

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆ GEMIDLETS NAVN

Benepali 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 25 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. LÆ GEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Opløsningen er klar til svagt opaliserende, farveløs eller svagt gul og er sammensat ved pH $6,2 \pm 0,3$. Opløsningens osmolalitet er 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

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

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

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

Benepali, alene eller i kombination med methotrexat, har vist sig 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

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 intolerant over for anden systemisk behandling inklusive ciclosporin, methotrexat eller psoralen og ultraviolet-A lys (PUVA) eller hvor den systemiske behandling inklusive ciclosporin, methotrexat eller PUVA er kontraindiceret (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk plaque psoriasis

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

4.2 Dosering og administration

Behandling med Benepali 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 Benepali bør få udleveret et eksemplar af 'Patientkort'.

Benepali findes i styrkerne 25 og 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

Den anbefalede dosis er 25 mg etanercept administreret to gange om ugen. Alternativt har 50 mg administreret én gang om ugen vist sig sikker og effektiv (se pkt. 5.1).

Psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og nonradiografisk aksial spondylartrit

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

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

Plaque psoriasis

Den anbefalede dosis er 25 mg etanercept administreret to gange om ugen eller 50 mg administreret én gang om ugen. Alternativt kan 50 mg to gange om ugen administreres i op til 12 uger, efterfulgt af, hvis nødvendigt, en dosis på 25 mg to gange om ugen eller en dosis på 50 mg én gang om ugen. Behandlingen med Benepali 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 Benepali 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

Benepali er kun tilgængelig som 25 mg fyldt injektionssprøjte, 50 mg fyldt injektionssprøjte og 50 mg fyldt pen.

Det er derfor ikke muligt at administrere Benepali til pædiatriske patienter, der har behov for mindre end en fuld 25 mg- eller 50 mg-dosis. Pædiatriske patienter, der har behov for en anden dosis end en fuld 25 mg- eller 50 mg-dosis, kan ikke få Benepali. Hvis der er behov for en anden dosis, skal der anvendes andre etanercept-produkter, der giver mulighed for en sådan dosering.

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

Etanercept 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 af behandlingen bør overvejes hos patienter, som ikke viser nogen respons efter 4 måneder.

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

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

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

Pædiatrisk plaque psoriasis (fra 6 år og ældre)

Den anbefalede dosis er 0,8 mg/kg (op til et maksimum på 50 mg per dosis) 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 Benepali 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

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

Detaljeret vejledning om administration findes i indlægssedlen, pkt. 7, "Brugsanvisning".

Detaljeret vejledning om utilsigtede afvigelser i dosis eller doseringsinterval, herunder også glemte doser, findes i indlægssedlens afsnit 3.

4.3 Kontraindikationer

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

Sepsis eller risiko for sepsis.

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Infektioner

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

Der er blevet rapporteret om alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infektioner, herunder invasive svampeinfektioner, listeriose og legionærsygdom i forbindelse med brugen af etanercept (se pkt. 4.8). Disse infektioner skyldtes bakterier, mykobakterier, svampe, vira og parasitter (herunder protozoer). I visse tilfælde blev især svampeinfektioner og andre opportunistiske infektioner ikke diagnosticeret, hvilket resulterede i forsinket indsættelse 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 er i behandling med Benepali, bør overvåges nøje. Administration af Benepali skal ophøre, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion. Sikkerhed og effekt ved brug af etanercept til patienter med kroniske infektioner er ikke blevet vurderet. Læger skal være forsigtige, når de overvejer brug af Benepali til patienter, der har en anamnese med tilbagevendende eller kroniske infektioner eller med tilgrundsliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne for infektioner, for eksempel fremskreden eller dårligt kontrolleret diabetes.

Tuberkulose

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

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

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

Hepatitis B-reakivering

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

Forværring af hepatitis C

Der er indberetninger om forværring af hepatitis C hos patienter i behandling med etanercept. Benepali 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 frarådes denne kombinerede brug af Benepali og anakinra (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 angioødem og urticaria, alvorlige reaktioner er forekommet. Hvis der opstår en alvorlig allergisk reaktion eller anafylaksi, skal behandling med Benepali ophøre med det samme, og en egnet behandling skal begynde.

Immunsuppression

Der er mulighed for, at TNF-antagonister, herunder etanercept, kan påvirke patientens modstandsdygtighed over for infektioner og maligniteter, eftersom TNF 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 immunglobulinniveauer eller ændring i optællingen af effektorcellepopulationer.

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

Sikkerhed og effekt ved brug af etanercept til 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 lungekarcinom og lymfom) (se pkt. 4.8).

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

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

Efter markedsføring er der rapporteret om maligniteter, heraf nogle letale, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), der er behandlet med TNF-antagonister (start på behandling ≤ 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 yngre voksne 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 efter markedsføring 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 studier 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 Benepali. Der er ingen data til rådighed om sekundær transmission af infektion via levende vacciner hos patienter, som får etanercept. I et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret klinisk studie med voksne patienter med psoriasisartrit, modtog 184 af patienterne også en multivalent pneumokok polysakkarid vaccine i uge 4. I dette studie var de fleste psoriasisartrit patienter behandlet med etanercept i stand til at rejse et effektivt B-celle immunrespons mod pneumokok polysakkarid vaccine, men aggregatantitrene 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 Benepali 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 Benepali, 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, ondt i halsen, blå mærker, blødning og bleghed), mens de er i behandling med Benepali, skal de omgående søge læge. Sådanne patienter skal undersøges øjeblikkeligt, inkl. fuldstændig blodtælling. Hvis bloddyskrasi bekræftes, skal Benepali-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 sklerose, har kliniske studier af andre TNF-antagonister hos patienter med multipel sklerose vist forøgelse i sygdomsaktiviteten. En omhyggelig risiko/benefit evaluering, inkl. neurologisk vurdering, anbefales, når Benepali ordineres til patienter med eksisterende eller begyndende demyeliniseringssygdomme, eller til patienter som vurderes at have en øget risiko for at udvikle demyeliniseringssygdom.

Kombinationsbehandling

I et kontrolleret klinisk studie af to års varighed med patienter med reumatoid arthritis 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 (DMARD'er) er ikke fastslået.

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.

Kongestiv hjerteinsufficiens (hjertesvigt)

Læger bør udvise forsigtighed ved brug af Benepali til patienter med kongestiv hjerteinsufficiens (CHF). Der har været rapporter efter markedsføring 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 hjertekar-sygdom. Nogle af disse patienter har været under 50 år. To store kliniske studier, 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 studier en mulig tendens til forværring af CHF hos de patienter, der var tildelt etanerceptbehandling.

Alkoholisk hepatitis

I et fase II randomiseret, placebo-kontrolleret studie 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. Benepali bør derfor ikke anvendes til behandling af patienter med alkoholisk hepatitis. Læger bør udvise forsigtighed ved behandling med Benepali 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 (inkl. cyclofosamid eller methotrexate og glukokortikoider) 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. Benepali frarådes 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-studierne 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 etanercept påbegyndes (se Vaccinationer ovenfor).

Benepali indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 25 mg, det vil sige, at det i det væsentlige er "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 frarådes derfor.

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. Den kliniske betydning af denne interaktion er ukendt. Læger skal være forsigtige, når de overvejer kombinationsbehandling med sulfasalazin.

Ingen interaktioner

Der er ikke observeret nogen interaktion i kliniske studier, hvor etanercept blev indgivet sammen med glukokortikoider, salicylater (undtaget sulfasalazin), non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), smertestillende midler eller methotrexat (se pkt. 4.4 for 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 Benepali og i 3 uger efter behandlingen for at undgå graviditet.

Graviditet

Udviklingstoksicitetsstudier udført på rotter og kaniner har ikke afsløret nogen tegn på beskadigelse af foster eller nyfødte rotter på grund af etanercept. To observationskohortestudier har undersøgt etanercepts virkning på graviditet. Ét observationsstudie viste, at der var en øget hyppighed af alvorlige medfødte misdannelser hos kvinder eksponeret for etanercept (n=370) i første trimester sammenlignet med kvinder, der ikke var blevet eksponeret for etanercept eller andre TNF-antagonister (n=164) under graviditeten (justeret 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, dødsfødsel, 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=3.497), 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, maternal sygdom, paritet, maternal 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. Benepali 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 Benepali-dosis må derfor almindeligvis frarådes.

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

Etanercept 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 hævelser 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 studier og på erfaring efter markedsføring.

Inden for systemorganklassen 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 $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| Systemorganklasse | Meget almindelig ≥ 1/10 | Almindelig ≥ 1/100 to < 1/10 | Ikke almindelig ≥ 1/1.000 to < 1/100 | Sjældent ≥ 1/10.000 to < 1/1.000 | Meget sjældent < 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 (inklusive invasive fungale, protozoale, bakterielle, atypiske mykobakterielle og virale infektioner samt Legionella-infektion)* | | Hepatitis B reaktivering, listeria |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | | | Ikke-melanom hudkræft* (se pkt. 4.4) | Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukæmi | | Merkelcellekarcinom (se pkt. 4.4), Kaposi sarkom |
| Blod og lymfesystem | | | Trombocytopeni, anæmi, leukopeni, neutropeni | Pancytopeni* | Aplastisk anæmi* | Histiocytosis haematophagic (makrofagaktiveringssyndrom)* |
| Immunsystemet | | Allergiske reaktioner (se Hud og subkutane væv), dannelse af autoantistoffer* | Vaskulitis (inklusive anti-neutrofil cytoplasmatisk antistof-positiv vaskulitis) | Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaktioner (inklusive angioødem, bronkospasme), sarkoidose | | Forværring af symptomer på dermatomyositis |
| Nervesystemet | Hovedpine | | | CNS-demyeliniserings tilfælde som er indikativ for multipel sklerose eller lokaliserede demyeliniseringsforhold, som for eksempel opticus neuritis og transversel myelitis (se pkt. 4.4). Perifere demyeliniserende læsioner herunder | | |

| Systemorganklasse | Meget almindelig ≥ 1/10 | Almindelig ≥ 1/100 to < 1/10 | Ikke almindelig ≥ 1/1.000 to < 1/100 | Sjældnen ≥ 1/10.000 to < 1/1.000 | Meget sjældnen < 1/10.000 | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
|---------------------------------|----------------------------|------------------------------------|---|--|------------------------------|--|
| | | | | Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati (se pkt 4.4), anfald | | |
| Øjne | | | Uveitis, scleritis | | | |
| Hjerte | | | Forværring af hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4). | Nyopstået hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4) | | |
| Luftveje, thorax og mediastinum | | | | Interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose)* | | |
| Mave-tarmkanalen | | | Inflammatorisk tarmsygdom | | | |
| Lever og galdeveje | | | Forhøjede leverenzymmer* | Autoimmun hepatitis* | | |
| Hud og subkutane væv | | Pruritus, udslæt | Angioødem, psoriasis (herunder nyt udbrud eller forværring og pustuløs, primært håndflader og fødsåler), urticaria, psoriasisagtigt udslæt, | Stevens-Johnson syndrom, kutan vaskulitis (inklusive leucocytoklastisk vaskulitis), erythema multiforme, Lichenoide reaktioner | Toksisk epidermal nekrolyse | |

| Systemorgankl asse | Meget almindelig ≥ 1/10 | Almindelig ≥ 1/100 to < 1/10 | Ikke almindelig ≥ 1/1.000 to < 1/100 | Sjælden ≥ 1/10.000 to < 1/1.000 | Meget sjælden < 1/10.000 | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvæ rende data) |
|--|---|------------------------------------|--|---|-----------------------------|--|
| Knogler, led, muskler og bindevæ v | | | | Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupuslignende syndrom | | |
| Nyrer og urinveje | | | | Glomerulo- nefritis | | |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsst edet | Reaktioner på injektionsste det (inklusive blødning, blå mærker, erytem, kløe, smerte, hæ velse) * | 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 arthritis, som i kliniske studier blev behandlet med etanercept i op til ca. 6 år, inklusive 231 patienter behandlet med etanercept i kombination med methotrexat i det to-årige aktivt kontrollerede studie. De observerede tal og forekomster i disse kliniske studier svarede til dem, der forventedes for den behandlede gruppe.

Der blev rapporteret om i alt 2 maligniteter i kliniske studier af ca. 2 års varighed omfattende 240 patienter med psoriasisarthritis 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 30 maligniteter og 43 tilfælde af ikke-melanom hudkræ ft.

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

Der er også modtaget rapporter om forskellige maligniteter (inkl. bryst- og lungekræ ft og lymfom) efter markedsføring (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 etanercept-behandlingsgrupperne, og størstedelen af de patienter, som fik behandling, modtog topiske præ parater som for eksempel kortikosteroider eller antihistaminer til oral indtagelse. Derudover udviklede nogle patienter fornyede injektionsstedsreaktioner, som var karakteriseret af en hudreaktion på det nyeste injektionssted og en samtidig fremkomst af

injektionsstedsreaktioner på tidligere injektionssteder. Disse reaktioner var generelt forbigående og opstod ikke igen efter behandling.

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

Alvorlige infektioner

I placebo-kontrollerede studier 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, divertikulitis, endocarditis (mistænkt), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, sår på benene, infektioner i munden, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumoni, pyelonephritis, sepsis, septisk artrit, sinusitis, hudinfektion, sår på huden, urinvejsinfektion, vaskulitis og sårinfektion. I det to-årige aktivt kontrollerede studie, hvor patienterne blev behandlet med enten etanercept alene, methotrexat alene eller etanercept i behandling 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 placebo-kontrollerede 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, kolecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, *streptokok*-fasciitis, myositis, septisk shock, divertikulitis og absces. I de dobbeltblinde og åbne studier med psoriasisartrit indberettede én patient en alvorlig infektion (pneumoni).

Alvorlige og dødelige infektioner er blevet rapporteret ved brug af etanercept. Rapporterede patogener omfatter bakterier, mykobakterier (herunder tuberkulose), vira og svamp. Nogle forekom i løbet af et par uger efter start af behandling med etanercept hos patienter, som har tilgrundliggende sygdomsforhold (for eksempel diabetes, hjertestop, patientanamnese med aktive eller kroniske infektioner) ud over reumatoid artrit (se pkt. 4.4). Benepali-behandling 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), bakterielle (herunder *Listeria* og *Legionella*) og atypiske mykobakterielle infektioner. Data fra flere kliniske studier viste, at den samlede forekomst af opportunistiske infektioner var 0,09 % for de 15.402 patienter, som blev behandlet med etanercept. Den eksponeringsjusterede hyppighed var 0,06 tilfælde per 100 patientår. Erfaringer efter markedsføring viser, at cirka halvdelen af alle indberetninger om opportunistiske infektioner på verdensplan var invasive svampeinfektioner. De mest almindeligt indberettede invasive svampeinfektioner var forårsaget af *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Invasive svampeinfektioner stod for mere end halvdelen af dødsfaldene blandt patienter, som udviklede opportunistiske infektioner. Hovedparten af tilfældene med dødelig udgang var 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 radioimmunbestemmelse (15 % af patienter, der blev behandlet med etanercept, sammenlignet med 4 % af de patienter, der fik placebo) og ved *Crithidia licilliae*-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 subakut kutan lupus eller diskoid lupus ved klinisk præsentation og biopsi.

