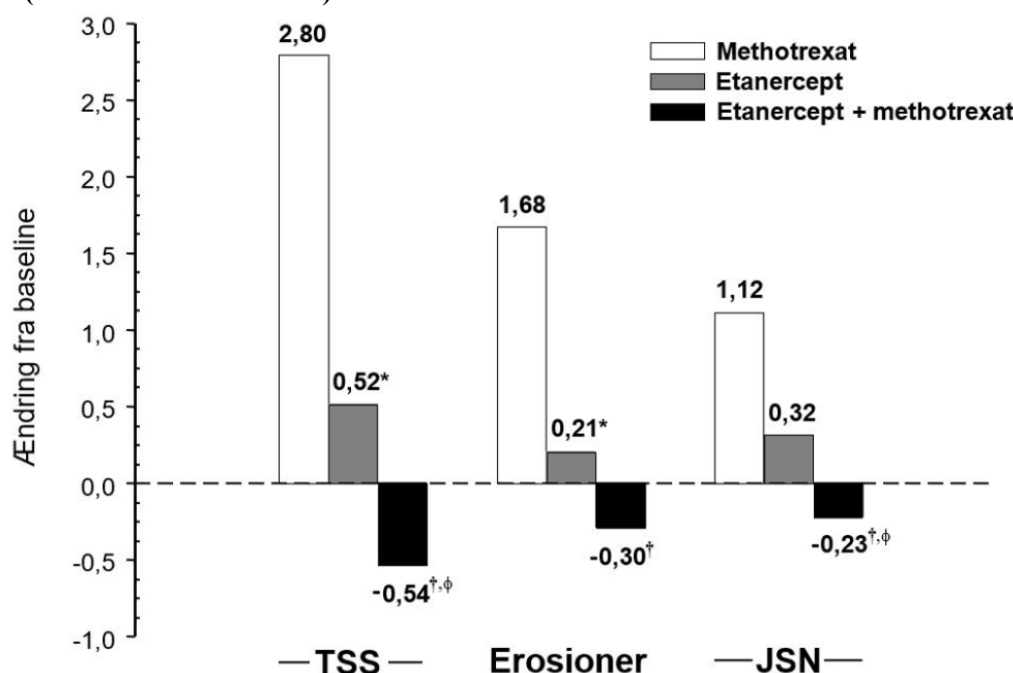
b: Værdier for sygdoms aktivitets score (*Disease Activity Score*, DAS) er middelværdier.

c: Remission er defineret som DAS < 1,6

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

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

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



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

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

observeret signifikante fordele ved etanercept monoterapi sammenlignet med methotrexat monoterapi efter 24 måneder.

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

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

Voksne patienter med psoriasisartrit

Etanercepts virkning blev bedømt i et randomiseret, dobbeltblindt placebokontrolleret studie med 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterne var mellem 18 og 70 år gamle og havde aktiv psoriasis artrit (≥ 3 svulne led og ≥ 3 ømme led) i mindst en af følgende former: (1) i distale interfalangeale led, (2) polyartikulær artrit (ingen reumatoide knuder og tilstedeværelse af psoriasis), (3) arthritis mutilans, (4) asymmetrisk psoriasisartrit eller (5) spondylitis-lignende ankylose. Patienterne havde også plaque psoriasis med et læsionsmål på ≥ 2 cm i diameter. Patienterne var tidligere blevet behandlet med NSAID (86 %), DMARD (80 %) og kortikosteroider (24 %). Patienter, som var i gang med methotrexat-behandling (stabile ≥ 2 måneder) kunne fortsætte på en fast dosis på ≤ 25 mg/uge methotrexat. Doser på 25 mg etanercept (baseret på dosisstudier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo blev indgivet subkutan to gange om ugen i 6 måneder. Ved afslutningen af det dobbeltblinde studie kunne patienterne indgå i et langtids-, åbent, forlænget studie med en samlet varighed på op til 2 år.

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

Respons hos patienter med psoriasisartrit i placebokontrollerede forsøg

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

a: 25 mg etanercept subkutan to gange om ugen

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

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

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

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

Middel (SE) ændring fra baseline i total sharp score på årsbasis		
Tid	Placebo(n = 104)	Etanercept(n = 101)
Måned 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a
SE = standard error		
a. $p = 0,0001$		

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

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

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

Voksne patienter med ankyloserende spondylitis

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

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

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

Respons fra patienter med ankyloserende spondylitis i et placebokontrolleret studie		
	Procent patienter	
Ankylosing Spondylitis Response	Placebo N = 139	Etanercept N = 138
ASAS 20		
2 uger	22	46 ^a
3 måneder	27	60 ^a
6 måneder	23	58 ^a
ASAS 50		
2 uger	7	24 ^a
3 måneder	13	45 ^a
6 måneder	10	42 ^a
ASAS 70		
2 uger	2	12 ^b
3 måneder	7	29 ^b
6 måneder	5	28 ^b
a: p < 0,001, etanercept vs. placebo		
b: p = 0,002, etanercept vs. placebo		

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

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

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

Voksne patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit

Studie 1

Etanercepts virkning hos patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit (nr-AxSpa) blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret studie, der var dobbeltblindet i 12 uger. I studiet blev 215 voksne patienter (modificeret intent-to-treat-population) i alderen 18 til 49 år med aktiv nr-AxSpa, defineret som de patienter, der opfyldte ASAS-klassifikationskriterierne for aksial spondylartrit, men ikke opfyldte de modificerede New York-kriterier for AS, vurderet. Patienterne skulle desuden have utilstrækkeligt respons på eller være intolerante over for to eller flere NSAID. I den dobbeltblindede periode fik patienterne etanercept 50 mg ugentligt eller placebo i 12 uger. Det primære effektmål (ASAS 40) var en forbedring på 40 % i mindst tre af de fire ASAS-domæner og ingen forværring i det resterende domæne. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben studieperiode, hvor alle patienter fik etanercept 50 mg ugentligt i op til yderligere 92 uger. Sakroliakaledet (SI-leddet) og rygsøjlen blev MR-scannet for at vurdere inflammation ved baseline og i uge 12 og 104.

I sammenligning med placebo gav behandlingen med etanercept en statistisk signifikant forbedring i ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6. Der blev også iagttaget en signifikant forbedring for ASAS på

partiell remission og BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) 50. Resultaterne fra uge 12 er vist i tabellen nedenfor.

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

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

*Nogle patienter leverede ikke fuldstændige data for alle endepunkter

**ASAS=Assessment in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

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

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

Studie 2

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

209 voksne patienter med aktiv nr-AxSpa (i alderen 18 til 49 år), defineret som de patienter, der opfyldte ASAS-klassifikationskriterierne (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) for aksial spondyloartrit (men ikke opfyldte de modificerede New York-kriterier for AS), som havde positive fund ved MR-scanning (aktiv inflammation på MR-scanning, som kraftigt tyder på sacroiliitis associeret med SpA) og/eller positiv hsCRP (defineret som højfølsomt C-reaktivt protein [hsCRP] > 3 mg/l), og aktive symptomer defineret ved en ASDAS CRP større end eller lig med 2,1 ved screeningsbesøget, fik åben etanercept 50 mg ugentligt plus stabil baggrunds-NSAID ved den optimalt tolererede antiinflammatoriske dosering i 24 uger i periode 1. Det var også et krav, at patienterne havde et utilstrækkeligt respons eller var intolerante over for to eller flere NSAID'er. Ved uge 24 opnåede 119 (57 %) patienter inaktiv sygdom, hvorefter de indtrådte i periode 2, en 40-ugers fase uden behandling, hvor forsøgspersonerne seponerede etanercept, men vedblev med baggrunds-NSAID. Det primære effektmål var forekomsten af opblussen (defineret som en ASDAS erythrocytsedimentationsrate (ESR) større end eller lig med 2,1) inden for 40 uger efter seponering af

etanercept. Patienter, der havde opblussen, blev igen sat i behandling med etanercept 50 mg ugentligt i 12 uger (periode 3).

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

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

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

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

Voksne patienter med plaque psoriasis

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

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

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

Studie 2 evalueredes 652 patienter med kronisk plaque psoriasis. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 1 med den tilføjelse, at patienterne havde et minimum psoriasis areal og sværheds indeks (PASI) på 10 ved screeningen. Etanercept blev givet i doser på 25 mg en gang om ugen, 25 mg to gange om ugen eller 50 mg to gange om ugen i 6 på hinanden følgende måneder. I de første 12 uger af den dobbeltblinde behandlingsperiode fik patienterne placebo eller en af ovennævnte tre etanercept doser. Efter 12 ugers behandling begyndte patienterne i placebogruppen behandling med blindet etanercept (25 mg to gange om ugen). Patienter i grupperne med aktiv behandling fortsatte til uge 24 på den dosis, de oprindeligt blev randomiseret til.

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

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

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

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

Respons (%)	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo n = 166 uge 12	-----Etanercept-----				Placebo n = 193 uge 12	----Etanercept---		Placebo n = 46 uge 12	----Etanercept---	
		25 mg 2 × uge		50 mg 2 × uge			25 mg 2 × uge	50 mg 2 × uge		50 mg 1 × uge	50 mg 1 × uge
		n = 162	n = 162	n = 164	n = 164		n = 196	n = 196		n = 96	n = 90
		uge 12	uge 12	uge 24 ^a	uge 12		uge 24 ^a	uge 12		uge 12	uge 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 næsten klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

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

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

b. *Dermatologist Static Global Assessment*. Klar eller næsten klar defineret som 0 eller 1 på en skala fra 0 til 5.

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

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

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

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

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

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

Antistoffer mod etanercept

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

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

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

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

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

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

I et andet åbent, enkelt-arm studie ($n=127$) blev 60 patienter med udvidet oligoartrit (EO) (15 patienter i alderen 2-4 år, 23 patienter i alderen 5-11 år og 22 patienter i alderen 12-17 år), 38 patienter med enthesitis-relateret artrit (i alderen 12-17 år) og 29 patienter med psoriasisartrit (i alderen 12-17 år) behandlet med 0,8 mg/kg etanercept (op til maksimalt 50 mg per dosis) indgivet en gang om ugen i 12 uger. For hver JIA-undertype opfyldte størstedelen af patienterne ACR Pedi 30-kriteriet og viste en klinisk forbedring på sekundære endepunkter, herunder antallet af ømme led og lægernes samlede vurdering. Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra andre JIA-studier.

Af de 127 patienter i det oprindelige studie deltog 109 i det åbne forlængelsesstudie, hvor de blev fulgt i yderligere 8 år eller i alt op til 10 år. Ved afslutningen af forlængelsesstudiet havde 84/109 (77 %) patienter gennemført studiet: 27 (25 %) mens de aktivt tog etanercept, 7 (6 %) havde trukket sig fra behandlingen på grund af lav sygdomsaktivitet/inaktiv sygdom, 5 (5 %) havde genoptaget etanercept efter en tidligere behandlingsafbrydelse og 45 (41 %) havde stoppet etanercept (men forblev under observation). 25/109 (23 %) patienter afbrød deltagelsen i studiet permanent. De forbedringer i klinisk status, som blev opnået i det oprindelige studie, blev generelt opretholdt for alle endepunkter for effekt under hele opfølgingsperioden. Patienter, som aktivt tog etanercept, kunne deltage i en frivillig periode med afbrydelse og genoptagelse af behandlingen én gang i løbet af forlængelsesstudiet baseret på investigators bedømmelse af klinisk respons. 30 patienter deltog i perioden med afbrydelse af behandlingen. Der blev rapporteret om opblussen hos 17 patienter (defineret som ≥ 30 % forværring af mindst 3 af de 6 ACR Pedi-komponenter med ≥ 30 % forbedring af maksimalt 1 af de resterende 6 komponenter og et minimum af 2 aktive led). Den mediane tid til opblussen efter seponering af etanercept var 190 dage. 13 patienter genoptog behandlingen, og den mediane tid til genoptagelse fra afbrydelse blev estimeret til 274 dage. På grund af det lave antal datapunkter skal disse resultater tolkes med forsigtighed.

Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra det oprindelige studie.

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

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

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

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

Resultater for pædiatrisk plaque psoriasis efter 12 uger		
	Etanercept 0,8 mg/kg 1 gang om ugen (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA "klar" eller "minimal", n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Forkortelse: sPGA: static Physician Global Assessment

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Etanercept-serumværdier blev bestemt med en ELISA-enzymimmunanalyse, som kan opdage ELISA-reaktive omdannelsesprodukter så vel som moderforbindelsen.

Absorption

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

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

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

Fordeling

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

Elimination

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

Der er ingen klar farmakokinetisk forskel mellem mænd og kvinder.

Linearitet

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Ældre

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

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

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

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

Etanercept forårsagede ikke letalitet eller genkendelige tegn på toksicitet hos mus eller rotter efter en enkelt subkutan dosis på 2000 mg/kg eller en enkelt intravenøs dosis på 1.000 mg/kg. Etanercept fremkaldte ikke dosisbegrænsende eller målorgantoksicitet hos cynomolgus-aber efter subkutan administration to gange ugentligt i 4 eller 26 uger i træk med en dosis (15 mg/kg), som resulterede i AUC-baserede serumkoncentrationer af stoffet, der var over 27 gange højere end dem, der blev opnået hos mennesker ved den anbefalede dosis på 25 mg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Citronsyre vandfri
Natriumcitratdihydrat
Natriumchlorid
Saccharose
L-Lysinhydrochlorid
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Saltsyre (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfrys.

Opbevar de fyldte injektionssprøjter og de fyldte penne i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Når sprøjten er taget ud af køleskabet, skal du vente ca. 15-30 minutter på at Erelzi-injektionsvæsken i sprøjten opnår stuetemperatur. Må ikke opvarmes på nogen anden måde. Herefter anbefales umiddelbar brug.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Erelzi injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar type I glassprøjte med en rustfri stålkanyle 29 gauge 12,7 mm med en kanylebeskytter med fingerkant, en gummi kanylehætte (termoplastisk elastomer) og et gummistempel (bromotylgummi), der indeholder 0,5 ml eller 1,0 ml opløsning.

Æsker indeholder 1, 2 eller 4 fyldte injektionssprøjter.

Multipakningerne indeholder 12 (3 pakninger med 4) 25 mg eller 50 mg fyldte injektionssprøjter eller 8 (2 pakninger med 4) eller 24 (6 pakninger med 4) 25 mg fyldte injektionssprøjter med Erelzi.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Erelzi 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Erelzi leveres i en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug, samlet i en trekantet pen med transparent vindue og etiket. Injektionssprøjten i pennen er fremstillet af klart type I glas med en rustfri stålkanyle 29 gauge 12,7 mm og en indre kanylehætte (termoplastisk elastomer) og et gummistempel (bromotylgummi), der indeholder 1,0 ml opløsning.

Æsker med 1, 2 eller 4 fyldte penne.

Multipakningerne indeholder 12 (3 pakninger med 4) fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Anvisninger og håndtering af Erelzi fyldt injektionssprøjte

Før injektion bør Erelzi engangs fyldte injektionssprøjter opnå stuetemperatur (ca. 15-30 minutter).

Kanylehætten må ikke fjernes imens den fyldte injektionssprøjte opnår stuetemperatur. Opløsningen

skal være klar til svagt opaliserende, farveløs til let gullig og kan indeholde små, gennemsigtige eller hvide proteinpartikler.

Detaljeret vejledning om indgivelse findes i indlægssedlen, pkt. 7: ”Anvisninger til brug af Erelzi fyldt injektionssprøjte”.

Anvisninger og håndtering af Erelzi fyldt pen

Før injektion bør Erelzi fyldte penne til engangsbrug opnå stuetemperatur (ca. 15-30 minutter). Kanylehætten skal ikke fjernes, imens den fyldte pen opnår stuetemperatur. Gennem vinduet skal opløsningen være klar til svagt opaliserende, farveløs til let gullig og kan indeholde små, gennemsigtige eller hvide proteinpartikler.