Pancytopeni og aplastisk anæmi

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

Interstitiel lungesygdom

I kontrollerede kliniske studier med etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden 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 samtidigt 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 studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af bivirkningen 'forhøjede leverenzzymer' 4,18 % (hyppighed 'almindelig').

Autoimmun hepatitis

I kontrollerede kliniske studier af etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af autoimmun hepatitis hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,02 % (hyppighed 'sjælden'). I kontrollerede studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden 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 hos voksne patienter. Forskellene i forhold til 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 2-18 år, var generelt lette 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), appendicit, gastroenterit, depression/personlighedsforstyrrelse, sår på huden, øsofagit/gastrit, gruppe A streptokok septisk shock, type 1-diabetes mellitus samt infektion i bløddele 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 ikke-blindet

forlænget behandling. Typen og frekvensen 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 lette. 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), abdominalsmerter (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-aktiveringssyndrom.

Bivirkninger hos paediatriske patienter med plaque psoriasis

I et studie af 48 ugers varighed med 211 børn i alderen 4 til 17 år med paediatrisk 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 studier med patienter med reumatoid artrit. Den største dosis, der er blevet evalueret, var en intravenøs stødosis 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 uønskede virkninger. 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

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

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

TNF og lymfotoksin eksisterer hovedsageligt som 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

immunglobulin Fc-region som et fusionselement i opbyggelsen af en dimerisk receptor en længere serum-halveringstid.

Virkningsmekanisme

Meget af den fælles patologi inden for reumatoid 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 prædiatriske patienter med plaque psoriasis.

Voksne patienter med reumatoid artrit

Etanercepts effekt blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie. Studiet evaluerede 234 patienter med aktiv reumatoid artrit, hvor behandlingen var mislykkedes med mindst ét men ikke flere end fire sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARD'er). 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 studie 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 i måned 3. Man så et dosisrespons: resultater med 10 mg lå mellem placebo og 25 mg. Etanercept var betydeligt bedre end placebo i alle dele af ACR-kriterierne såvel som andre mål for sygdomsaktiviteten af reumatoid artrit, der ikke er medtaget i ACR-responskriterierne, som f.eks. morgenstivhed. Der blev besvaret et spørgeskema om helbredstilstand (HAQ, Health Assessment Questionnaire), omfattende handicap, vitalitet, mentalhygiejne, generel sundhedstilstand og helbredsstatus for artrit-afhængige underområder hver 3. måned under studiet. Alle underområder i HAQ'et blev forbedret hos patienter, der var behandlet med etanercept, ved 3 og 6 måneder sammenlignet med kontrolpersonerne.

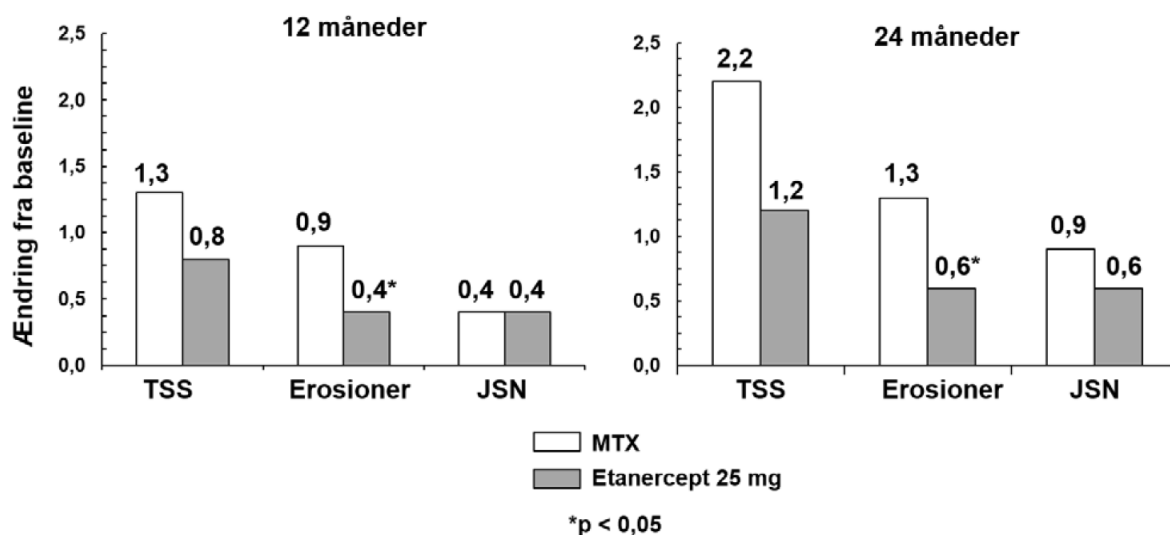
Efter ophør med etanercept vendte symptomerne på artrit almindeligvis tilbage inden for en måned. Gentoptaget behandling med etanercept efter ophør i op til 24 måneder resulterede i samme størrelse af respons som hos patienter, som fik etanercept uden behandlingsafbrydelse, baseret på resultater fra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

Effekten af etanercept blev sammenlignet med methotrexat i et randomiseret, aktivt kontrolleret studie 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 etanercept 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 studiet og fortsatte herefter i op til 24 måneder. Det kliniske fremskridt inkl. virkningsstart inden for 2 uger for etanercept 25 mg var det samme, som man havde set i de tidligere studier, og blev vedligeholdt i op til 24 måneder. Ved baseline havde patienterne en moderat grad af handicap, med en gennemsnitlig HAQ-score på 1,4 til 1,5. Behandling med etanercept 25 mg resulterede i betydelig bedring efter 12 måneder, hvor omkring 44 % af patienterne havde opnået en normal HAQ-score (mindre end 0,5). Denne bedring vedligeholdtes i år 2 af studiet.

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

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



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

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

Resultater for klinisk effekt efter 12 måneder: sammenligning af etanercept vs. methotrexat vs. etanercept i kombination med methotrexat hos patienter med reumatoid artrit af 6 måneders 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 % ^{†, Φ} |
| | ACR 50 | 36,4 % | 43,0 % | 63,2 % ^{†, Φ} |
| | ACR 70 | 16,7 % | 22,0 % | 39,8 % ^{†, Φ} |
| DAS | (Score ^b) Baseline | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| | (Score ^b) Uge 52 | 3,0 | 3,0 | 2,3 ^{†, Φ} |
| | Remission ^c | 14 % | 18 % | 37 % ^{†, Φ} |
| 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.

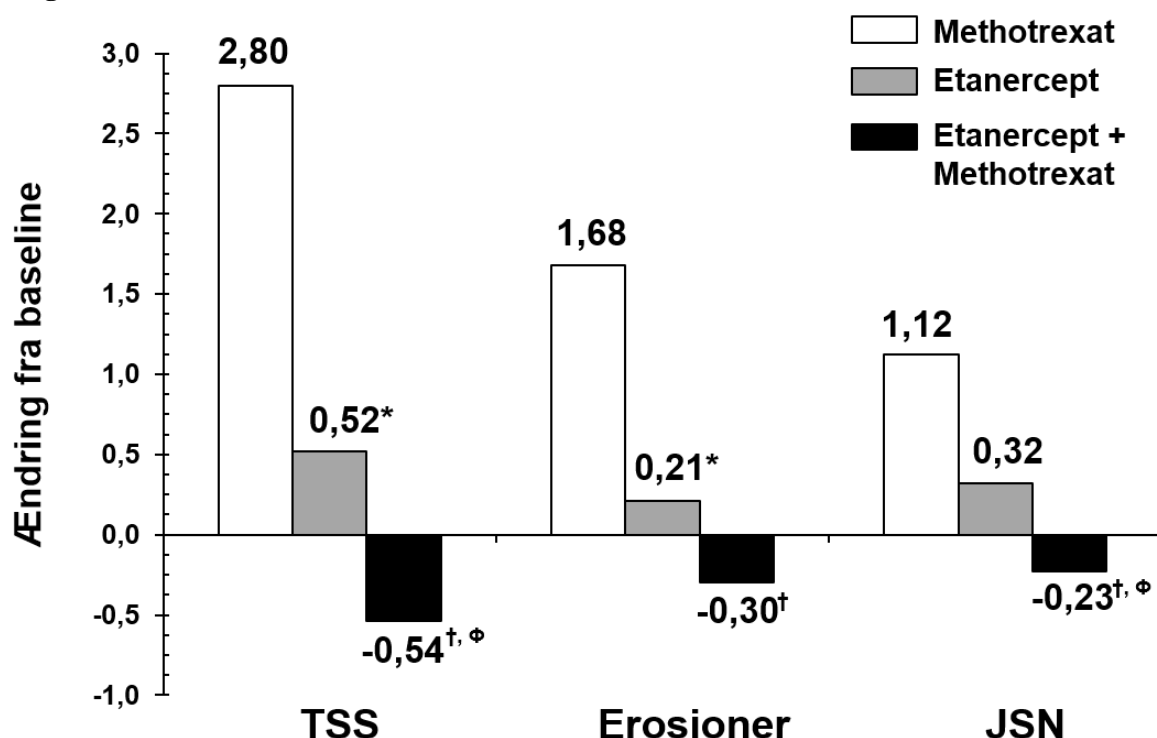
^b Værdier for sygdomsaktivitetsscore (Disease Activity Score, DAS) er middelværdier.

^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 måneders til 20 års varighed (resultater efter 12 måneder)



Parvis sammenligning af p-værdier: * = p < 0,05 for sammenligning af etanercept vs. dmethotrexat, † = 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 effekt af 50 mg etanercept (to 25 mg subkutane injektioner) indgivet en gang om ugen blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie med 420 patienter med aktiv reumatoid arthritis. 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-behandlingsformer var sammenlignelige ved uge 8 med hensyn til effekten på tegn og symptomer på reumatoid arthritis; data fra uge 16 viste ikke sammenlignelighed (non-inferioritet) mellem de to behandlingsformer.

Voksne patienter med psoriasisartrit

Effekten af etanercept blev bedømt i et randomiseret, dobbeltblindt placebo-kontrolleret studie med 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterne var mellem 18 og 70 år og havde aktiv psoriasisartrit (≥ 3 hævede led og ≥ 3 ømme led) i mindst en af følgende former: (1) i distale interfalangeale led, (2) polyartikulær arthritis (ingen reumatoide knuder og tilstedeværelse af psoriasis), (3) arthritis mutilans, (4) asymmetrisk psoriasisartrit eller (5) spondylitis-lignende ankylose. Patienterne havde også plaque psoriasis med en kvalificerende mållæsion på ≥ 2 cm i diameter.

Patienterne var tidligere blevet behandlet med NSAID'er (86 %), DMARD'er (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 arthritis) 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 placebo-kontrollerede studier

| Psoriasisartrit respons | | Procent af patienter | |
|-------------------------|---------|----------------------|------------------------------------|
| | | 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 psoriasisartrit 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 placebo-gruppen (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. Der blev observeret langsommere skade på perifere led hos patienter med polyartikulær, symmetrisk arthritis.

Middel (SE) ændring fra baseline i Total Sharp Score på årsbasis

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

SE = Standardfejl (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 effekten af etanercept 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

Effekten af etanercept 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. Det største af disse studier ($n = 277$) inkluderede patienter mellem 18 og 70 år, som havde aktiv ankyloserende spondylitis defineret som en 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 rygsmerter og total rygsmerter, gennemsnit af 10 spørgsmål om Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Patienter i behandling med DMARD'er, NSAID'er 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 arthritis) 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 hos patienter med ankyloserende spondylitis i et placebo-kontrolleret studie

| Ankyloserende spondylitis-respons | Procent af patienter | |
|-----------------------------------|----------------------|-----------------------|
| | 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 effekt 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 dobbeltblindt, 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

Effekten af etanercept hos patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit (nr-AxSpa) blev vurderet i et randomiseret, placebo-kontrolleret studie, der var dobbeltblindt 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'er. 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 partiel remission og BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) 50. Resultaterne er vist i tabellen nedenfor.

Effektrespons i placebo-kontrolleret nr-AxSpa-studie: procentdel af patienter, der opnåede endepunkterne

| Dobbeltblindt 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=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

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

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

Effekten af etanercept versus andre systemiske behandlinger til patienter med moderat til svær psoriasis (responderende på andre systemiske behandlinger) er endnu ikke evalueret i direkte sammenlignende studier med etanercept over for andre systemiske behandlinger. Sikkerheden og effekten af 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- arealet og på 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 overfladeareal. 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 evaluerede 652 patienter med kronisk plaque psoriasis. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 1 med den tilføjelse, at patienterne havde et minimum psoriasisareal og sværhedsindeks (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 placebo-gruppen behandling med blindet etanercept (25 mg to gange om ugen). Patienter i grupperne med aktiv behandling fortsatte til uge 24 på den dosis, de oprindeligt blev randomiseret til.

Studie 3 evaluerede 583 patienter. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 2. Patienterne i dette studie fik en dosis etanercept på 25 mg eller 50 mg, eller placebo 2 gange om ugen i 12 uger, og derefter fik alle patienter 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 åben 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 placebo behandlede gruppe (2 %) ($p < 0,0001$). Efter 24 uger havde 56 % af patienterne i den etanercept-behandlede gruppe opnået

PASI 75 sammenlignet med 5 % i den placebo behandlede gruppe. De vigtigste resultater fra studie 2, 3 og 4 er vist nedenfor.

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

| Respons (%) | Studie 2 | | | | | Studie 3 | | | Studie 4 | | |
|--|----------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|----------|------------------|------------------|----------|------------------|---------------------|
| | Placebo | Etanercept | | | | Placebo | Etanercept | | Placebo | Etanercept | |
| | | 25 mg 2 x uge | | 50 mg 2 x uge | | | 25 mg 2 x uge | 50 mg 2 x uge | | 50 mg 1 x uge | 50 mg 1 x uge |
| | n = 166 | n = 162 | n = 162 | n = 164 | n = 164 | n = 193 | n = 196 | n = 196 | n = 46 | n = 96 | n = 90 |
| | uge 12 | uge 12 | uge 24 ^a | uge 12 | uge 24 ^a | uge 12 | uge 12 | uge 12 | uge 12 | uge 12 | uge 24 ^a |
| PASI 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| PASI 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |
| DSGA ^b , klar eller 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 placebo-gruppe begyndte at få etanercept 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen fra uge 13 til uge 24.