Detaljeret vejledning om indgivelse findes i indlægssedlen, pkt. 7, ”Anvisninger til brug af Erelzi fyldt pen”.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Erelzi 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/17/1195/001
EU/1/17/1195/002
EU/1/17/1195/003
EU/1/17/1195/004
EU/1/17/1195/013
EU/1/17/1195/014

Erelzi 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/17/1195/005
EU/1/17/1195/006
EU/1/17/1195/007
EU/1/17/1195/008

Erelzi 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

EU/1/17/1195/009
EU/1/17/1195/010
EU/1/17/1195/011
EU/1/17/1195/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. juni 2017

Dato for seneste fornyelse: 4. april 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(FER) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det biologisk aktive stof(fer)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Østrig

Novartis Singapore Pharmaceutical
Manufacturing Pte. Ltd.
BioProduction Operations
8 Tuas Bay Lane
Singapore 636986

Navn og adresse på den fremstiller(de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Sandoz GmbH Schaffhausen
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Østrig

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Østrig

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

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

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

• Risikostyringsplan (RMP)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden anvendelsen af etanercept i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med de nationale myndigheder om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter og alle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammet har til hensigt at reducere risikoen for alvorlige infektioner og hjerteinsufficiens samt at sikre sporbarheden for produktet etanercept.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at sundhedspersoner, der forventes at ordinere etanercept, og at alle patienter, der forventes at anvende etanercept, i alle de medlemslande, hvor etanercept markedsføres, har adgang til/får udleveret følgende uddannelsesmaterialer:

- Patientkort
 - Patientkort udleveres til læger, der ordinerer etanercept, til distribution til patienter, der får etanercept. Dette kort giver patienterne de følgende vigtige sikkerhedsoplysninger:
 - Etanerceptbehandling kan øge risikoen for infektion og hjerteinsufficiens hos voksne
 - Tegn eller symptomer på disse sikkerhedsproblemer, og hvornår der skal søges lægehjælp
 - Anvisninger i, hvordan lægemidlets handelsnavn og batchnummer registreres for at sikre sporbarhed
 - Kontaktoplysninger for den ordinerende læge

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON PÅ ENKELTPAKNING – 25 MG FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer er:

Citronsyre vandfri, natriumcitratdihydrat, natriumchlorid, saccharose, L-lysinhydrochlorid, natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte

2 fyldte injektionssprøjter

4 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Engangsbrug.
Subkutan anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

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

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

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1195/001 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/17/1195/002 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/17/1195/003 4 fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Erelzi 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON PÅ MULTIPAKNING (INKL. BLÅ BOKS) – 25 MG FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 25 mg, injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer er:

Citronsyre vandfri, natriumcitratdihydrat, natriumchlorid, saccharose, L-lysinhydrochlorid, natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 8 (2 pakninger med 4) fyldte injektionssprøjter.

Multipakning: 12 (3 pakninger med 4) fyldte injektionssprøjter.

Multipakning: 24 (6 pakninger med 4) fyldte injektionssprøjter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.

Engangsbrug.

Subkutan anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

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

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1195/013 8 fyldte injektionssprøjter
EU/1/17/1195/004 12 fyldte injektionssprøjter
EU/1/17/1195/014 24 fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Erelzi 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**MIDTERSTE KARTON PÅ MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS) – 25 MG FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 25 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer er:

Citronsyre vandfri, natriumcitratdihydrat, natriumchlorid, saccharose, L-lysinhydrochlorid, natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte injektionssprøjter. Komponent af multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Engangsbrug.
Subkutan anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

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

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1195/013 8 fyldte injektionssprøjter
EU/1/17/1195/004 12 fyldte injektionssprøjter
EU/1/17/1195/014 24 fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Erelzi 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BAGSIDE AF BAKKEN - 25 MG FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erelzi 25 mg injektion
etanercept

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

s.c.
25 mg/0,5 ml

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE - 25 MG FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Erelzi 25 mg injektionsvæske
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON PÅ ENKELTPAKNING – 50 MG FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 50 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer er:

Citronsyre vandfri, natriumcitratdihydrat, natriumchlorid, saccharose, L-lysinhydrochlorid, natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte

2 fyldte injektionssprøjter

4 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Engangsbrug.

Subkutan anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

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

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1195/005 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/17/1195/006 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/17/1195/007 4 fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Erelzi 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON PÅ MULTIPAKNING (INKL. BLÅ BOKS) – 50 MG FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 50 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer er:

Citronsyre vandfri, natriumcitratdihydrat, natriumchlorid, saccharose, L-lysinhydrochlorid, natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 12 (3 pakninger med 4) fyldte injektionssprøjter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Engangsbrug.
Subkutan anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

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

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1195/008 12 fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Erelzi 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**MIDTERSTE KARTON PÅ MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS) – 50 MG FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 50 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer er:

Citronsyre vandfri, natriumcitratdihydrat, natriumchlorid, saccharose, L-lysinhydrochlorid, natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte injektionssprøjter. Komponent af multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Engangsbrug.
Subkutan anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

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

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1195/008 12 fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Erelzi 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BAGSIDE AF BAKKEN - 50 MG FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erelzi 50 mg injektion
etanercept

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

s.c.
50 mg/1,0 ml

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE - 50 MG FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Erelzi 50 mg injektionsvæske
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON PÅ ENKELTPAKNING – 50 MG FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 50 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer er:

Citronsyre vandfri, natriumcitratdihydrat, natriumchlorid, saccharose, L-lysinhydrochlorid, natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt pen (Sensoready)

2 fyldte penne (Sensoready)

4 fyldte penne (Sensoready)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Engangsbrug.
Subkutan anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

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

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1195/009 1 fyldt pen
EU/1/17/1195/010 2 fyldte penne
EU/1/17/1195/011 4 fyldte penne

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Erelzi 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON PÅ MULTIPAKNING (INKL. BLÅ BOKS) – 50 MG FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 50 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer er:
Citronsyre vandfri, natriumcitratdihydrat, natriumchlorid, saccharose, L-lysinhydrochlorid,
natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 12 (3 pakninger med 4) fyldte penne (SensReady).

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Engangsbrug.
Subkutan anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

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

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1195/012 12 fyldte penne

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Erelzi 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**MIDTERSTE KARTON PÅ MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS) – 50 MG FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 50 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer er:
Citronsyre vandfri, natriumcitratdihydrat, natriumchlorid, saccharose, L-lysinhydrochlorid,
natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte penne (SensReady). Komponent af multipakning, må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Engangsbrug.
Subkutan anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

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

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1195/012 12 fyldte penne

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Erelzi 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT PEN - 50 MG FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Erelzi 50 mg injektion
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

50 mg/1,0 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Erelzi 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Erelzi 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

etanercept

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

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

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Erelzi
3. Sådan skal du tage Erelzi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Anvisninger til brug af Erelzi fyldt injektionssprøjte

1. Virkning og anvendelse

Erelzi er et lægemiddel fremstillet af to proteiner, som findes naturligt hos mennesker. Det blokerer aktiviteten af et andet protein i kroppen, som forårsager inflammation (betændelse). Erelzi virker ved at reducere inflammationen i forbindelse med visse sygdomme.

Hos voksne (18 år eller derover) kan Erelzi anvendes til moderat til svær reumatoid arthritis (**leddegigt**), psoriasisarthritis (**psoriasisgigt**), svær aksial spondylarthritis, herunder ankyloserende spondylitis (**rygsøjlegigt**) og moderat eller svær **psoriasis**, i alle tilfælde sædvanligvis, når andre gængse behandlinger har været utilstrækkelige eller ikke er egnede til dig.

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

Hos patienter med psoriasisgigt med flere angrebne led kan Erelzi forbedre evnen til at udføre normale daglige aktiviteter. Hos patienter med flere symmetriske, smertefulde eller opsvulmede led (f.eks. hænder, håndled og fødder) kan Erelzi nedsætte hastigheden, hvormed leddenes struktur ødelægges på grund af sygdommen.

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

- Til følgende typer af juvenil idiopatisk arthritis (børnegigt), hvor behandling med methotrexat har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes:

- Polyartrit (ledbetændelse i 5 eller flere led) (reumafaktor-positiv eller -negativ) og udvidet oligoartrit (ledbetændelse i 2-4 led de første 6 måneder af sygdommen, men med senere øgning til 5 eller flere led) hos patienter fra 2 år, der vejer 62,5 kg eller mere.
- Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år, der vejer 62,5 kg eller mere..
- Enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, der vejer 62,5 kg eller mere, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, der vejer 62,5 kg eller mere, hvor virkningen af lysbehandling eller systemisk behandling har været utilstrækkelig, eller du ikke har kunnet tåle det.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Erelzi

Tag ikke Erelzi

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Erelzi.

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

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

Børn og unge

Erelzi er ikke indiceret til børn og unge, der vejer under 62,5 kg.

- **Vaccinationer:** Hvis det er muligt, skal børn være ajour med alle vaccinationer, før du får Erelzi. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får Erelzi. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vacciner.

Erelzi må normalt ikke bruges til behandling af polyartrit eller udvidet oligoartrit hos børn under 2 år, eller som vejer under 62,5 kg, til behandling af børn med enthesitis-relateret arthritis eller psoriasisarthritis under 12 år, eller som vejer under 62,5 kg, eller til behandling af psoriasis hos børn under 6 år, eller som vejer under 62,5 kg.

Brug af andre lægemidler sammen med Erelzi

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin). Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

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

Graviditet og amning

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

Hvis du har taget Erelzi under graviditeten, kan dit spædbarn have en øget risiko for at få en infektion. Desuden viste et studie, at barnet hyppigere havde medfødte misdannelser, når kvinden havde taget etanercept under graviditeten, sammenlignet med kvinder, der ikke havde taget etanercept eller andre tilsvarende lægemidler (TNF-antagonister) under graviditet. Det var ikke en bestemt type af medfødte misdannelser, der blev indberettet. Et andet studie fandt ingen øget risiko for fødselsdefekter, hvis moderen havde taget etanercept under graviditeten. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om fordelene ved behandlingen opvejer den mulige risiko for dit barn.

Tal med din læge, hvis du gerne vil amme, mens du er i behandling med Erelzi. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner om din brug af Erelzi under graviditet og amning, før dit barn får en hvilken som helst vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Erelzi indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 25 mg eller 50 mg, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Erelzi

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

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

Erelzi fås i styrken 25 mg og i styrken 50 mg.

Brug til voksne patienter (18 år og derover)

Reumatoid artrit (leddegigt), psoriasisartrit (psoriasisgigt) og aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (rygsøjlegigt)

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

Plaque psoriasis

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

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

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

Brug til børn og unge

Den almindelige dosis og doseringshyppighed til barnet eller den unge vil variere afhængigt af barnets vægt og sygdom. Lægen vil beregne den rette dosis for barnet og ordinere en passende styrke af etanercept. Pædiatriske patienter, der vejer 62,5 kg eller mere, kan doseres med 25 mg to gange om ugen, eller 50 mg en gang om ugen med en fyldt injektionssprøjte eller fyldt pen med fast dosis.

Der er andre etanercept-præparater tilgængelige, med passende doseringsformer til børn.

Til polyartrit eller udvidet oligoartrit hos patienter fra 2-års-alderen, der vejer 62,5 kg eller mere, og til enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt hos patienter fra 12 års alderen, der vejer 62,5 kg eller mere, er den sædvanlige dosis 25 mg to gange om ugen, eller 50 mg en gang om ugen.

Til psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, der vejer 62,5 kg eller mere, er den sædvanlige dosis 50 mg, og den skal gives en gang om ugen. Hvis Erelzi ikke har nogen virkning på barnets tilstand efter 12 uger, kan lægen fortælle dig, at behandlingen stoppes.

Lægen vil give dig nøjagtige anvisninger i klargøring og afmåling af den rette dosis.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Erelzi indgives som en injektion under huden (ved subkutan injektion).

Detaljeret vejledning om injektion af Erelzi findes i punkt 7, ”Anvisninger til brug af Erelzi fyldt injektionssprøjte”.

Bland ikke Erelzi-opløsningen med andre lægemidler.

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

Hvis du har taget for meget Erelzi:

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

Hvis du har glemt at injicere Erelzi:

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

Hvis du holder op med at tage Erelzi:

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stopper.

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

4. Bivirkninger

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

Allergiske reaktioner

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

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

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

Alvorlige bivirkninger

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

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

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

Nedenstående bivirkninger for Erelzi er inddelt i grupper efter faldende frekvens.

- **Meget almindelig** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer
Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronkitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner). Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen), (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling; nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som har været brugt for nylig) og hovedpine.

- **Almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).
- **Ikke almindelig** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjerterinsufficiens (hjertesvigt), lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller), lavt antal blodplader, hudkræft (ikke melanom), lokal opsvulmen af huden (angioødem), nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis (nyopstået eller forværret), inflammation (betændelsesagtig tilstand) i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver almindelig), mavekrampe eller mavesmerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer).
- **Sjælden** kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer
Alvorlige allergiske reaktioner (herunder alvorlig lokal opsvulmen af huden og hiven efter vejret), lymfom (en form for blodkræft), leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv), melanom (en form for hudkræft), kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmarven), tuberkulose, nyt udbrud af hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, lichenoide reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), leverbetændelse, der udløses af kroppens immunsystem (autoimmun hepatitis; hos patienter der samtidig får behandling med methotrexat er hyppigheden 'ikke almindelig'), lidelse i immunsystemet, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (sarkoidose), inflammation eller ardannelse i lungerne (hos patienter, som også behandles med methotrexat, er hyppigheden af inflammation eller ardannelse ikke almindelig), beskadigelse af de bittesmå filtre inde i dine nyrer, hvilket fører til dårlig nyrefunktion (glomerulonefritis).
- **Meget sjælden** kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer
Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodceller.
- **Bivirkninger**, hvor hyppigheden ikke er kendt
En form for hudkræft (Merkelcellekarcinom). Kaposi sarkom (en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden). Overaktivering af de hvide blodlegemer i forbindelse med inflammation (makrofag-aktiverings-syndrom); genopblussen af hepatitis B (en type leverbetændelse), forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (viser sig ved svaghed og inflammation (en betændelseslignende reaktion) i musklerne og hududslæt).

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger

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

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

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

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

Når sprøjten er taget ud af køleskabet, **skal du vente ca. 15-30 minutter på at Erelzi-injektionsvæsken i sprøjten opnår stuetemperatur.** Må ikke opvarmes på nogen anden måde. Herefter anbefales umiddelbar brug.

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

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

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Erelzi indeholder:

Aktivt stof: etanercept.

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 25 mg etanercept, eller 50 mg.

Øvrige indholdsstoffer: citronsyre, vandfri, natriumcitratdihydrat, natriumchlorid, saccharose, L-lysinhydrochlorid, natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Erelzi leveres som en fyldt injektionssprøjte, der indeholder en klar eller svagt opaliserende, farveløs til let gullig injektionsvæske, opløsning (injektion). De fyldte injektionssprøjter er fremstillet af type I-glas, et gummistempel (bromotylgummi), en stempelstang, en monteret 29 gauge kanyle af rustfrit stål og en kanylehætte (termoplastisk elastomer). Injektionssprøjterne er udstyret med en automatisk kanylebeskytter. Hver pakke indeholder 1, 2 eller 4 fyldte injektionssprøjter med en kanylebeskytter, multipakninger indeholder 12 (3 pakninger med 4) 25 mg eller 50 mg fyldte injektionssprøjter med en kanylebeskytter eller 8 (2 pakninger med 4) eller 24 (6 pakninger med 4) 25 mg fyldte injektionssprøjter med en kanylebeskytter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østrig

Fremstiller

Sandoz GmbH Schaftenu
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Østrig

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Østrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf/Simi/Tel: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κόπος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 20 0600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

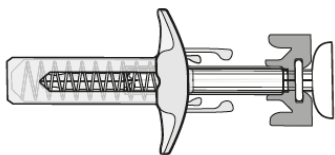
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

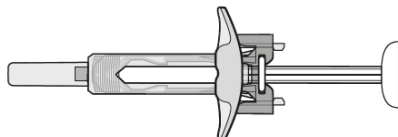
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

7. Anvisninger til brug af Erelzi fyldt injektionssprøjte**Læs ALLE nedenstående anvisninger, før du begynder.**

Det er vigtigt, at du ikke forsøger at klare indsprøjtningen selv, før du er blevet undervist i at gøre det af din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Pakningen indeholder Erelzi fyldt(e) injektionssprøjte(r), der er forseglet enkeltvis i en plastblist.