^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 \geq 150% i forhold til baseline) og se tiden til recidiv (defineret som tab af mindst halvdelen af forbedringen opnået mellem baseline og uge 24). I den behandlingsfrie periode vendte symptomerne på psoriasis gradvist tilbage med en mediantid til sygdomsrecidiv på 3 måneder. Der blev ikke observeret nogen rebound opblussen af sygdommen og ingen psoriasis-relaterede alvorlige bivirkninger. Der var tegn på at patienter, som initialt responderede på 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 generelt været ikke-neutraliserende og er forbigående. Der synes ikke at være nogen sammenhæng mellem antistofdannelse og klinisk respons eller bivirkninger.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk arthritis

Etanercepts sikkerhed og virkning blev vurderet i et to-delt studie med 69 børn med et polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk arthritis, som havde forskellige begyndelsestyper af juvenil idiopatisk arthritis (polyarthritis, pauciarthritis, systemisk frembrud). Patienterne, der indgik i studiet, var i alderen 4-17 år med moderat til svært aktivt polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk arthritis, 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 maksimalt 10 mg). I første del af studiet fik alle patienter 0,4 mg/kg (maksimalt 25 mg per dosis) etanercept subkutan 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-kernekræterier, inkl. tælling af aktive led, bevægelsesindskrænkning, lægens og patientens/forældrenes overordnede bedømmelse, funktionsbedømmelse og erythrocyt-sedimentationshastighed (ESR). Sygdomsopblussen blev defineret som en 30 % forværring af tre af seks JRA-kernekræterier og 30 % forbedring i højst en af seks JRA kernekræterier, og mindst 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 efter 90 dage og indgik i anden del af studiet, fortsatte forbedringen hos nogle af de patienter, som fortsatte med etanercept, fra måned 3 til måned 7, mens de, der fik placebo, ikke blev bedre.

I et åbent, udvidet 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 arthritis; 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 oligoarthritis (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 arthritis (i alderen 12-17 år) og 29 patienter med psoriasisarthritis (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 lægens 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 opfølgningsperioden. 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

Effekten af etanercept 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*

^ap < 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 $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{t/ml}$. 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 $297 \text{ mg} \times \text{t/l}$ vs. $316 \text{ mg} \times \text{t/l}$ for etanercept 50 mg en gang om ugen ($n = 21$) vs. etanercept 25 mg to gange om ugen ($n = 16$). I et åbent, enkelt-dosis, dobbeltbehandling, cross-over studie med raske frivillige blev etanercept givet som en enkelt 50 mg/ml injektion fundet at være bioækvivalent med to samtidige injektioner af 25 mg/ml.

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

Fordeling

Der kræves en biexponentiel kurve for at beskrive koncentrationstidskurven for etanercept. Den centrale distributionsvolumen for etanercept er 7,6 l, mens distributionsvolumen 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 ingen tilsyneladende måtning af clearance hen over dosisområdet.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Selvom der udskilles 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 etanercept/kg to gange om ugen i tre måneder. Serumkoncentrationsprofilerne svarede til dem, der blev registreret hos voksne patienter med reumatoid artrit. De yngste børn (på 4 år) havde nedsat *clearance* (øget *clearance* 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 mikrog/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. Karcinogenitetsstudier 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 2.000 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, der var over 27 gange højere end dem, der blev opnået hos mennesker ved den anbefalede dosis på 25 mg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose
Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

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

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

Benepali kan opbevares ved temperaturer op til højst 30 °C i en enkelt periode på op til 31 dage, hvorefter det ikke må nedkøles igen. Benepali skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 31 dage, efter at det er taget ud af køleskabet.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gennemsigtig (type I) fyldt sprøjte med kanyle af rustfrit stål, kanylehætte af gummi og gummistempel indeholdende 0,51 ml opløsning.

Benepali er tilgængelig i en pakke indeholdende 4 fyldte injektionssprøjter, en multipakning indeholdende 8 (2 pakker á 4) fyldte injektionssprøjter og en multipakning indeholdende 24 (6 pakker á 4) fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Før injektion skal Benepali fyldte sprøjter til engangsbrug opnå stuetemperatur (ca. 30 minutter). Kanylehætten må ikke fjernes, imens den fyldte injektionssprøjte opnår stuetemperatur. Opløsningen skal være klar til svagt opaliserende, farveløs eller svagt gul og kan indeholde små, gennemsigtige eller hvide proteinpartikler.

Detaljeret vejledning om administration findes i indlægssedlen, afsnit 7, "Brugsanvisning".

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/005
EU/1/15/1074/006
EU/1/15/1074/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. januar 2016
Dato for seneste fornyelse: 18. november 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆ GEMIDLETS NAVN

Benepali 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Benepali 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg etanercept.

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. LÆ GEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Opløsningen er klar til svagt opaliserende, farveløs eller svagt gul og er sammensat ved pH $6,2 \pm 0,3$.
Opløsningens osmolalitet er 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

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

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

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

Benepali, alene eller i kombination med methotrexat, har vist sig 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

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 over for anden systemisk behandling inklusive ciclosporin, methotrexat eller psoralen og ultraviolet-A lys (PUVA) eller hvor den systemiske behandling inklusive ciclosporin, methotrexat eller PUVA er kontraindiceret (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk plaque psoriasis

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

4.2 Dosering og administration

Behandling med Benepali 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 Benepali bør få udleveret et eksemplar af 'Patientkort'.

Benepali findes i styrkerne 25 og 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

Den anbefalede dosis er 50 mg etanercept administreret én gang om ugen (se pkt. 5.1).

Psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og nonradiografisk aksial spondylartrit

Den anbefalede dosis er 50 mg etanercept administreret én gang om ugen.

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

Plaque psoriasis

Den anbefalede dosis er 50 mg etanercept administreret én gang om ugen. Alternativt kan 50 mg to gange om ugen administreres i op til 12 uger, efterfulgt af, hvis nødvendigt, en dosis på 50 mg én gang om ugen. Behandlingen med Benepali 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 Benepali er indiceret. Dosis bør være 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

Benepali er kun tilgængelig som 25 mg fyldt injektionssprøjte, 50 mg fyldt injektionssprøjte og 50 mg fyldt pen.

Det er derfor ikke muligt at administrere Benepali til pædiatriske patienter, der har behov for mindre end en fuld 25 mg- eller 50 mg-dosis. Pædiatriske patienter, der har behov for en anden dosis end en fuld 25 mg- eller 50 mg-dosis, kan ikke få Benepali. Hvis der er behov for en anden dosis, skal der anvendes andre etanercept-produkter, der giver mulighed for en sådan dosering.

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

Etanercept 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 af behandlingen bør overvejes hos patienter, som ikke viser nogen respons efter 4 måneder.

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

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

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

Pædiatrisk plaque psoriasis (fra 6 år og ældre)

Den anbefalede dosis er 0,8 mg/kg (op til et maksimum på 50 mg per dosis) 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 Benepali 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

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

Detaljeret vejledning om administration findes i indlægssedlen, pkt. 7, "Brugsanvisning".

Detaljeret vejledning om utilsigtede afvigelser i dosis eller doseringsinterval, herunder også glemte doser, findes i indlægssedlens afsnit 3.

4.3 Kontraindikationer

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

Sepsis eller risiko for sepsis.

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Infektioner

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

Der er blevet rapporteret om alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infektioner, herunder invasive svampeinfektioner, listeriose og legionærsygdom i forbindelse med brugen af etanercept (se pkt. 4.8). Disse infektioner skyldtes bakterier, mykobakterier, svampe, vira og parasitter (herunder protozoer). I visse tilfælde blev især svampeinfektioner og andre opportunistiske infektioner ikke diagnosticeret, hvilket resulterede i forsinket indsættelse 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 er i behandling med Benepali, bør overvåges nøje. Administration af Benepali skal ophøre, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion. Sikkerhed og effekt ved brug af etanercept til patienter med kroniske infektioner er ikke blevet vurderet. Læger skal være forsigtige, når de overvejer brug af Benepali til patienter, der har en anamnese med tilbagevendende eller kroniske infektioner eller med tilgrundliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne for 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 Benepali 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 immunforsvårskompromitterede.

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

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

Hepatitis B-reakivering

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

Forværring af hepatitis C

Der er indberetninger om forværring af hepatitis C hos patienter i behandling med etanercept. Benepali 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 frarådes denne kombinerede brug af Benepali og anakinra (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 angioødem og urticaria, alvorlige reaktioner er forekommet. Hvis der opstår en alvorlig allergisk reaktion eller anafylaksi, skal behandling med Benepali ophøre med det samme, og en egnet behandling skal begynde.

Immunsuppression

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

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

Sikkerhed og effekt ved brug af etanercept til 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 lungekarcinom og lymfom) (se pkt. 4.8).

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

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

Efter markedsføring er der rapporteret om maligniteter, heraf nogle letale, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), der er behandlet med TNF-antagonister (start på behandling \leq 18 år), herunder etanercept. Cirka halvdelen af disse tilfælde var lymfomer. De resterende tilfælde omfattede en række andre maligniteter, herunder sjældne maligniteter, der typisk bliver forbundet med immunsuppression. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for udvikling af maligniteter hos børn og yngre voksne 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 efter markedsføring 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 studier 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 Benepali. Der er ingen data til rådighed om sekundær transmission af infektion via levende vacciner hos patienter, som får etanercept. I et dobbeltblindt,

placebo-kontrolleret klinisk studie med voksne patienter med psoriasisartrit, modtog 184 af patienterne også en multivalent pneumokok polysakkarid vaccine i uge 4. I dette studie var de fleste psoriasisartrit patienter behandlet med etanercept i stand til at rejse et effektivt B-celle immunrespons mod pneumokok polysakkarid vaccine, men 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 Benepali 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 Benepali, 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, ondt i halsen, blå mærker, blødning og bleghed), mens de er i behandling med Benepali, skal de omgående søge læge. Sådanne patienter skal undersøges øjeblikkeligt, inkl. fuldstændig blodtælling. Hvis bloddyskrasi bekræftes, skal Benepali-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 sklerose, har kliniske studier af andre TNF antagonister hos patienter med multipel sklerose vist forøgelse i sygdomsaktiviteten. En omhyggelig risiko/benefit evaluering, inkl. neurologisk vurdering, anbefales, når Benepali ordineres til patienter med eksisterende eller begyndende demyeliniseringssygdomme, eller til patienter som vurderes at have en øget risiko for at udvikle demyeliniseringssygdom.

Kombinationsbehandling

I et kontrolleret klinisk studie af to års varighed med patienter med reumatoid arthritis 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 (DMARD'er) er ikke fastslået.

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.

Kongestiv hjerteinsufficiens (hjertesvigt)

Læger bør udvise forsigtighed ved brug af Benepali til patienter med kongestiv hjerteinsufficiens (CHF). Der har været rapporter efter markedsføring 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 forudsisterende hjerte-kar-sygdom. Nogle af disse patienter har været under 50 år. To store kliniske studier, 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 studier en mulig tendens til forværret CHF hos de patienter, der var tildelt etanerceptbehandlingen.

Alkoholisk hepatitis

I et fase II randomiseret, placebo-kontrolleret studie 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. Benepali bør derfor ikke anvendes til behandling af patienter med alkoholisk hepatitis. Læger bør udvise forsigtighed ved behandling med Benepali 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 (inkl. cyclofosamid eller methotrexate og glukokortikoider) 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. Benepali frarådes 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-studierne 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 etanercept påbegyndes (se Vaccinationer ovenfor).

Benepali indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 50 mg, det vil sige, at det i det væsentlige er "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 frarådes derfor.

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. Den kliniske betydning af denne interaktion er ukendt. Læger skal være forsigtige, når de overvejer kombinationsbehandling med sulfasalazin.

Ingen interaktioner

Der er ikke observeret nogen interaktion i kliniske studier, hvor etanercept blev indgivet sammen med glukokortikoider, salicylater (undtaget sulfasalazin), non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), smertestillende midler eller methotrexat (se pkt. 4.4 for 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 Benepali og i 3 uger efter behandlingen for at undgå graviditet.

Graviditet

Udviklingstoksicitetsstudier udført på rotter og kaniner har ikke afsløret nogen tegn på beskadigelse af foster eller nyfødte rotter på grund af etanercept. To observationskohortestudier har undersøgt etanercepts virkning på graviditet. Ét observationsstudie viste, at der var en øget hyppighed af alvorlige medfødte misdannelser hos kvinder eksponeret for etanercept (n=370) i første trimester sammenlignet med kvinder, der ikke var blevet eksponeret for etanercept eller andre TNF-antagonister (n=164) under graviditeten (justeret 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, dødsfødsel, 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=3.497), 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, dødsfødsel eller infektioner i det første år for børn, der er født af kvinder eksponeret for etanercept under graviditeten. Benepali 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 Benepali-dosis må derfor almindeligvis frarådes.

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

Etanercept 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 hæmelser 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 studier og på erfaring efter markedsføring.

Inden for systemorganklassen 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 $< 1/100$); sjældn ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældn ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| Systemorganklasse | Meget almindelig $\geq 1/10$ | Almindelig $\geq 1/100$ to $< 1/10$ | Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$ | Sjældn $\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$ | Meget sjældn $< 1/10.000$ | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
|--|--|---|---|--|------------------------------|--|
| Infektioner og parasitære sygdomme | Infektion (inklusive øvre luftvejsinfektion, bronchitis, blærebetændelse, hudinfektion)* | | Alvorlige infektioner (inklusive lungebetændelse, cellulitis, bakteriel arthritis, sepsis og parasitinfektion)* | Tuberkulose, opportunistisk infektion (inklusive invasive fungale, protozoale, bakterielle, atypiske mykobakterielle og virale infektioner samt Legionella-infektion)* | | Hepatitis B reaktivering, listeria |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper) | | | Ikke-melanom hudkræft* (se pkt. 4.4) | Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukæmi | | Merkelcellekarcinom (se pkt. 4.4), Kaposi sarkom |
| Blod og lymfesystem | | | Trombocytopeni, anæmi, leukopeni, neutropeni | Pancytopeni* | Aplastisk anæmi* | Histiocytosis haematophagica (makrofagaktiveringssyndrom)* |
| Immunsystemet | | Allergiske reaktioner (se Hud og subkutane væv), dannelse af autoantistoffer* | Vaskulitis (inklusive anti-neutrofil cytoplasmatisk antistof-positiv vaskulitis) | Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaktioner (inklusive angioødem, bronkospasme), sarkoidose | | Forværring af symptomer på dermatomyositis |
| Nervesystemet | Hovedpine | | | CNS-demyeliniserings tilfælde som er indikativ for multipel sklerose eller lokaliserede demyeliniseringsforhold, som for eksempel opticus neuritis og transversel | | |

| Systemorganklasse | Meget almindelig $\geq 1/10$ | Almindelig $\geq 1/100$ to $< 1/10$ | Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$ | Sjældent $\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$ | Meget sjældent $< 1/10.000$ | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
|---------------------------------|---------------------------------|--|---|--|--------------------------------|---|
| | | | | myelitis (se pkt. 4.4). Perifere demyeliniserende hænder herunder Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati (se pkt 4.4), anfald | | |
| Øjne | | | Uveitis, scleritis | | | |
| Hjerte | | | Forværring af hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4). | Nyopstået hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4) | | |
| Luftveje, thorax og mediastinum | | | | Interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose)* | | |
| Mave-tarmkanalen | | | Inflammatorisk tarmsygdom | | | |
| Lever og galdeveje | | | Forhøjede leverenzymmer* | Autoimmun hepatitis* | | |
| Hud og subkutane væv | | Pruritus, udslæt | Angioødem, psoriasis (herunder nyt udbrud eller forværring og pustuløs, primært håndflader og fødsåler), urticaria, psoriasisagtigt udslæt, | Stevens-Johnson syndrom, kutan vaskulitis (inklusive leucocytoklastisk vaskulitis), erythema multiforme, Lichenoide reaktioner | Toksisk epidermal nekrolyse | |

| Systemorgankl asse | Meget almindelig ≥ 1/10 | Almindelig ≥ 1/100 to < 1/10 | Ikke almindelig ≥ 1/1.000 to < 1/100 | Sjælden ≥ 1/10.000 to < 1/1.000 | Meget sjælden < 1/10.000 | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvæ r ende data) |
|--|---|------------------------------------|--|---|-----------------------------|---|
| Knogler, led, muskler og bindevæ v | | | | kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupuslignende syndrom | | |
| Nyrer og urinveje | | | | Glomerulo- nefritis | | |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsst edet | Reaktioner på injektionsste det (inklusive blødning, blå mærker, erytem, kløe, smerte, hæ velse) * | 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 arthritis, som i kliniske studier blev behandlet med etanercept i op til ca. 6 år, inklusive 231 patienter behandlet med etanercept i kombination med methotrexat i det to-årige aktivt kontrollerede studie. De observerede tal og forekomster i disse kliniske studier svarede til dem, der forventedes for den behandlede gruppe.

Der blev rapporteret om i alt 2 maligniteter i kliniske studier af ca. 2 års varighed omfattende 240 patienter med psoriasisarthritis 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 30 maligniteter og 43 tilfælde af ikke-melanom hudkræ ft.

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

Der er også modtaget rapporter om forskellige maligniteter (inkl. bryst- og lungekræ ft og lymfom) efter markedsføring (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 etanercept-behandlingsgrupperne, og størstedelen af de patienter, som fik behandling, modtog topiske præ parater som for eksempel kortikosteroider eller antihistaminer til oral indtagelse. Derudover udviklede nogle patienter fornyede injektionsstedsreaktioner, som var karakteriseret af en hudreaktion på det nyeste injektionssted og en samtidig fremkomst af

injektionsstedsreaktioner på tidligere injektionssteder. Disse reaktioner var generelt forbigående og opstod ikke igen efter behandling.

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

Alvorlige infektioner

I placebo-kontrollerede studier 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, divertikulitis, endocarditis (mistænkt), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, sår på benene, infektioner i munden, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumoni, pyelonephritis, sepsis, septisk artrit, sinusitis, hudinfektion, sår på huden, urinvejsinfektion, vaskulitis og sårinfektion. I det to-årige aktivt kontrollerede studie, hvor patienterne blev behandlet med enten etanercept alene, methotrexat alene eller etanercept i behandling 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 placebo-kontrollerede 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, kolecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, *streptokok*-fasciitis, myositis, septisk shock, divertikulitis og absces. I de dobbeltblinde og åbne studier med psoriasisartrit indberettede én patient en alvorlig infektion (pneumoni).

Alvorlige og dødelige infektioner er blevet rapporteret ved brug af etanercept. Rapporterede patogener omfatter bakterier, mykobakterier (herunder tuberkulose), vira og svamp. Nogle forekom i løbet af et par uger efter start af behandling med etanercept hos patienter, som har tilgrundliggende sygdomsforhold (for eksempel diabetes, hjertestop, patientanamnese med aktive eller kroniske infektioner) ud over reumatoid artrit (se pkt. 4.4). Benepali-behandling 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), bakterielle (herunder *Listeria* og *Legionella*) og atypiske mykobakterielle infektioner. Data fra flere kliniske studier viste, at den samlede forekomst af opportunistiske infektioner var 0,09 % for de 15.402 patienter, som blev behandlet med etanercept. Den eksponeringsjusterede hyppighed var 0,06 tilfælde per 100 patientår. Erfaringer efter markedsføring viser, at cirka halvdelen af alle indberetninger om opportunistiske infektioner på verdensplan var invasive svampeinfektioner. De mest almindeligt indberettede invasive svampeinfektioner var forårsaget af *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Invasive svampeinfektioner stod for mere end halvdelen af dødsfaldene blandt patienter, som udviklede opportunistiske infektioner. Hovedparten af tilfældene med dødelig udgang var 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 radioimmunbestemmelse (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 reumatoid faktor positive patienter, som har udviklet andre autoantistoffer i forbindelse med lupus-lignende syndrom eller udslæt, som er kompatibel med subakut kutan lupus eller diskoid lupus ved klinisk præsentation og biopsi.

Pancytopeni og aplastisk anæmi

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

Interstitiel lungesygdom

I kontrollerede kliniske studier med etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden 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 samtidigt 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 studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af bivirkningen 'forhøjede leverenzzymer' 4,18 % (hyppighed 'almindelig').

Autoimmun hepatitis

I kontrollerede kliniske studier af etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af autoimmun hepatitis hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,02 % (hyppighed 'sjælden'). I kontrollerede studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden 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 hos voksne patienter. Forskellene i forhold til 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 2-18 år, var generelt lette 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), appendicit, gastroenterit, depression/personlighedsforstyrrelse, sår på huden, øsofagit/gastrit, 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 ikke-blindet

forlænget behandling. Typen og frekvensen 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 lette. 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-aktiveringssyndrom.

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 studier med patienter med reumatoid artrit. Den største dosis, der er blevet evalueret, var en intravenøs stødosis 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 uønskede virkninger. 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

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

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

TNF og lymfotoksin eksisterer hovedsageligt som 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

immunglobulin Fc-region som et fusionselement i opbyggelsen af en dimerisk receptor en længere serum-halveringstid.

Virkningsmekanisme

Meget af den fælles patologi inden for reumatoid 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 prædiatiske patienter med plaque psoriasis.

Voksne patienter med reumatoid artrit

Etanercepts effekt blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie. Studiet evaluerede 234 patienter med aktiv reumatoid artrit, hvor behandlingen var mislykkedes med mindst ét men ikke flere end fire sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARD'er). 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 studie 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 i måned 3. Man så et dosisrespons: resultater med 10 mg lå mellem placebo og 25 mg. Etanercept var betydeligt bedre end placebo i alle dele af ACR-kriterierne såvel som andre mål for sygdomsaktiviteten af reumatoid artrit, der ikke er medtaget i ACR-responskriterierne, som f.eks. morgenstivhed. Der blev besvaret et spørgeskema om helbredstilstand (HAQ, Health Assessment Questionnaire), omfattende handicap, vitalitet, mentalhygiejne, generel sundhedstilstand og helbredsstatus for artrit-afhængige underområder hver 3. måned under studiet. Alle underområder i HAQ'et blev forbedret hos patienter, der var behandlet med etanercept, ved 3 og 6 måneder sammenlignet med kontrolpersonerne.

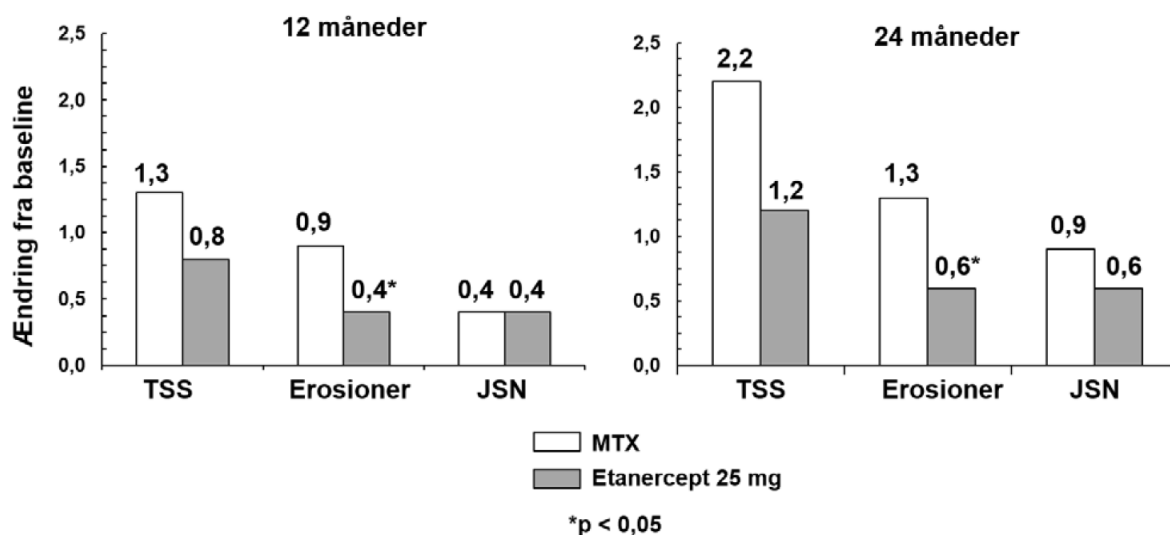
Efter ophør med etanercept vendte symptomerne på artrit almindeligvis tilbage inden for en måned. Gentoptaget behandling med etanercept efter ophør i op til 24 måneder resulterede i samme størrelse af respons som hos patienter, som fik etanercept uden behandlingsafbrydelse, baseret på resultater fra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

Effekten af etanercept blev sammenlignet med methotrexat i et randomiseret, aktivt kontrolleret studie 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 etanercept 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 studiet og fortsatte herefter i op til 24 måneder. Det kliniske fremskridt inkl. virkningsstart inden for 2 uger for etanercept 25 mg var det samme, som man havde set i de tidligere studier, og blev vedligeholdt i op til 24 måneder. Ved baseline havde patienterne en moderat grad af handicap, med en gennemsnitlig HAQ-score på 1,4 til 1,5. Behandling med etanercept 25 mg resulterede i betydelig bedring efter 12 måneder, hvor omkring 44 % af patienterne havde opnået en normal HAQ-score (mindre end 0,5). Denne bedring vedligeholdtes i år 2 af studiet.

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

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



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

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

Resultater for klinisk effekt efter 12 måneder: sammenligning af etanercept vs. methotrexat vs. etanercept i kombination med methotrexat hos patienter med reumatoid artrit af 6 måneders 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 % ^{†, Φ} |
| | ACR 50 | 36,4 % | 43,0 % | 63,2 % ^{†, Φ} |
| | ACR 70 | 16,7 % | 22,0 % | 39,8 % ^{†, Φ} |
| DAS | (Score ^b) Baseline | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| | (Score ^b) Uge 52 | 3,0 | 3,0 | 2,3 ^{†, Φ} |
| | Remission ^c | 14 % | 18 % | 37 % ^{†, Φ} |
| 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.

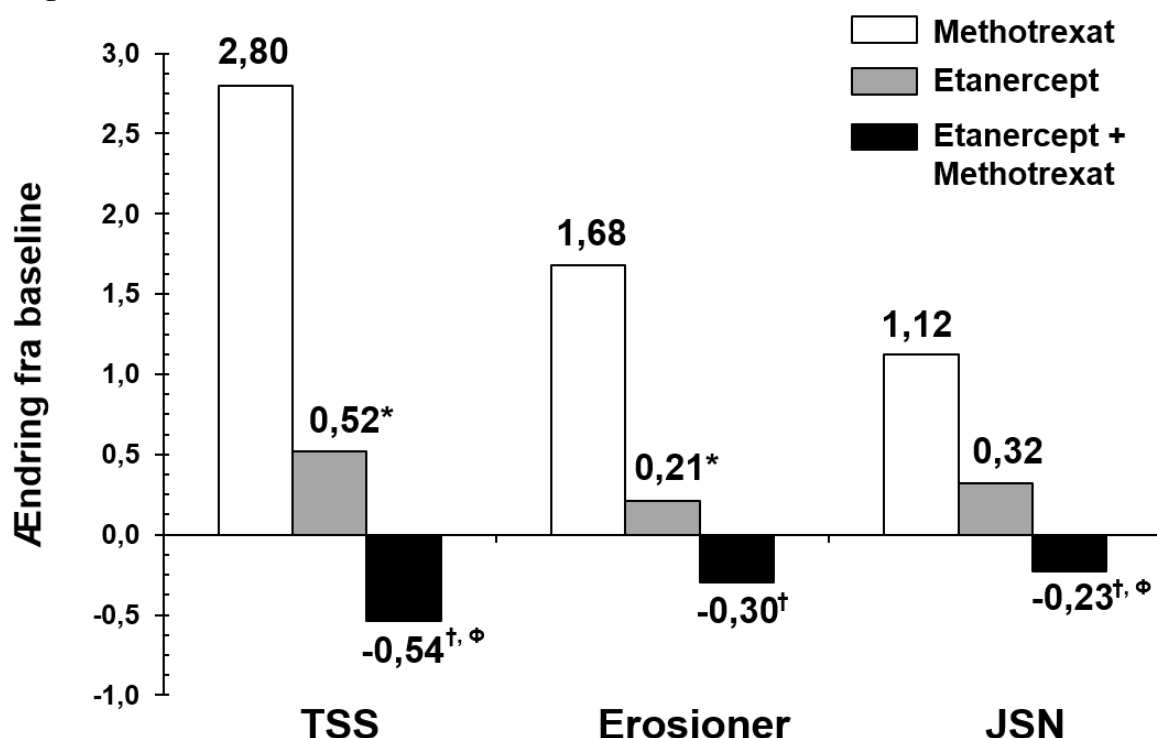
^b Værdier for sygdomsaktivitetsscore (Disease Activity Score, DAS) er middelværdier.

^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 måneders til 20 års varighed (resultater efter 12 måneder)



Parvis sammenligning af p-værdier: * = p < 0,05 for sammenligning af etanercept vs. dmethotrexat, † = 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 effekt af 50 mg etanercept (to 25 mg subkutane injektioner) 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-behandlingsformer var sammenlignelige ved uge 8 med hensyn til effekten på tegn og symptomer på reumatoid artrit; data fra uge 16 viste ikke sammenlignelighed (non-inferioritet) mellem de to behandlingsformer. En enkelt 50 mg/ml injektion med etanercept viste sig at være bioækvivalent til to samtidige injektioner med 25 mg/ml.

Voksne patienter med psoriasisartrit

Effekten af etanercept blev bedømt i et randomiseret, dobbeltblindt placebo-kontrolleret studie med 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterne var mellem 18 og 70 år og havde aktiv psoriasisartrit (≥ 3 hævede 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 en kvalificerende mållæsion på ≥ 2 cm i diameter.

Patienterne var tidligere blevet behandlet med NSAID'er (86 %), DMARD'er (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 subkutant 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 placebo-kontrollerede studier

| Psoriasisartrit respons | | Procent af patienter | |
|-------------------------|---------|----------------------|------------------------------------|
| | | 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 subkutant 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 psoriasisartrit 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 placebo-gruppen (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. Der blev observeret langsommere skade på perifere led hos patienter med polyartikulær, symmetrisk artrit.