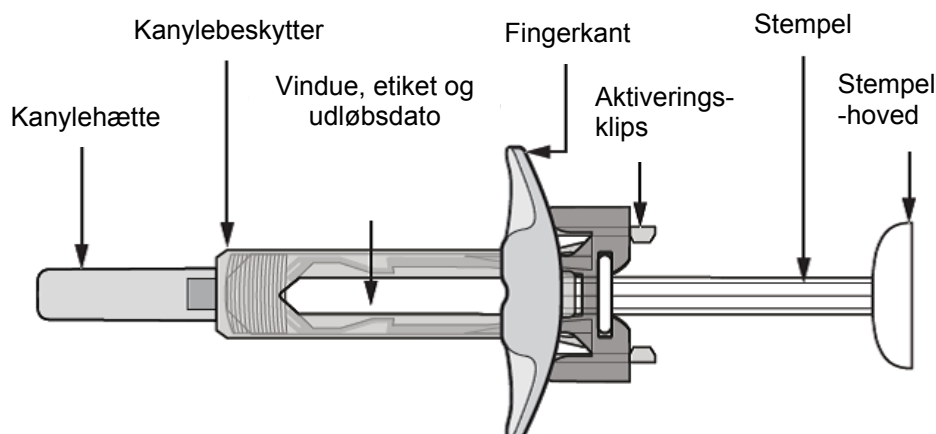
MÅ IKKE BRUGES

I denne konfiguration er kanylebeskytteren AKTIVERET – den fyldte injektionssprøjte MÅ IKKE BRUGES

KLAR TIL BRUG

I denne konfiguration er kanylebeskytteren IKKE AKTIVERET – den fyldte injektionssprøjte er klar til brug

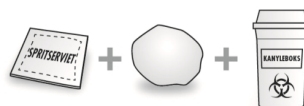
Din Erelzi fyldte injektionssprøjte med kanylebeskytter og fingerkant som tilbehør



Når lægemidlet er indsprøjtet, aktiveres kanylebeskytteren, så kanylen dækkes. Dette er påtænkt som hjælp til at beskytte sygeplejersker, patienter, som selv indsprøjter lægeordnede lægemidler, samt personer, som hjælper patienter, der selv klarer indsprøjtningen, mod at blive stukket af kanylen ved et uheld.

Det har du også brug for til indsprøjtningen:

- Spritserviet
- Vatkugle eller gaze
- Kanyleboks til bortskaffelse af skarpe genstande



Vigtig sikkerhedsinformation

Advarsel: Opbevar injektionssprøjten utilgængeligt for børn.

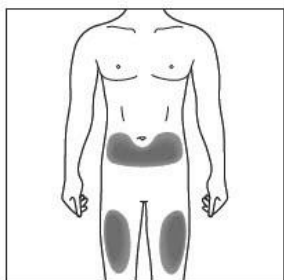
1. Du må ikke åbne yderpakningen, før du er klar til at bruge lægemidlet.
2. Du må ikke bruge lægemidlet, hvis forseglingen på blisterpakningen er brudt, da det så måske ikke er sikkert for dig at bruge.
3. Du må ikke ryste injektionssprøjten.
4. Lad aldrig injektionssprøjten ligge tilgængeligt, så andre kan komme til at pille ved den.
5. Den fyldte injektionssprøjte har en kanylebeskytter, der vil aktiveres og dække kanylen, efter indsprøjtningen er færdig. Kanylebeskytteren vil hjælpe med at undgå stikskader fra kanylen for alle, der håndterer den fyldte injektionssprøjte.
Vær omhyggelig med ikke at røre ved aktiveringsklipsene før brug. Rører du ved dem, kan de måske blive aktiveret for tidligt.
6. Kanylehætten må ikke fjernes, før du lige inden du skal have indsprøjtningen.
7. Injektionssprøjten må ikke genbruges. Efter brug skal du straks smide den brugte injektionssprøjte i en kanyleboks til bortskaffelse af skarpe genstande.
8. Brug ikke injektionssprøjten, hvis den er blevet tabt på en hård overflade eller tabt efter, at kanylehætten er blevet fjernet.

Opbevaring af Erelzi fyldt injektionssprøjte

1. Opbevar lægemidlet forseglet i yderpakningen for at beskytte det mod lys. Opbevares i køleskab ved mellem 2 °C - 8 °C. MÅ IKKE NEDFRYSES.
2. Husk at tage blisterpakningen ud af køleskabet, og lad den opnå stuetemperatur, før den klargøres til indsprøjtning (15-30 minutter).

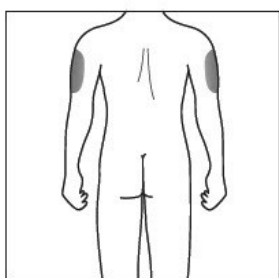
3. Brug ikke injektionssprøjten efter den udløbsdato, der står på yderpakningen eller på injektionssprøjten etiket efter "EXP". Returner hele pakningen til apoteket, hvis udløbsdatoen er overskredet.

Indsprøjtningssstedet



Indsprøjtningssstedet er det sted på kroppen, hvor du vil bruge den fyldte injektionssprøjte.

- Det anbefalede sted er forsiden af dine lår. Du kan også bruge den nederste del af maven, men **ikke** området 5 cm omkring navlen.
 - Vælg et nyt sted, hver gang du giver dig selv en indsprøjtning.
 - Brug ikke områder, hvor huden er øm, har blå mærker, er rød, skælet eller er hård. Undgå også områder med ar eller strækmærker.
- Hvis du har psoriasis, må du IKKE indsprøjte direkte i hævede, tykke, røde eller skællende pletter eller læsioner ("psoriasis hudlæsioner").

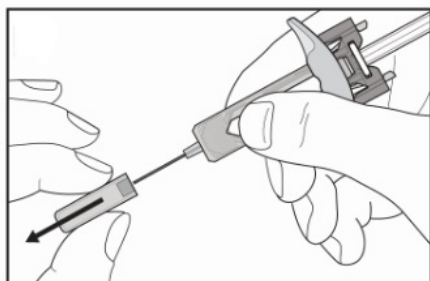


Hvis det er en omsorgsperson, der giver dig indsprøjtningen, kan det udvendige af overarmen også bruges.

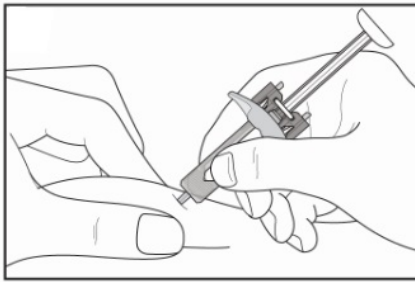
Klargøring af Erelzi fyldt injektionssprøjte

1. Tag blisterpakningen med injektionssprøjten ud af køleskabet og lad den ligge **uåbnet** i ca. 15-30 minutter, så den får stuetemperatur.
2. Når du er klar til at bruge injektionssprøjten, skal du åbne blisterpakningen og vaske hænderne grundigt med vand og sæbe.
3. Rens indsprøjtningssstedet med en spritsserviet.
4. Tag injektionssprøjten ud af blisterpakningen.
5. Kontroller injektionssprøjten. Væsken skal være klar eller svagt opaliserende, farveløs til let gullig, og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette er normalt for Erelzi. Brug ikke sprøjten, hvis væsken er uklar, misfarvet eller har store klumper, flager eller farvede partikler. Brug ikke sprøjten, hvis injektionssprøjten er beskadiget, eller hvis kanylebeskytteren er aktiveret. I alle disse tilfælde skal hele pakningen returneres til apoteket.