Middel (SE) ændring fra baseline i Total Sharp Score på årsbasis

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

SE = Standardfejl (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 effekten af etanercept 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

Effekten af etanercept 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. Det største af disse studier ($n = 277$) inkluderede patienter mellem 18 og 70 år, som havde aktiv ankyloserende spondylitis defineret som en 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'er, NSAID'er 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, rygssmerter, 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 hos patienter med ankyloserende spondylitis i et placebo-kontrolleret studie

| Ankyloserende spondylitis-respons | Procent af patienter | |
|-----------------------------------|----------------------|-----------------------|
| | 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 effekt 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 dobbeltblindt, 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

Effekten af etanercept hos patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit (nr-AxSpa) blev vurderet i et randomiseret, placebo-kontrolleret studie, der var dobbeltblindt 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'er. 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 partiel remission og BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) 50. Resultaterne er vist i tabellen nedenfor.

Effektrespons i placebo-kontrolleret nr-AxSpa-studie: procentdel af patienter, der opnåede endepunkterne

| Dobbeltblindt 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=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

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

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

Effekten af etanercept versus andre systemiske behandlinger til patienter med moderat til svær psoriasis (responderende på andre systemiske behandlinger) er endnu ikke evalueret i direkte sammenlignende studier med etanercept over for andre systemiske behandlinger. Sikkerheden og effekten af 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- arealet og på 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 overfladeareal. 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 evaluerede 652 patienter med kronisk plaque psoriasis. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 1 med den tilføjelse, at patienterne havde et minimum psoriasisareal og sværhedsindeks (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 placebo-gruppen behandling med blindet etanercept (25 mg to gange om ugen). Patienter i grupperne med aktiv behandling fortsatte til uge 24 på den dosis, de oprindeligt blev randomiseret til.

Studie 3 evaluerede 583 patienter. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 2. Patienterne i dette studie fik en dosis etanercept på 25 mg eller 50 mg, eller placebo 2 gange om ugen i 12 uger, og derefter fik alle patienter 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 åben 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 placebo behandlede gruppe (2 %) ($p < 0,0001$). Efter 24 uger havde 56 % af patienterne i den etanercept-behandlede gruppe opnået

PASI 75 sammenlignet med 5 % i den placebo behandlede gruppe. De vigtigste resultater fra studie 2, 3 og 4 er vist nedenfor.

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

| Respons (%) | Studie 2 | | | | | Studie 3 | | | Studie 4 | | |
|--|----------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|----------|------------------|------------------|----------|------------------|---------------------|
| | Placebo | Etanercept | | | | Placebo | Etanercept | | Placebo | Etanercept | |
| | | 25 mg 2 x uge | | 50 mg 2 x uge | | | 25 mg 2 x uge | 50 mg 2 x uge | | 50 mg 1 x uge | 50 mg 1 x uge |
| | | n = 166 | n = 162 | n = 162 | n = 164 | | n = 164 | n = 193 | | n = 196 | n = 196 |
| | uge 12 | uge 12 | uge 24 ^a | uge 12 | uge 24 ^a | uge 12 | uge 12 | uge 12 | uge 12 | uge 12 | uge 24 ^a |
| PASI 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| PASI 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |
| DSGA ^b , klar eller 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 placebo-gruppe begyndte at få etanercept 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen fra uge 13 til uge 24.

^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 \geq 150% i forhold til baseline) og se tiden til recidiv (defineret som tab af mindst halvdelen af forbedringen opnået mellem baseline og uge 24). I den behandlingsfrie periode vendte symptomerne på psoriasis gradvist tilbage med en mediantid til sygdomsrecidiv på 3 måneder. Der blev ikke observeret nogen rebound opblussen af sygdommen og ingen psoriasis-relaterede alvorlige bivirkninger. Der var tegn på at patienter, som initialt responderede på 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 generelt været ikke-neutraliserende og er forbigående. Der synes ikke at være nogen sammenhæng mellem antistofdannelse og klinisk respons eller bivirkninger.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk arthritis

Etanercepts sikkerhed og virkning blev vurderet i et to-delt studie med 69 børn med et polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk arthritis, som havde forskellige begyndelsestyper af juvenil idiopatisk arthritis (polyarthritis, pauciarthritis, systemisk frembrud). Patienterne, der indgik i studiet, var i alderen 4-17 år med moderat til svært aktivt polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk arthritis, 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 maksimalt 10 mg). I første del af studiet fik alle patienter 0,4 mg/kg (maksimalt 25 mg per dosis) etanercept subkutan 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-kernekræterier, inkl. tælling af aktive led, bevægelsesindskrænkning, lægens og patientens/forældrenes overordnede bedømmelse, funktionsbedømmelse og erythrocyt-sedimentationshastighed (ESR). Sygdomsopblussen blev defineret som en 30 % forværring af tre af seks JRA-kernekræterier og 30 % forbedring i højst en af seks JRA kernekræterier, og mindst 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 efter 90 dage og indgik i anden del af studiet, fortsatte forbedringen hos nogle af de patienter, som fortsatte med etanercept, fra måned 3 til måned 7, mens de, der fik placebo, ikke blev bedre.

I et åbent, udvidet 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 arthritis; 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 oligoarthritis (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 arthritis (i alderen 12-17 år) og 29 patienter med psoriasisarthritis (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 lægens 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 opfølgningsperioden. 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

Effekten af etanercept 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*

^ap < 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 $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{t/ml}$. 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 $297 \text{ mg} \times \text{t/l}$ vs. $316 \text{ mg} \times \text{t/l}$ for etanercept 50 mg en gang om ugen ($n = 21$) vs. etanercept 25 mg to gange om ugen ($n = 16$). I et åbent, enkelt-dosis, dobbeltbehandling, cross-over studie med raske frivillige blev etanercept givet som en enkelt 50 mg/ml injektion fundet at være bioækvivalent med to samtidige injektioner af 25 mg/ml.

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

Fordeling

Der kræves en biexponentiel kurve for at beskrive koncentrationstidskurven for etanercept. Den centrale distributionsvolumen for etanercept er 7,6 l, mens distributionsvolumen 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 ingen tilsyneladende ændring af clearance hen over dosisområdet.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Selvom der udskilles 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 etanercept/kg to gange om ugen i tre måneder. Serumkoncentrationsprofilerne svarede til dem, der blev registreret hos voksne patienter med reumatoid artrit. De yngste børn (på 4 år) havde nedsat *clearance* (øget *clearance* 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 mikrog/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. Karcinogenitetsstudier samt standardvurderinger af fertilitet og postnatal toksicitet blev ikke udført med etanercept på grund af udvikling af neutraliserende antistoffer hos gnave.

Etanercept forårsagede ikke letalitet eller genkendelige tegn på toksicitet hos mus eller rotter efter en enkelt subkutan dosis på 2.000 mg/kg eller en enkelt intravenøs dosis på 1.000 mg/kg. Etanercept fremkaldte ikke dosisbegrænsende 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, der var over 27 gange højere end dem, der blev opnået hos mennesker ved den anbefalede dosis på 25 mg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose
Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat
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 nedfryses.

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

Når en sprøjte eller en pen er taget ud af køleskabet, skal du vente ca. 30 minutter på, at Benepali-opløsningen i sprøjten eller pennen opnår stuetemperatur. Må ikke opvarmes på nogen anden måde. Herefter anbefales umiddelbar brug.

Benepali kan opbevares ved temperaturer op til højst 30 °C i en enkelt periode på op til 31 dage, hvorefter det ikke må nedkøles igen. Benepali skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 31 dage, efter at det er taget ud af køleskabet.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Gennemsigtig (type I) fyldt sprøjte med kanyler af rustfrit stål, kanylehætte af gummi og gummistempel indeholdende 0,98 ml opløsning.

Benepali er tilgængelig i en pakke indeholdende 4 fyldte injektionssprøjter og en multipakning indeholdende 12 (3 pakker á 4) fyldte injektionssprøjter. Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Den fyldte pen indeholder en fyldt injektionssprøjte med Benepali. Sprøjten inden i pennen er fremstillet af gennemsigtigt type 1-glas med en 27 GA kanyler af rustfrit stål, kanylehætte af gummi og gummistempel.

Benepali er tilgængelig i en pakke indeholdende 4 fyldte penne og en multipakning indeholdende 12 (3 pakker á 4) fyldte penne. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Før injektion skal Benepali fyldte sprøjter til engangsbrug opnå stuetemperatur (ca. 30 minutter). Kanylehætten må ikke fjernes, imens den fyldte injektionssprøjte opnår stuetemperatur. Opløsningen skal være klar til svagt opaliserende, farveløs eller svagt gul og kan indeholde små, gennemsigtige eller hvide proteinpartikler.

Detaljeret vejledning om administration findes i indlægssedlen, afsnit 7, "Brugsanvisning".

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

50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Før injektion skal Benepali fyldte penne til engangsbrug opnå stuetemperatur (ca. 30 minutter). Kanylehætten må ikke fjernes, imens den fyldte pen opnår stuetemperatur. Kontrollér inspektionsvinduet. Opløsningen skal være klar til svagt opaliserende, farveløs eller svagt gul og kan indeholde små, gennemsigtige eller hvide proteinpartikler.

Detaljeret vejledning om administration findes i indlægssedlen, afsnit 7, "Brugsanvisning".

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØ RINGSTILLADELSEN

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

8. MARKEDSFØ RINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/001
EU/1/15/1074/002
EU/1/15/1074/003
EU/1/15/1074/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØ RINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. januar 2016
Dato for seneste fornyelse: 18. november 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Danmark

Samsung BioLogics Co., Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon City, 21987,
Republikken Korea

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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

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

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

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.

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

Patientkort

- Etanerceptbehandling kan øge risikoen for infektion og hjerteinsufficiens hos voksne
- Tegn eller symptomer på disse sikkerhedsproblemer, og hvornår der skal søges lægehjælp
- Kontaktoplysninger for den ordinerende læge

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆ RKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON (25 mg FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Benepali 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

Hjælpesoffer:

Saccharose, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat, vand til injektionsvæske.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

Træk for at åbne

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SERIØSE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

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

Der henvises til indlægssedlen for alternative oplysninger om opbevaring.

Kasseres dato: _____

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

| |
|--|
| 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN |
|--|

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

| |
|---|
| 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE) |
|---|

EU/1/15/1074/005

| |
|------------------------|
| 13. BATCHNUMMER |
|------------------------|

Lot

| |
|--|
| 14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING |
|--|

| |
|---|
| 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN |
|---|

| |
|--|
| 16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT |
|--|

Benepali 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

MÆ RKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTIPAKNINGER MED 8 OG 24 (MED BLÅ BOKS)

1. LÆ GEMIDLETS NAVN

Benepali 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

Hjælpesoffer:

Saccharose, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat, vand til injektionsvæsker.

4. LÆ GEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 8 (2 pakninger á 4) fyldte injektionssprøjter

Multipakning: 24 (6 pakninger á 4) fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SERVLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SERVLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

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

Der henvises til indlægssedlen for alternative oplysninger om opbevaring.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/006 multipakning med 8 fyldte injektionssprøjter (2 pakker á 4)

EU/1/15/1074/007 multipakning med 24 fyldte injektionssprøjter (6 pakker á 4)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Benepali 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MÆNSKELIGT LÆGEMIDDELS DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MELLEMLIGGENDE KARTON I MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Benepali 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

Hjælpesoffer:

Saccharose, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte injektionssprøjter

Del af multipakning, må ikke sælges separat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

Træk for at åbne

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SERIELLE 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 for alternative oplysninger om opbevaring.

Kasseres dato: _____

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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/006 multipakning med 8 fyldte injektionssprøjter (2 pakker á 4)

EU/1/15/1074/007 multipakning med 24 fyldte injektionssprøjter (6 pakker á 4)

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Benepali 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - Menneskeligt læsbare data**

MÆ RKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE KARTON (25 mg 2 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER) UDEN BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Benepali 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

Hjælpesoffer:

Saccharose, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

2 fyldte injektionssprøjter

Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse.

Åbn

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SERIØSE 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 for alternative oplysninger om opbevaring.

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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**13. BATCHNUMMER**

Lot

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

Benepali 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - Menneskeligt læsbare data**

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

Benepali 25 mg injektionsvæske
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

25 mg/0,5 ml

6. ANDET

MÆ RKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON (50 mg FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Benepali 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

Hjælpesoffer:

Saccharose, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat, vand til injektionsvæske.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

Træk for at åbne

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SERIØSE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

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

Der henvises til indlægssedlen for alternative oplysninger om opbevaring.

Kasseres dato: _____

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

| |
|--|
| 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN |
|--|

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

| |
|---|
| 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE) |
|---|

EU/1/15/1074/001

| |
|------------------------|
| 13. BATCHNUMMER |
|------------------------|

Lot

| |
|--|
| 14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING |
|--|

| |
|---|
| 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN |
|---|

| |
|--|
| 16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT |
|--|

Benepali 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

MÆ RKNING, DER SKAL ANFØ RES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING MED 12 (MED BLÅ BOKS)****1. LÆ GEMIDLETS NAVN**

Benepali 50 mg injektionsvæ ske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆ LPESTOFFER

Hjæ lpestoffer:

Saccharose, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat, vand til injektionsvæ sker.

4. LÆ GEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØ RRELSE)

Injektionsvæ ske, opløsning

Multipakning: 12 (3 pakninger á 4) fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅ DE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læ s indlæ gssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆ RLIG ADVARSEL OM, AT LÆ GEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆ NGELIGT FOR BØ RN**

Opbevares utilgæ ngeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆ RLIGE ADVARSLER**8. UDLØ BSDATO**

EXP

9. SÆ RLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar de fyldte injektionssprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Der henvises til indlægssedlen for alternative oplysninger om opbevaring.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Benepali 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

MELLEMLIGGENDE KARTON I MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Benepali 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

Hjælpesoffer:

Saccharose, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

4 fyldte injektionssprøjter

Del af multipakning, må ikke sælges separat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

Træk for at åbne

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SERIELLE 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 for alternative oplysninger om opbevaring.

Kasseres dato: _____

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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/003

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Benepali 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - Menneskeligt læsbare data**

MÆ RKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE KARTON (50 mg 2 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER) UDEN BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Benepali 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

Hjælpesoffer:

Saccharose, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

2 fyldte injektionssprøjter

Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse.

Åbn

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SERIØSE 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 for alternative oplysninger om opbevaring.

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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**13. BATCHNUMMER**

Lot

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

Benepali 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - Menneskeligt læsbare data**

MINDSTEKRAV TIL MÆ RKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET (50 mg FYLDT INJEKTIONSSPRØ JTE)****1. LÆ GEMIDLETS NAVNOG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Benepali 50 mg injektionsvæske
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØ BSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

50 mg/1 ml

6. ANDET

MÆ RKNING, DER SKAL ANFØ RES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON (50 mg FYLDT PEN)****1. LÆ GEMIDLETS NAVN**

Benepali 50 mg injektionsvæ ske, opløsning i fyldt pen
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆ LPESTOFFER

Hjæ lpestoffer:

Saccharose, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat, vand til injektionsvæ sker.

4. LÆ GEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØ RRELSE)

Injektionsvæ ske, opløsning

4 fyldte penne

5. ANVENDELSESMÅ DE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læ s indlæ gssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

Træ k for at åbne

**6. SÆ RLIG ADVARSEL OM, AT LÆ GEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆ NGELIGT FOR BØ RN**

Opbevares utilgæ ngeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆ RLIGE ADVARSLER**8. UDLØ BSDATO**

EXP

9. SÆ RLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar de fyldte penne i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Der henvises til indlægssedlen for alternative oplysninger om opbevaring.

Kasseres dato: _____

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

| |
|--|
| 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN |
|--|

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

| |
|---|
| 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE) |
|---|

EU/1/15/1074/002

| |
|------------------------|
| 13. BATCHNUMMER |
|------------------------|

Lot

| |
|--|
| 14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING |
|--|

| |
|---|
| 15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN |
|---|

| |
|--|
| 16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT |
|--|

Benepali 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

MÆ RKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING MED 12 (MED BLÅ BOKS)

1. LÆ GEMIDLETS NAVN

Benepali 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

Hjælpesoffer:
Saccharose, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat, vand til injektionsvæsker.

4. LÆ GEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 12 (3 pakninger á 4) fyldte penne

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SERVLIG ADVARSEL OM, AT LÆ GEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SERVLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SERVLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar de fyldte penne i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Der henvises til indlægssedlen for alternative oplysninger om opbevaring.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Benepali 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

MÆ RKNING, DER SKAL ANFØ RES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MELLEMLIGGENDE KARTON I MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆ GEMIDLETS NAVN

Benepali 50 mg injektionsvæ ske, opløsning i fyldt pen
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆ LPESTOFFER

Hjæ lpestoffer:

Saccharose, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat, vand til injektionsvæ sker.

4. LÆ GEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØ RRELSE)

Injektionsvæ ske, opløsning

4 fyldte penne

Del af multipakning, må ikke sæ lges separat

5. ANVENDELSESMÅ DE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læ s indlæ gssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

Træ k for at åbne

**6. SÆ RLIG ADVARSEL OM, AT LÆ GEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆ NGELIGT FOR BØ RN**

Opbevares utilgæ ngeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆ RLIGE ADVARSLER

8. UDLØ BSDATO

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 for alternative oplysninger om opbevaring.

Kasseres dato: _____

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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/004

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Benepali 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - Menneskeligt læsbare data**

MÆ RKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE KARTON (50 mg 2 FYLDTE PENNE) UDEN BLÅ BOKS

1. LÆ GEMIDLETS NAVN

Benepali 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

Hjælpesoffer:
Saccharose, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat, vand til injektionsvæsker.

4. LÆ GEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

2 fyldte penne
Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

Åbn

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SERIØSE 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 for alternative oplysninger om opbevaring.

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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**13. BATCHNUMMER**

Lot

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

Benepali 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - Menneskeligt læsbare data**

MINDSTEKRAV TIL MÆ RKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET (50 mg FYLDT PEN)****1. LÆ GEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Benepali 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØ BSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

50 mg/1 ml

6. ANDET

**Patientkort
Benepali
etanercept**

Dette kort indeholder vigtige oplysninger, som du skal være klar over, inden du får Benepali og under din behandling med Benepali. Hvis du ikke forstår disse oplysninger, skal du bede din læge om at forklare dem.

- Vis dette kort til læger, som er involveret i din eller dit barns behandling.

Infektioner

Benepali kan øge din risiko for at få infektioner, som kan være alvorlige.

- Du må ikke bruge Benepali, hvis du har en infektion. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Hvis du får symptomer, som kan være tegn på infektion, som f.eks. feber, vedvarende hoste, vægttab eller apati, skal du straks søge læge.
- Du vil blive undersøgt for tuberkulose (TB). Bed din læge registrere datoerne og resultaterne for din sidste TB-screening nedenfor:

| | |
|-------------------|-------------------|
| Test: _____ | Test: _____ |
| Dato: _____ | Dato: _____ |
| Resultater: _____ | Resultater: _____ |

- Bed din læge angive dine andre lægemidler, som kunne øge din risiko for infektion.

| | |
|-------|-------|
| _____ | _____ |
| _____ | _____ |
| _____ | _____ |

Hjertesvigt (kongestiv hjerterefficiens)

- Hvis du har hjertesvigt (kongestiv hjerterefficiens), og du mener, at dine symptomer (f.eks. åndenød eller hævede fødder) er blevet værre, eller du oplever et nyt tilfælde af sådanne symptomer, skal du straks søge læge.

Andre oplysninger (udfyld venligst)

Patientens navn: _____

Lægens navn: _____

Lægens tlf.nr.: _____

- Bær dette kort på dig i 2 måneder efter den sidste Benepali-dosis, da der kan forekomme bivirkninger efter din sidste dosis Benepali.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlæ gsseddel: Information til brugeren

Benepali 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte etanercept

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

- Gem indlæ gssedlen. 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 Benepali.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom 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 indlæ gsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlæ gssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Benepali
3. Sådan skal du bruge Benepali
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsanvisning (se næste side)

1. Virkning og anvendelse

Benepali indeholder det aktive stof etanercept.

Benepali 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). Benepali virker ved at reducere inflammationen i forbindelse med visse sygdomme.

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

- moderat til svær **leddegigt** (reumatoid arthritis),
- **psoriasisgigt** (psoriasisarthritis),
- svær **rygsøjlegigt** (aksial spondylarthritis), herunder en type rygsøjlegigt, som kaldes **ankyloserende spondylitis**,
- moderat eller svær **plaque psoriasis**.

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

Benepali anvendes oftest i kombination med methotrexat til behandling af reumatoid arthritis (**leddegigt**). Det kan dog også anvendes alene, hvis behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig for dig. Hvad enten Benepali 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 Benepali forbedre evnen til at udføre normale daglige aktiviteter.

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

Benepali 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 derover.
 - Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år, der vejer 62,5 kg eller derover.
- Til enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, der vejer 62,5 kg eller derover, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær plaque psoriasis hos patienter fra 6 år, der vejer 62,5 kg eller derover, 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 bruge Benepali

Brug ikke Benepali

- hvis du eller dit barn er **allergisk over for etanercept** eller et af de øvrige **indholdsstoffer i dette lægemiddel** (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 Benepali, 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 Benepali.

- **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 Benepali, 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 Benepali.
- **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 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 er holdt op med at bruge Benepali.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med Benepali. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med Benepali påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af din helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af

disse prøver skal noteres på dit '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, vægtab, 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 Benepali. Behandling med Benepali kan medføre genopblussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge Benepali.
- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med Benepali, 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 Benepali 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 Benepali er hensigtsmæssig.
- **Hjertesvigt (kongestiv hjerteinsufficiens):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af hjertesvigt, da Benepali 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 Benepali, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft. Nogle børn og unge, som har fået etanercept eller andre lægemidler, der virker på samme måde som etanercept, har udviklet kræft, inkl. sjældne former for kræft, som nogle gange har haft døden til følge. Nogle patienter i behandling med Benepali 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 Benepali. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Alkoholmisbrug:** Benepali må ikke bruges til behandling af leverbetændelse (hepatitis) i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** Benepali frarådes 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 får Benepali.
- **Vaccinationer:** Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får Benepali. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vaccine.

Børn og unge

Benepali 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 Benepali. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får Benepali. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vacciner.

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

Brug af anden medicin sammen med Benepali

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin).

Du eller barnet må **ikke bruge** Benepali samtidigt med andre lægemidler, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Kvinder i den fødedygtige alder skal rådes til at anvende sikker prævention for at undgå at blive gravid under behandlingen med Benepali og i tre uger efter afslutning af behandlingen.

Benepali bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt.

Hvis du har taget Benepali under graviditet, kan dit spädbarn 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 Benepali. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner om din brug af Benepali under graviditet og amning, før dit barn får en hvilken som helst vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der findes ingen oplysninger, om brugen af Benepali påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Benepali indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 25 mg, det vil sige, at det i det væsentlige er "natriumfrit".

3. Sådan skal du bruge Benepali

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

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

Anvendelse til voksne patienter (18 år eller derover)

Kronisk leddegigt (reumatoid arthritis), psoriasisgigt (psoriasisarthritis) og rygsøjlegigt (aksial spondylarthritis), herunder en form for rygsøjlegigt, som kaldes ankyloserende spondylit

Den sædvanlige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen givet som en injektion under huden.

Lægen kan dog beslutte en anden hyppighed for injicering af Benepali.

Plaque psoriasis:

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

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

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

Anvendelse til børn og unge

Dosen og doseringshyppigheden 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. På diatiske patienter, der vejer 62,5 kg eller derover, kan få indgivet en dosis på 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen ved anvendelse af en fyldt injektionssprøjte eller pen med fast dosis.

Der findes andre etanercept-produkter med passende doseringsformer til børn.

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

Til psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, der vejer 62,5 kg eller derover, er den sædvanlige dosis 50 mg, der indgives en gang om ugen. Hvis Benepali 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.

Metode og administration

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

Detaljeret vejledning om injektion af Benepali findes i punkt 7 "Brugsanvisning". Bland ikke Benepali-opløsningen med andre lægemidler.

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

Hvis du har brugt for meget Benepali

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

Hvis du har glemt at bruge Benepali

Hvis du har glemt en dosis, 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 bruge Benepali

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stoppes.

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 Benepali. **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 Benepali, og du skal derfor søge øjeblikkelig lægehjælp.

Alvorlige bivirkninger

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

- Tegn på **alvorlig infektion** (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner og blodinfektion), som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, slaphed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på hud eller led.
- Tegn på **blodsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller bleghed.
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelsesløshed eller snurren, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller et ben.
- Tegn på **hjertheinsufficiens** eller **forværring af hjertheinsufficiens**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af anklerne, en følelse af oppustethed i halsen eller maven, stakåndethed eller hosten om natten, blålig farvning 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 i kroppen), som f.eks. smerter, kløe, svaghed og unormal vejrtrekning, 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 noget af ovenstående forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller kontakte skadestuen på det nærmeste hospital.

Andre bivirkninger

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

- **Meget almindelig** (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer)
Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronkitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner), reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen), (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling); nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som har været brugt for nylig) og hovedpine.
- **Almindelig** (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer)
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).
- **Ikke almindelig** (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer)
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjertheinsufficiens (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 forværreret), 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).

- **Sjældnen** (forekommer 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 blodlegemer, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmarven), tuberkulose, nyopstået hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, 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 i lungerne 'ikke almindelig'), lichenoid reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), opportunistiske infektioner (som indbefatter tuberkulose og andre infektioner, der forekommer, når modstand mod sygdom er reduceret), erythema multiforme (inflammatorisk hududslæt), kutan vasculitis (inflammation i blodkar i huden), nerveskader, herunder Guillain-Barré-syndrom (en alvorlig tilstand, der kan påvirke åndedrættet og beskadige kropsorganer), beskadigelse af de bittesmå filtre inde i dine nyrer, hvilket fører til dårlig nyrefunktion (glomerulonefritis).
- **Meget sjældnen** (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 personer)
Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodlegemer, toksisk epidermal nekrolyse (en livstruende hudlidelse).
- **Bivirkninger**, hvor hyppigheden ikke er kendt
En form for hudkræft (Merkelcellecarcinom), 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), listeria (en bakterieinfektion).

Bivirkninger hos børn og unge

Bivirkninger 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 sygeplejerske. 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 læ gemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen 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 den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

Benepali kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer op til højst 30 °C i en enkelt periode på op til 31 dage, hvorefter det ikke må nedkøles igen. Benepali skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 31 dage, efter at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor Benepali tages ud af køleskabet, og den dato, hvor Benepali skal kasseres (højst 31 dage, efter at det er taget ud af køleskabet).

Kontrollér opløsningen i sprøjten. Opløsningen skal være klar til svagt opaliserende, farveløs eller svagt gul og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for Benepali. Brug ikke læ gemidlet, hvis du bemærker, at opløsningen er misfarvet eller uklar eller indeholder andre partikler end de, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over opløsningens udseende, skal du kontakte dit apotek for assistance.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Benepali indeholder:

- Aktivt stof: etanercept. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 25 mg etanercept.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumhydrogenphosphatseptahydrat og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Benepali indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Benepali leveres som en fyldt injektionssprøjte, der indeholder en klar til svagt opaliserende, farveløs eller svagt gul injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).

Benepali er tilgængelig i en pakke indeholdende 4 fyldte injektionssprøjter, en multipakning med 2 æsker, der hver indeholder 4 fyldte injektionssprøjter, og en multipakning med 6 æsker, der hver indeholder 4 fyldte injektionssprøjter. Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

Fremstiller

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 407

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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

7. Brugsanvisning

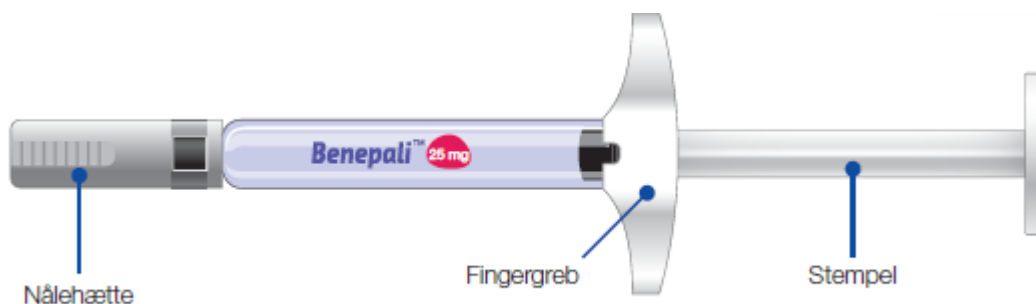
Læs brugsanvisningen, inden du begynder at bruge Benepali, og hver gang du får fornyet din recept. Der kan være nye oplysninger.

- Du må **ikke** selv injicere, medmindre din læge eller sygeplejerske har oplært dig i selvinjektion.

En fyldt injektionssprøjte til engangsbrug indeholder én 25 mg dosis Benepali.

Find et veloplyst, rent område, og læg alle de ting, du får brug for, frem:

- En ny fyldt injektionssprøjte med Benepali



- Du må ikke ryste den fyldte injektionssprøjte.

Ting, som ikke medfølger i æsken:

- 1 spritserviet, gazekompres og plaster



- En kanyleboks



A. Inden du starter

1. Kontrollér den fyldte injektionssprøjte:

Kontrollér udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte.

- Du må **ikke** bruge den fyldte injektionssprøjte, hvis udløbsdatoen er overskredet.
- Du må **ikke** bruge den fyldte injektionssprøjte, hvis den har været tabt på en hård flade. Indvendige dele i den fyldte injektionssprøjte kan være gået i stykker.
- Du må **ikke** bruge den fyldte injektionssprøjte, hvis kanylehætten mangler eller ikke sidder ordentligt fast.

2. Kontrollér opløsningen:

Se på lægemidlet i den fyldte injektionssprøjte.