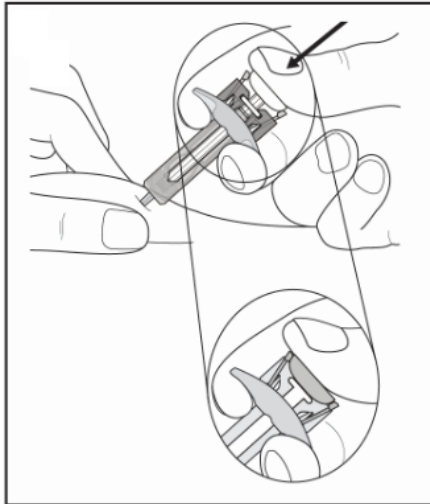
Sådan bruger du Erelzi fyldt injektionssprøjte



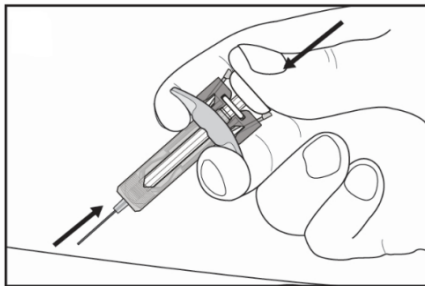
Tag forsigtigt kanylehætten af injektionssprøjten. Kassér kanylehætten. Der kan være en dråbe væske i enden af kanylen. Det er helt normalt.



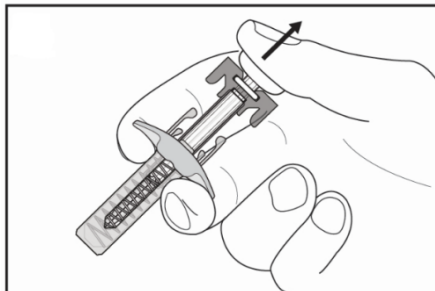
Knib forsigtigt huden sammen ved indsprøjtningssstedet, og før kanylen ind, som det er vist på billedet. Skub kanylen hele vejen ind for at sikre dig, at alt lægemidlet sprøjtes ind.



Hold injektionssprøjten i fingerkanten som vist. Pres **langsomt** stemplet **helt i bund**, så stempelhovedet når helt ind mellem aktiveringsklipsene. Hold stemplet presset helt ned, og lad sprøjten blive siddende i 5 sekunder.



Hold stemplet presset helt i bund, mens du forsigtigt løfter kanylen lige op fra indsprøjtningssstedet.



Slip langsomt stemplet, og lad kanylebeskytteren automatisk dække den blottede kanyle.

Der kan være en lille smule blod på indsprøjtningssstedet. Du kan presse en vatkugle eller noget gaze mod stedet og holde det i 10 sekunder. Lad være med at gnide på det. Hvis det er nødvendigt, kan du dække indsprøjtningssstedet med et lille stykke plaster.

Anvisninger til bortskaffelse



Smid den brugte injektionssprøjte i en kanyleboks til skarpe genstande (en beholder, der kan aflukkes og ikke kan gennembrydes). For din egen og andres sikkerhed må kanyler og brugte sprøjter **aldrig** genbruges.

Hvis du har spørgsmål, bedes du kontakte lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, som har erfaring med Erelzi.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Erelzi 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen etanercept

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

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

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Erelzi
3. Sådan skal du tage Erelzi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Anvisninger til brug af Erelzi fyldt pen

1. Virkning og anvendelse

Erelzi er et lægemiddel fremstillet af to proteiner, som findes naturligt hos mennesker. Det blokerer aktiviteten af et andet protein i kroppen, som forårsager inflammation (betændelse). Erelzi virker ved at reducere inflammationen i forbindelse med visse sygdomme.

Hos voksne (18 år eller derover) kan Erelzi anvendes til moderat til svær reumatoid arthritis (**leddegigt**), psoriasisarthritis (**psoriasisgigt**), svær **aksial spondylarthritis**, herunder **ankyloserende spondylitis** (rygsøjlegigt) og moderat eller svær **psoriasis**, i alle tilfælde sædvanligvis, når andre gængse behandlinger har været utilstrækkelige eller ikke er egnede til dig.

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

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

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

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

- Til følgende typer af juvenil idiopatisk artrit (børnegigt), hvor behandling med methotrexat har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes:
 - Polyartrit (ledbetændelse i 5 eller flere led) (reumafaktor-positiv eller -negativ) og udvidet oligoartrit (ledbetændelse i 2-4 led de første 6 måneder af sygdommen, men med senere øgning til 5 eller flere led) hos patienter fra 2 år, der vejer 62,5 kg eller mere.
 - Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år, der vejer 62,5 kg eller mere.
- Enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, der vejer 62,5 kg eller mere, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, der vejer 62,5 kg eller mere, hvor virkningen af lysbehandling eller systemisk behandling har været utilstrækkelig, eller du ikke har kunnet tåle det.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Erelzi

Tag ikke Erelzi

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Erelzi.

- **Allergiske reaktioner:** Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som f.eks. trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Erelzi, og du skal straks kontakte lægen.
- **Infektioner/operation:** Hvis du eller barnet udvikler en ny infektion eller skal gennemgå en større operation i den nærmeste fremtid, vil lægen muligvis ønske at overvåge behandlingen med Erelzi.
- **Infektioner/sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af tilbagevendende infektioner, sukkersyge eller andre tilstande, hvor risikoen for infektion kan være øget.
- **Infektioner/overvågning:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet for nylig har rejst uden for Europa. Hvis du eller barnet udvikler symptomer på en infektion, f.eks. feber, forkølelse eller hoste, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen kan beslutte at fortsætte med at kontrollere, om du eller barnet har infektioner, efter at du eller barnet er holdt op med at bruge Erelzi.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med Erelzi. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med Erelzi påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af din eller barnets helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af disse prøver skal noteres i 'Patientkort'. Det er meget vigtigt, at du fortæller lægen, om du eller barnet nogensinde har haft tuberkulose, eller været i nær kontakt med nogen, som har haft tuberkulose. Hvis du skulle få symptomer på tuberkulose (som f.eks. vedvarende hoste, væggtab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.
- **Hepatitis B:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller nogensinde har haft hepatitis B (en type leverbetændelse). Lægen bør teste for tilstedeværelse af hepatitis B-infektion, før du eller barnet påbegynder behandling med Erelzi. Behandling med Erelzi kan medføre

genopblussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge Erelzi.

- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med Erelzi, i tilfælde af at infektionen forværres.
- **Blodsygdomme:** Søg omgående læge, hvis du eller barnet har nogen tegn eller symptomer som f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning eller bleghed. Sådanne symptomer kan pege på tilstedeværelsen af en livstruende blodsygdom, som kan kræve, at behandling med Erelzi ophører.
- **Sygdomme i nervesystemet eller øjnene:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af dissemineret sklerose, betændelse i øjets nerver (optisk neuritis) eller betændelse i rygmarven (transversel myelitis). Lægen vil afgøre, om behandling med Erelzi er hensigtsmæssig.
- **Hjerteinsufficiens (hjertesvigt):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af hjerteinsufficiens, da Erelzi i så fald skal bruges med forsigtighed.
- **Kræft:** Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft kræft i lymfesystemet (lymfom) eller andre former for kræft.
Patienter med alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have større risiko end gennemsnittet for at udvikle kræft i lymfesystemet.
Børn og voksne, som får Erelzi, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft.
Nogle børne- og teenage-patienter, som har fået Erelzi eller anden medicin, der virker på samme måde som Erelzi, har udviklet kræft, inkl. sjældne former for kræft, som nogle gange har medført død.
Nogle patienter i behandling med Erelzi har udviklet hudkræft. Fortæl det til lægen, hvis din eller barnets hud på nogen måde ændrer udseende, eller der kommer udvækster.
- **Skoldkopper:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet bliver udsat for skoldkopper under behandlingen med Erelzi. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Alkoholmisbrug:** Erelzi må ikke bruges til behandling af leverbetændelse (hepatitis) i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** Erelzi anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose, som er en sjælden betændelsessygdom. Hvis du eller dit barn lider af Wegeners granulomatose, skal du tale med din læge.
- **Lægemidler mod sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har sukkersyge eller modtager behandling mod sukkersyge. Lægen kan beslutte, at du eller barnet skal have en mindre dosis af lægemidlet mod sukkersyge, mens du eller barnet får Erelzi.

Børn og unge

Erelzi er ikke indiceret til børn og unge, der vejer under 62,5 kg.

- **Vaccinationer:** Hvis det er muligt, skal børn være ajour med alle vaccinationer, før du får Erelzi. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får Erelzi. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vacciner.

Erelzi må normalt ikke bruges til behandling af polyartrit eller udvidet oligoartrit hos børn under 2 år, eller som vejer under 62,5 kg, til behandling af børn med enthesitis-relateret artrit eller psoriasisartrit under 12 år, eller som vejer under 62,5 kg, eller til behandling af psoriasis hos børn under 6 år, eller som vejer under 62,5 kg.

Brug af andre lægemidler sammen med Erelzi

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin). Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Du eller barnet bør ikke bruge Erelzi sammen med medicin, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

Graviditet og amning

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

Hvis du har taget Erelzi under graviditeten, kan dit spædbarn have en øget risiko for at få en infektion. Desuden viste et studie, at barnet hyppigere havde medfødte misdannelser, når kvinden havde taget etanercept under graviditeten, sammenlignet med kvinder, der ikke havde taget etanercept eller andre tilsvarende lægemidler (TNF-antagonister) under graviditet. Det var ikke en bestemt type af medfødte misdannelser, der blev indberettet. Et andet studie fandt ingen øget risiko for fødselsdefekter, hvis moderen havde taget etanercept under graviditeten. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om fordelene ved behandlingen opvejer den mulige risiko for dit barn.

Tal med din læge, hvis du gerne vil amme, mens du er i behandling med Erelzi. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner om din brug af Erelzi under graviditet og amning, før dit barn får en hvilken som helst vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Erelzi indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 50 mg, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Erelzi

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

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

Du har fået en recept på Erelzi i styrken 50 mg. Der findes en styrke på 25 mg til doser på 25 mg.

Brug til voksne patienter (18 år og derover)

Reumatoid artrit (leddegigt), psoriasisartrit (psoriasisgigt) og aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (rygsøjlegigt)

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

Plaque psoriasis

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

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

Brug til børn og unge

Den dosis og doseringshyppighed, der er passende til barnet eller den unge, vil variere afhængigt af barnets vægt og sygdom. Lægen vil beregne den rette dosis for barnet og ordinere en passende styrke af etanercept. Pædiatriske patienter, der vejer 62,5 kg eller mere, kan doseres med 25 mg to gange om ugen, eller 50 mg en gang om ugen med en fyldt injektionssprøjte eller fyldt pen med fast dosis.

Der er andre etanercept-præparater tilgængelige, med passende doseringsformer til børn.

Til polyartrit eller udvidet oligoartrit hos patienter fra 2-års-alderen, der vejer 62,5 kg eller mere, og til enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt hos patienter fra 12 års alderen, der vejer 62,5 kg eller mere, er den sædvanlige dosis 25 mg to gange om ugen, eller 50 mg en gang om ugen.

Til psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, der vejer 62,5 kg eller mere, er den sædvanlige dosis 50 mg, og den skal gives en gang om ugen. Hvis Erelzi ikke har nogen virkning på barnets tilstand efter 12 uger, kan lægen fortælle dig, at behandlingen stoppes.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Erelzi indgives som en injektion under huden (ved subkutan injektion).

Detaljeret vejledning om injektion af Erelzi findes i punkt 7, "Anvisninger til brug af Erelzi fyldt pen".

Bland ikke Erelzi-opløsningen med andre lægemidler.

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

Hvis du har taget for meget Erelzi:

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

Hvis du har glemt at injicere Erelzi:

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

Hvis du holder op med at tage Erelzi:

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stopper.

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

4. Bivirkninger

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

Allergiske reaktioner

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

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

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

Alvorlige bivirkninger

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

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

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

Nedenstående bivirkninger for Erelzi er inddelt i grupper efter faldende frekvens.

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

- **Ikke almindelig** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjerteinsufficiens (hjertesvigt), lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller), lavt antal blodplader, hudkræft (ikke melanom), lokal opsvulmen af huden (angioødem), nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis (nyopstået eller forværret), inflammation (betændelsesagtig tilstand) i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver almindelig), mavekramper eller mavesmerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer).
- **Sjælden** kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer
Alvorlige allergiske reaktioner (herunder alvorlig lokal opsvulmen af huden og hiven efter vejret), lymfom (en form for blodkræft), leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv) melanom (en form for hudkræft), kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmarven), tuberkulose, nyt udbrud af hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, lichenoid reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), leverbetændelse, der udløses af kroppens immunsystem (autoimmun hepatitis, hos patienter der samtidig får behandling med methotrexat er hyppigheden 'ikke almindelig'), lidelse i immunsystemet, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (sarkoidose), inflammation eller ardannelse i lungerne (hos patienter, som også behandles med methotrexat, er hyppigheden af inflammation eller ardannelse ikke almindelig), beskadigelse af de bittesmå filtre inde i dine nyrer, hvilket fører til dårlig nyrefunktion (glomerulonefritis).
- **Meget sjælden** kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer
Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodceller.
- **Bivirkninger**, hvor hyppigheden ikke er kendt
En form for hudkræft (Merkelcellekarinom). Kaposi sarkom (en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden). Overaktivering af de hvide blodlegemer i forbindelse med inflammation (makrofag-aktiverings-syndrom); genopblussen af hepatitis B (en type leverbetændelse), forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (viser sig ved svaghed og inflammation (en betændelseslignende reaktion) i musklerne og hududslæt).

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger

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

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten på den fyldte pen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

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

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

Når pennen er taget ud af køleskabet, **skal du vente ca. 15-30 minutter på, at Erelzi-injektionsvæsken i pennen opnår stuetemperatur.** Må ikke opvarmes på nogen anden måde. Herefter anbefales umiddelbar brug.

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

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

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Erelzi indeholder:

Aktivt stof: etanercept.

Hver fyldt pen indeholder 50 mg etanercept.

Øvrige indholdsstoffer: citronsyre, vandfri, natriumcitratdihydrat, natriumchlorid, saccharose, L-lysinhydrochlorid, natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Erelzi leveres som en injektionsvæske, opløsning, i en fyldt pen. Den fyldte pen indeholder en klar eller svagt opaliserende, farveløs til let gullig injektionsvæske, opløsning (injektion). De fyldte injektionssprøjter er fremstillet af type I-glas, et gummistempel (bromotylgummi), en stempelstang, en monteret 29 gauge kanyle af rustfrit stål og en kanylehætte (termoplastisk elastomer).

Hver pakke indeholder 1, 2 eller 4 penne, multipakninger indeholder 12 (3 pakninger med 4) penne. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Østrig

Fremstiller

Sandoz GmbH Schafftenau
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Østrig

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Østrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 20 0600

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Κύπρος
SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000


United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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

7. Anvisninger til brug af Erelzi fyldt pen

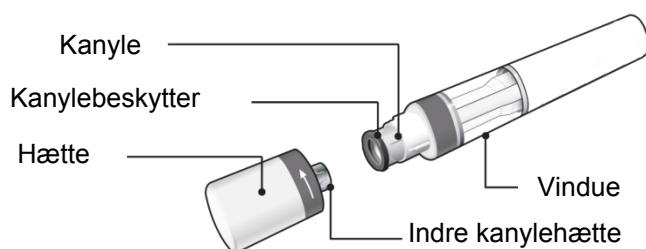


Læs ALLE nedenstående anvisninger, før du begynder.

Formålet med disse anvisninger er at hjælpe dig med at foretage korrekt indsprøjtning ved hjælp af Erelzi fyldt pen.

Det er vigtigt, at du ikke forsøger at klare indsprøjtningen selv, før du er blevet undervist i at gøre det af din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Din Erelzi fyldt pen:



Erelzi fyldt pen, vist med hættten fjernet. Du må **ikke** fjerne kanylehættten, før du er klar til at foretage indsprøjtningen.

Opbevar pennen i pakningen i et køleskab ved mellem 2 °C - 8 °C, og **utilgængeligt for børn.**

- Pennen **må ikke nedfryses.**
- Pennen **må ikke rystes.**
- Pennen må ikke anvendes, hvis den har været **tabt** med hættten fjernet.

For at opnå en mere behagelig injektion, skal du tage pennen ud af køleskabet **15-30 minutter før indsprøjtning**, så den opnår stuetemperatur.