Lægemidlet skal være klart til svagt opaliserende, farveløst eller svagt gul og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler.

- Du må **ikke** bruge opløsningen, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor.

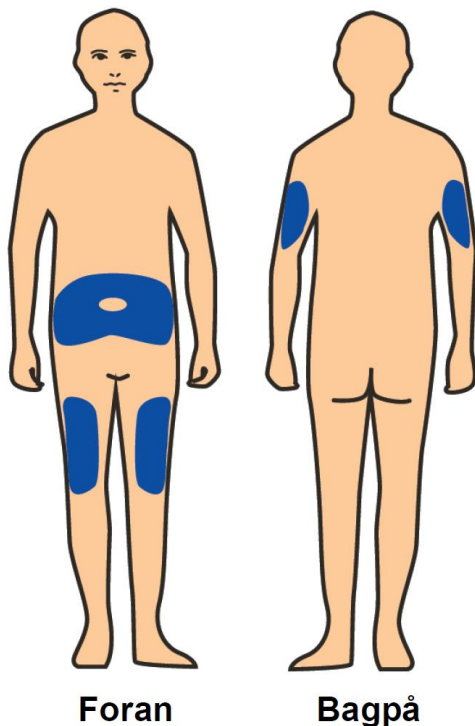
3. Lad læ gemidlet opnå stuetemperatur:

Tag én fyldt injektionssprøjte ud af køleskabet, og lad den ligge ved stuetemperatur i mindst 30 minutter, inden du injicerer.

Dette er vigtigt, da det gør læ gemidlet nemmere og mere komfortabel at injicere.

- Du må **ikke** fjerne kanylehætten, inden du er klar til at injicere.
- Du må **ikke** bruge varmekilder, som f.eks. en mikrobølgeovn eller varmt vand til at opvarme Benepali.

4. Vælg det sted, hvor du vil injicere:



Den fyldte injektionssprøjte med Benepali er til indsprøjtning under huden. Læ gemidlet skal injiceres i låret, maven eller på undersiden af overarmen (se billedet til venstre).

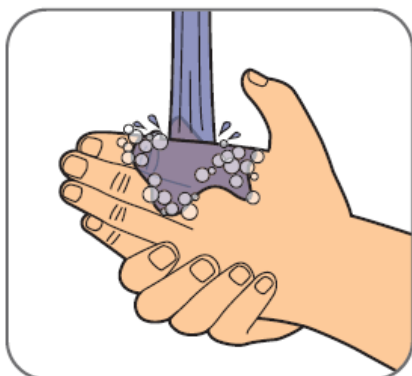
Vælg et nyt sted til injektion hver gang.

Hvis du injicerer i maven, skal du vælge et sted, som ligger mindst 5 cm fra navlen.

- Du må **ikke** injicere på steder, som er røde, hårde, har blå mærker eller er ømme.
- Du må **ikke** injicere i ar eller strækmærker.
- Hvis du har psoriasis, må du ikke injicere på hævede, tykke, røde eller skælende hudområder eller på områder med læsioner.

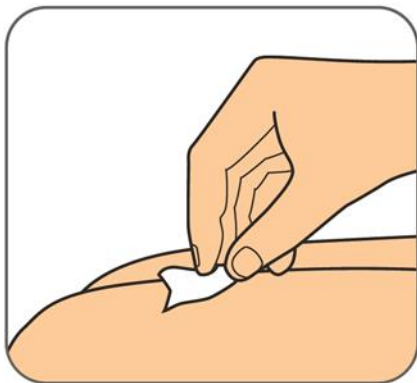
B. Injektionstrin

Trin 1:



Vask hænderne med sæbe og vand.

Trin 2:

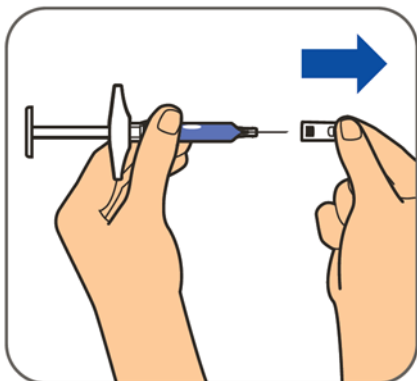


Tør huden på injektionsstedet af med en spritserviet.

Se ”Vælg det sted, hvor du vil injicere” for vejledning i valg af injektionssted.

- Du må **ikke** røre stedet igen, inden du injicerer.

Trin 3:

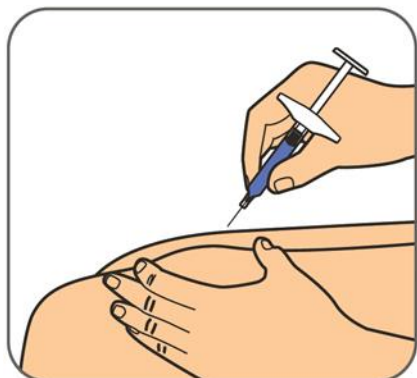


Træk kanylehætten lige af, og bortskaf den i kanyleboksen.

Se ”Vælg det sted, hvor du vil injicere” for vejledning i valg af injektionssted.

- Du må **ikke** dreje eller bøje kanylehætten, når den tages af, da dette kan beskadige kanylen.
- Du må **ikke** røre ved stemplet, når kanylehætten tages af.
- **Kanylehætten må ikke sættes på igen.**

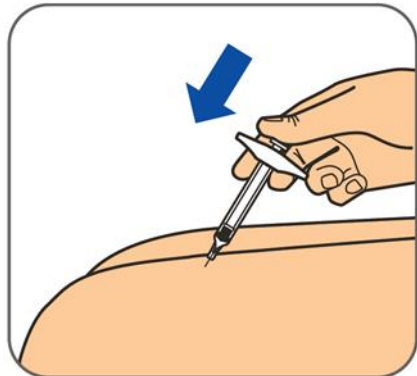
Trin 4:



Klem forsigtigt en hudfold sammen på det rengjorte injektionssted. Hold den fyldte injektionssprøjte i en vinkel på 45 grader i forhold til den løftede hudfold. Indfør kanylen helt i huden med en hurtig bevægelse, lidt ligesom at kaste med pil.

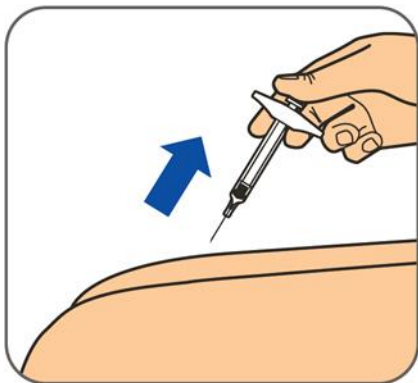
Du kan slippe hudfolden, som du klemmer sammen, når kanylen er indført helt.

Trin 5:



Skub langsomt stemplet i bund for at injicere hele Benepali-opløsningen.

Trin 6:



Når injektionssprøjten er tom, tager du kanylen ud af huden i samme vinkel, som den blev indført.

- Sæt **aldrig** hæ tten på kanylen igen. Du kunne komme til at stikke dig selv.

Bortskaffelse:



Bortskaf hele injektionssprøjten i en godkendt kanyleboks.

Sundhedspersonalet kan give dig anvisninger i korrekt bortskaffelse af kanylebokse. Kanyleboksene kan købes på dit lokale apotek.

- **Du må ikke** bortskaffe kanylebokse som almindeligt husholdningsaffald.
- **Må ikke** genbruges.
- **Du må ikke** genbruge fyldte injektionssprøjter med Benepali.
- **Opbevar altid kanyleboksen utilgæ ngeligt for børn.**

C. Pleje af injektionssted

Hvis injektionsstedet bløder, trykker du et stykke gazebind ned på injektionsstedet.

- **Du må ikke** gnide på injektionsstedet.

Sæt om nødvendigt et plaster på injektionsstedet.

Indlæ gsseddel: Information til brugeren

Benepali 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte etanercept

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

- Gem indlæ gssedlen. 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 Benepali.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom 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 indlæ gsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlæ gssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Benepali
3. Sådan skal du bruge Benepali
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsanvisning (se næste side)

1. Virkning og anvendelse

Benepali indeholder det aktive stof etanercept.

Benepali 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). Benepali virker ved at reducere inflammationen i forbindelse med visse sygdomme.

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

- moderat til svær **leddegigt** (reumatoid arthritis),
- **psoriasisgigt** (psoriasisarthritis),
- svær **rygsøjlegigt** (aksial spondylarthritis), herunder en type rygsøjlegigt, som kaldes **ankyloserende spondylitis**,
- moderat eller svær **plaque psoriasis**.

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

Benepali anvendes oftest i kombination med methotrexat til behandling af reumatoid arthritis (**leddegigt**). Det kan dog også anvendes alene, hvis behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig for dig. Hvad enten Benepali 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 Benepali forbedre evnen til at udføre normale daglige aktiviteter.

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

Benepali 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 derover.
 - Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år, der vejer 62,5 kg eller derover.
- Til enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, der vejer 62,5 kg eller derover, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær plaque psoriasis hos patienter fra 6 år, der vejer 62,5 kg eller derover, 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 bruge Benepali

Brug ikke Benepali

- hvis du eller dit barn er **allergisk over for etanercept** eller et af de øvrige **indholdsstoffer i dette lægemiddel** (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 Benepali, 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 Benepali.

- **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 Benepali, 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 Benepali.
- **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 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 er holdt op med at bruge Benepali.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med Benepali. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med Benepali påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af din helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af

disse prøver skal noteres på dit '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, vægtab, 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 Benepali. Behandling med Benepali kan medføre genopblussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge Benepali.
- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med Benepali, 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 Benepali 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 Benepali er hensigtsmæssig.
- **Hjertesvigt (kongestiv hjerteinsufficiens):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af hjertesvigt, da Benepali 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 Benepali, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft. Nogle børn og unge, som har fået etanercept eller andre lægemidler, der virker på samme måde som etanercept, har udviklet kræft, inkl. sjældne former for kræft, som nogle gange har haft døden til følge. Nogle patienter i behandling med Benepali 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 Benepali. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Alkoholmisbrug:** Benepali må ikke bruges til behandling af leverbetændelse (hepatitis) i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** Benepali frarådes 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 får Benepali.
- **Vaccinationer:** Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får Benepali. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vaccine.

Børn og unge

Benepali 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 Benepali. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får Benepali. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vacciner.

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

Brug af anden medicin sammen med Benepali

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin).

Du eller barnet må **ikke bruge** Benepali samtidigt med andre lægemidler, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Kvinder i den fødedygtige alder skal rådes til at anvende sikker prævention for at undgå at blive gravid under behandlingen med Benepali og i tre uger efter afslutning af behandlingen.

Benepali bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt.

Hvis du har taget Benepali under graviditet, kan dit spädbarn 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 Benepali. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner om din brug af Benepali under graviditet og amning, før dit barn får en hvilken som helst vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der findes ingen oplysninger, om brugen af Benepali påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Benepali indeholder natrium

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

3. Sådan skal du bruge Benepali

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

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

Anvendelse til voksne patienter (18 år eller derover)

Kronisk leddegigt (reumatoid arthritis), psoriasisgigt (psoriasisarthritis) og rygsøjlegigt (aksial spondylarthritis), herunder en form for rygsøjlegigt, som kaldes ankyloserende spondylit

Den sædvanlige dosis er 50 mg en gang om ugen givet som en injektion under huden.

Lægen kan dog beslutte en anden hyppighed for injicering af Benepali.

Plaque psoriasis:

Den sædvanlige dosis er 50 mg en gang om ugen.

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

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

Anvendelse til børn og unge

Dosen og doseringshyppigheden 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. På diatiske patienter, der vejer 62,5 kg eller derover, kan få indgivet en dosis på 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen ved anvendelse af en fyldt injektionssprøjte eller pen med fast dosis.

Der findes andre etanercept-produkter med passende doseringsformer til børn.

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

Til psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, der vejer 62,5 kg eller derover, er den sædvanlige dosis 50 mg, der indgives en gang om ugen. Hvis Benepali 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.

Metode og administration

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

Detaljeret vejledning om injektion af Benepali findes i punkt 7 "Brugsanvisning". Bland ikke Benepali-opløsningen med andre lægemidler.

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

Hvis du har brugt for meget Benepali

Hvis du har brugt for meget Benepali (enten ved at injicere for meget en enkelt gang eller ved at anvende det for ofte), **bør du straks tale med lægen eller apotekspersonalet.** Medbring altid medicinæsk, også selv om den er tom.

Hvis du har glemt at bruge Benepali

Hvis du har glemt en dosis, 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 bruge Benepali

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stoppes.

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 Benepali. **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 Benepali, og du skal derfor søge øjeblikkelig lægehjælp.

Alvorlige bivirkninger

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

- Tegn på **alvorlig infektion** (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner og blodinfektion), som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, slaphed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på hud eller led.
- Tegn på **blodsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller blegthed.
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelsesløshed eller snurren, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller et ben.
- Tegn på **hjertheinsufficiens** eller **forværring af hjertheinsufficiens**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af anklerne, en følelse af oppustethed i halsen eller maven, stakåndethed eller hosten om natten, blålig farvning 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 i kroppen), som f.eks. smerter, kløe, svaghed og unormal vejrtrekning, 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 noget af ovenstående forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller kontakte skadestuen på det nærmeste hospital.

Andre bivirkninger

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

- **Meget almindelig** (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer)
Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronkitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner), reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen), (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling); nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som har været brugt for nylig og hovedpine
- **Almindelig** (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer)
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).
- **Ikke almindelig** (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer)
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjertheinsufficiens (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),

næ ldefeber (hæ vede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis (nyopstået eller forværreret), inflammation (betændelsesagtig tilstand) i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede levertal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede levertal for leverfunktion i blodprøver almindelig), mavekrampe eller mavesmerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer).

- **Sjældnen** (forekommer 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 blodlegemer, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmarven), tuberkulose, nyopstået hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, 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 i lungerne 'ikke almindelig'), lichenoid reaktioner (kløende, rødt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), opportunistiske infektioner (som indbefatter tuberkulose og andre infektioner, der forekommer, når modstand mod sygdom er reduceret), erythema multiforme (inflammatorisk hududslæt), kutan vasculitis (inflammation i blodkar i huden), nerveskader, herunder Guillain-Barré-syndrom (en alvorlig tilstand, der kan påvirke åndedrættet og beskadige kropsorganer), beskadigelse af de bittesmå filtre inde i dine nyrer, hvilket fører til dårlig nyrefunktion (glomerulonefritis).
- **Meget sjældnen** (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 personer)
Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodlegemer, toksisk epidermal nekrolyse (en livstruende hudlidelse).
- **Bivirkninger**, hvor hyppigheden ikke er kendt
En form for hudkræft (Merkelcellekarcinom), Kaposi sarkom (en sjældnen 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), listeria (en bakterieinfektion).