Det har du brug for til indsprøjtningen:

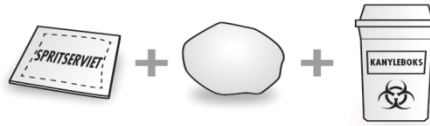
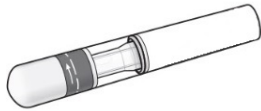
Medfølger i pakningen:

En ny og ubrugt Erelzi fyldt pen

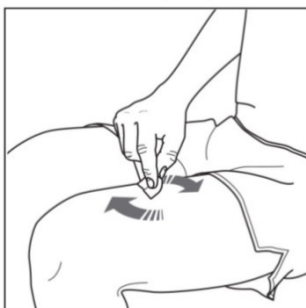
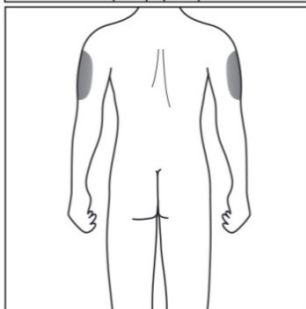
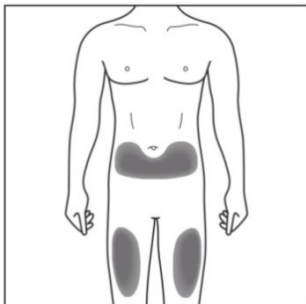
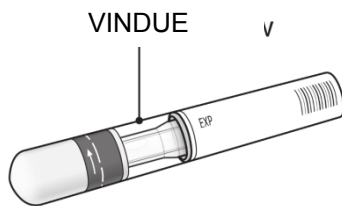
Medfølger ikke i pakningen:

- Spritserviet

- Vatkugle eller gaze
- Kanyleboks til bortskaffelse af skarpe genstande



Før indsprøjtning:



1. Vigtigt sikkerhedstjek, før du foretager indsprøjtningen:

Opløsningen skal være klar eller svagt opaliserende, farveløs til let gullig og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for Erelzi.

Brug ikke pennen, hvis væsken er uklar, misfarvet eller har store klumper, flager eller farvede partikler.

Brug ikke pennen, hvis **udløbsdatoen** er overskredet.

Må ikke bruges, hvis **sikkerhedsforseglingen** er brudt.

Kontakt dit apotek, hvis pennen ikke opfylder en eller flere af disse sikkerhedstjek.

2a. Vælg dit indsprøjtningsted:

- Det anbefalede sted er forsiden af låret. Du kan også bruge den nederste del af maven, men **ikke** området 5 cm omkring navlen.
- Vælg et nyt sted, hver gang du giver dig selv en indsprøjtning.
- Brug ikke områder, hvor huden er øm, har blå mærker, er rød, skællet eller er hård. Undgå også områder med ar eller strækmærker. Hvis du har psoriasis, må du **IKKE** indsprøjte direkte i hævede, tykke, røde eller skællende pletter eller læsioner ("psoriasis hudlæsioner").

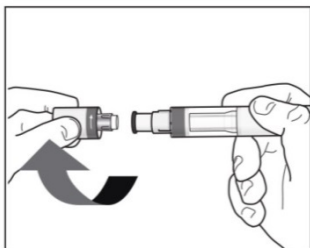
2b. Kun for omsorgspersoner og sygeplejersker:

- Hvis det er en **omsorgsperson** eller **sygeplejersken**, der giver dig din indsprøjtning, kan de også bruge ydersiden af din overarm.

3. Rensning af indsprøjtningstedet:

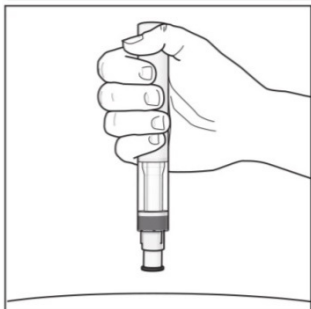
- Vask hænderne med varmt vand og sæbe.
- Rens indsprøjtningstedet med spritservietten; brug en cirkulende bevægelse. Lad det tørre, før du foretager indsprøjtningen.
- Rør ikke ved det rensede område, før du skal foretage indsprøjtningen.

Din indsprøjtning:



4. Fjern hættten:

- Fjern først hættten, når du er klar til at bruge pennen.
- Drej hættten af i pilenes retning.
- Smid hættten ud. **Forsøg ikke at sætte hættten på igen.**
- Du skal bruge pennen inden for 5 minutter, efter du har fjernet hættten.



5. Sådan holder du din pen:

- Hold pennen i en vinkel på 90 grader i forhold til det rensede indsprøjtningsssted.

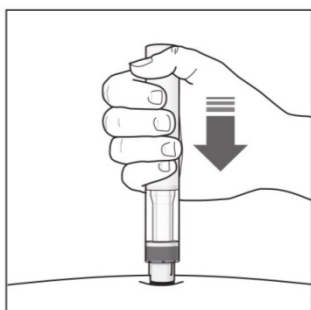


LÆS DETTE, FØR DU BEGYNDER.

Mens du foretager indsprøjtningen, vil du høre 2 **høje klik**.

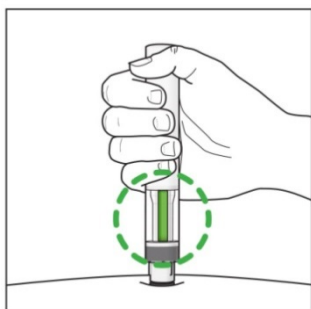
Det **første klik** markerer, at indsprøjtningen er begyndt. Flere sekunder senere lyder det **andet klik**, der markerer, at indsprøjtningen **næsten** er afsluttet.

Du skal blive ved med at holde pennen fast ind imod din hud, indtil du ser en **grøn indikator** fylde vinduet og til sidst stopper med at bevæge sig.



6. Sådan begynder du indsprøjtningen:

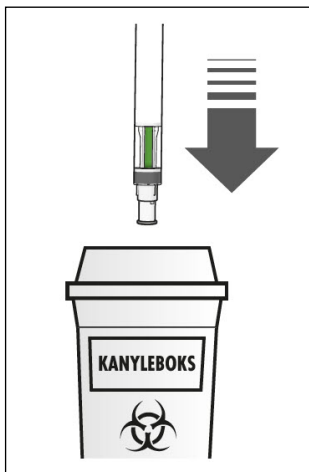
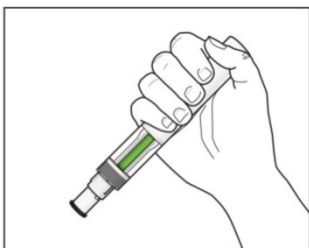
- Pres pennen fast ind mod huden for at begynde indsprøjtningen.
- Det **første klik** markerer, at indsprøjtningen er begyndt.
- **Bliv ved med at holde** pennen fast ind mod din hud.
- Den **grønne indikator** viser, hvor langt indsprøjtningen er nået.



7. Sådan afslutter du indsprøjtningen:

- Lyt efter det **andet klik**. Det markerer, at indsprøjtningen **næsten** er afsluttet.
- Kontroller, at den **grønne indikator** fylder vinduet og er stoppet med at bevæge sig.
- Nu kan du fjerne pennen.

Efter indsprøjtningen:



8. Kontroller, at den grønne indikator fylder vinduet:

- Det betyder, at lægemidlet er blevet indgivet. Kontakt din læge, hvis den grønne indikator ikke er synlig.
- Der kan være en lille smule blod på indsprøjtningstedet. Du kan presse en vatkugle eller noget gaze mod stedet og holde det i 10 sekunder. Lad være med at gnide på det. Hvis det er nødvendigt, kan du dække indsprøjtningstedet med et lille stykke plaster.

9. Sådan bortskaffer du din Erelzi fyldte pen:

- Smid den brugte pen i en kanyleboks til skarpe genstande (dvs. en beholder, der kan aflukkes og ikke kan gennembrydes, eller lignende).
- Forsøg aldrig at genbruge din pen.

Hvis du har spørgsmål, bedes du kontakte lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, som har erfaring med Erelzi.