Bivirkninger hos børn og unge

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og 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 den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

Benepali kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer op til højst 30 °C i en enkelt periode på op til 31 dage, hvorefter det ikke må nedkøles igen. Benepali skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 31 dage, efter at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor Benepali tages ud af køleskabet, og den dato, hvor Benepali skal kasseres (højst 31 dage, efter at det er taget ud af køleskabet).

Kontrollér opløsningen i sprøjten. Opløsningen skal være klar til svagt opaliserende, farveløs eller svagt gul og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for Benepali. Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at opløsningen er misfarvet eller uklar eller indeholder andre partikler end de, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over opløsningens udseende, skal du kontakte dit apotek for assistance.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Benepali indeholder:

- Aktivt stof: etanercept. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg etanercept.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumhydrogenphosphatseptahydrat og vand til injektionsvæske (se punkt 2 "Benepali indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Benepali leveres som en fyldt injektionssprøjte, der indeholder en klar til svagt opaliserende, farveløs eller svagt gul injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).

Benepali er tilgængelig i en pakke indeholdende 4 fyldte injektionssprøjter og en multipakning med 3 æsker med 4 fyldte injektionssprøjter i hver æske. Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

Fremstiller

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft

Holland

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

Hrvatska

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 407

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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

7. Brugsanvisning

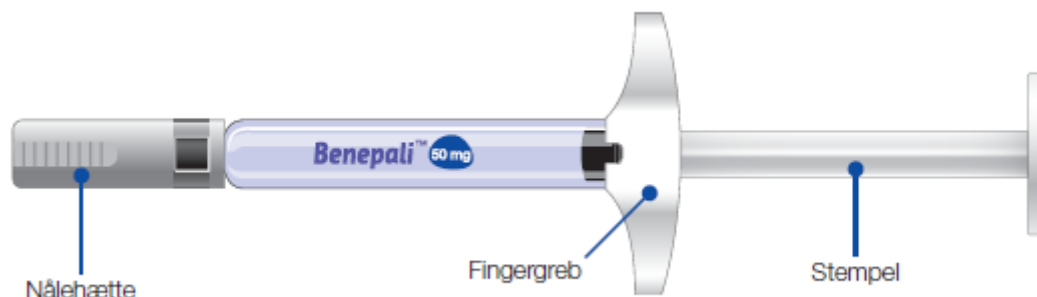
Læs brugsanvisningen, inden du begynder at bruge Benepali, og hver gang du får fornyet din recept. Der kan være nye oplysninger.

- Du må **ikke** selv injicere, medmindre din læge eller sygeplejerske har oplært dig i selvinjektion.

En fyldt injektionssprøjte til engangsbrug indeholder én 50 mg dosis Benepali.

Find et veloplyst, rent område, og læg alle de ting, du får brug for, frem:

- **En ny fyldt injektionssprøjte med Benepali**



- Du må ikke ryste den fyldte injektionssprøjte.

Ting, som ikke medfølger i æsken:

- **1 spritserviet, gazekompres og plaster**



- **En kanyleboks**



A. Inden du starter

1. Kontrollér den fyldte injektionssprøjte:

Kontrollér udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte.

- Du må **ikke** bruge den fyldte injektionssprøjte, hvis udløbsdatoen er overskredet.
- Du må **ikke** bruge den fyldte injektionssprøjte, hvis den har været tabt på en hård flade. Indvendige dele i den fyldte injektionssprøjte kan være gået i stykker.
- Du må **ikke** bruge den fyldte injektionssprøjte, hvis kanylehætten mangler eller ikke sidder ordentligt fast.

2. Kontrollér opløsningen:

Se på lægemidlet i den fyldte injektionssprøjte.

Lægemidlet skal være klart til svagt opaliserende, farveløst eller svagt gul og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler.

- Du må **ikke** bruge opløsningen, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor.

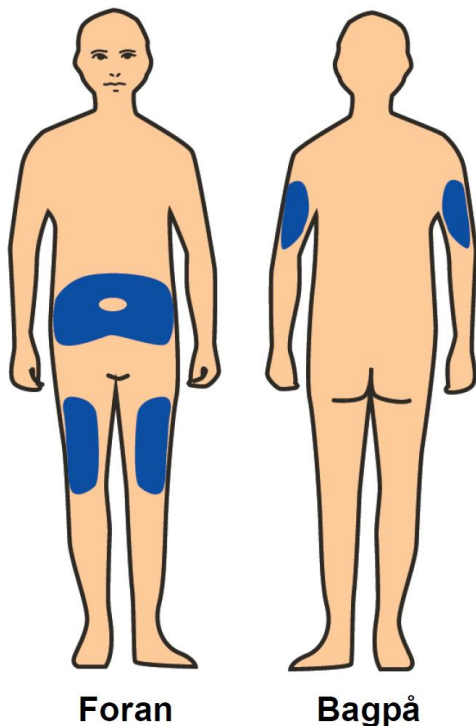
3. Lad læ gemidlet opnå stuetemperatur:

Tag én fyldt injektionssprøjte ud af køleskabet, og lad den ligge ved stuetemperatur i mindst 30 minutter, inden du injicerer.

Dette er vigtigt, da det gør læ gemidlet nemmere og mere komfortabel at injicere.

- Du må **ikke** fjerne kanylehætten, inden du er klar til at injicere.
- Du må **ikke** bruge varmekilder, som f.eks. en mikrobølgeovn eller varmt vand til at opvarme Benepali.

4. Vælg det sted, hvor du vil injicere:



Den fyldte injektionssprøjte med Benepali er til indsprøjtning under huden. Læ gemidlet skal injiceres i låret, maven eller på undersiden af overarmen (se billedet til venstre).

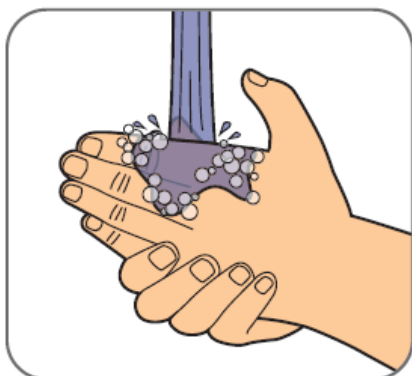
Vælg et nyt sted til injektion hver gang.

Hvis du injicerer i maven, skal du vælge et sted, som ligger mindst 5 cm fra navlen.

- Du må **ikke** injicere på steder, som er røde, hårde, har blå mærker eller er ømme.
- Du må **ikke** injicere i ar eller strækmærker.
- Hvis du har psoriasis, må du ikke injicere på hævede, tykke, røde eller skællende hudområder eller på områder med læsioner.

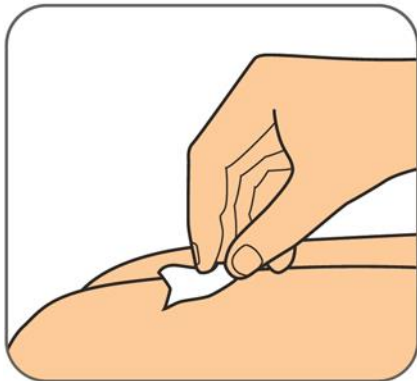
B. Injektionstrin

Trin 1:



Vask hænderne med sæbe og vand.

Trin 2:

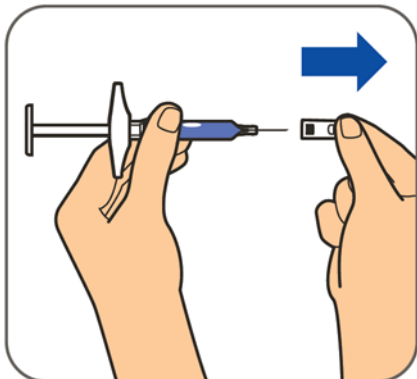


Tør huden på injektionsstedet af med en spritserviet.

Se "Vælg det sted, hvor du vil injicere" for vejledning i valg af injektionssted.

- Du må **ikke** røre stedet igen, inden du injicerer.

Trin 3:

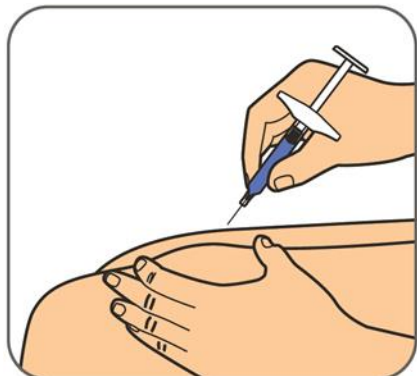


Træk kanylehætten lige af, og bortskaf den i kanyleboksen.

Se "Vælg det sted, hvor du vil injicere" for vejledning i valg af injektionssted.

- Du må **ikke** dreje eller bøje kanylehætten, når den tages af, da dette kan beskadige kanylen.
- Du må **ikke** røre ved stemplet, når kanylehætten tages af.
- **Kanylehætten må ikke sættes på igen.**

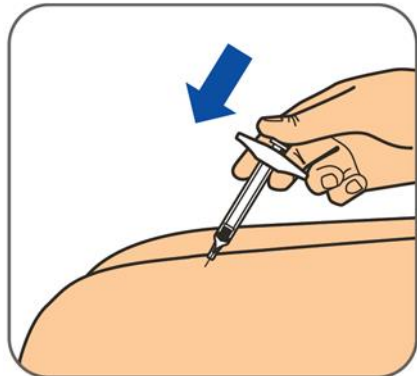
Trin 4:



Klem forsigtigt en hudfold sammen på det rengjorte injektionssted. Hold den fyldte injektionssprøjte i en vinkel på 45 grader i forhold til den løftede hudfold. Indfør kanylen helt i huden med en hurtig bevægelse, lidt ligesom at kaste med pil.

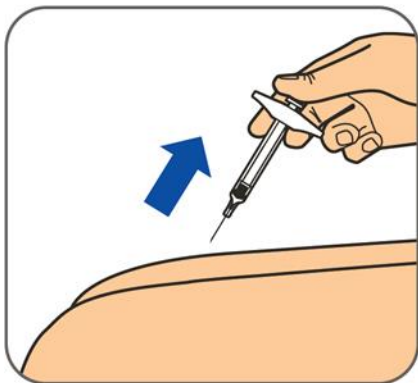
Du kan slippe hudfolden, som du klemmer sammen, når kanylen er indført helt.

Trin 5:



Skub langsomt stemplet i bund for at injicere hele Benepali-opløsningen.

Trin 6:



Når injektionssprøjten er tom, tager du kanylen ud af huden i samme vinkel, som den blev indført.

- Sæt **aldrig** hæften på kanylen igen. Du kunne komme til at stikke dig selv.

Bortskaffelse:



Bortskaf hele injektionssprøjten i en godkendt kanyleboks.

Sundhedspersonalet kan give dig anvisninger i korrekt bortskaffelse af kanylebokse. Kanyleboksene kan købes på dit lokale apotek.

- **Du må ikke** bortskaffe kanylebokse som almindeligt husholdningsaffald.
- **Må ikke** genbruges.
- **Du må ikke** genbruge fyldte injektionssprøjter med Benepali.
- **Opbevar altid kanyleboksen utilgængeligt for børn.**

C. Pleje af injektionssted

Hvis injektionsstedet bløder, trykker du et stykke gazebind ned på injektionsstedet.

- **Du må ikke** gnide på injektionsstedet.

Sæt om nødvendigt et plaster på injektionsstedet.

Indlæ gsseddel: Information til brugeren

Benepali 50 mg injektionsvæ ske, opløsning i fyldt pen etanercept

Læs denne indlæ gsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette læ gemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlæ gssedlen. Du kan få brug for at læ se den igen.
- Din læ ge vil give dig et 'Patientkort', som indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal væ re opmæ rksom på, før og under behandlingen med Benepali.
- Spørg læ gen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Læ gen har ordineret dette læ gemiddel til dig eller dit barn personligt. Lad derfor væ re med at give medicinen til andre. Det kan væ re skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du eller barnet har.
- Kontakt læ gen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er næ vnt i denne indlæ gsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlæ gssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Benepali
3. Sådan skal du bruge Benepali
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsanvisning (se næ ste side)

1. Virkning og anvendelse

Benepali indeholder det aktive stof etanercept.

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

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

- moderat til svæ r **leddegigt** (reumatoid artrit),
- **psoriasisgigt** (psoriasisartrit),
- svæ r **rygsøjlegigt** (aksial spondylartrit), herunder en type rygsøjlegigt, som kaldes **ankyloserende spondylitis**,
- moderat eller svæ r **plaque psoriasis**.

Benepali bruges sæ dvanligvis, når andre gæ ngse behandlinger har væ ret utilstræ kkelige eller ikke er egnede til dig.

Benepali anvendes oftest i kombination med methotrexat til behandling af reumatoid artrit (**leddegigt**). Det kan dog også anvendes alene, hvis behandling med methotrexat er uhensigtsmæ ssig for dig. Hvad enten Benepali anvendes alene eller i kombination med methotrexat, kan hastigheden, hvormed leddene beskadiges på grund af reumatoid artrit nedsæ ttes, og dermed forbedres din evne til at udføre daglige aktiviteter.

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

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

Benepali 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 derover.
 - Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år, der vejer 62,5 kg eller derover.
- Til enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, der vejer 62,5 kg eller derover, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær plaque psoriasis hos patienter fra 6 år, der vejer 62,5 kg eller derover, 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 bruge Benepali

Brug ikke Benepali

- hvis du eller dit barn er **allergisk over for etanercept** eller et af de øvrige **indholdsstoffer i dette lægemiddel** (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 Benepali, 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 Benepali.

- **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 Benepali, 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 Benepali.
- **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 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 er holdt op med at bruge Benepali.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med Benepali. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med Benepali påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af din helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af

disse prøver skal noteres på dit '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, vægtab, 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 Benepali. Behandling med Benepali kan medføre genopblussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge Benepali.
- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med Benepali, 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 Benepali 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 Benepali er hensigtsmæssig.
- **Hjertesvigt (kongestiv hjerterinsufficiens):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af hjertesvigt, da Benepali 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 Benepali, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft. Nogle børn og unge, som har fået etanercept eller andre lægemidler, der virker på samme måde som etanercept, har udviklet kræft, inkl. sjældne former for kræft, som nogle gange har haft døden til følge. Nogle patienter i behandling med Benepali, 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 Benepali. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Alkoholmisbrug:** Benepali må ikke bruges til behandling af leverbetændelse (hepatitis) i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** Benepali frarådes 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 får Benepali.
- **Vaccinationer:** Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får Benepali. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vaccine.

Børn og unge

Benepali er ikke indiceret til børn, der vejer under 62,5 kg.

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

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

Brug af anden medicin sammen med Benepali

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin).

Du eller barnet må **ikke bruge** Benepali samtidigt med andre lægemidler, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Kvinder i den fødedygtige alder skal rådes til at anvende sikker prævention for at undgå at blive gravid under behandlingen med Benepali og i tre uger efter afslutning af behandlingen.

Benepali bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt.

Hvis du har taget Benepali under graviditet, kan dit spädbarn 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 Benepali. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner om din brug af Benepali under graviditet og amning, før dit barn får en hvilken som helst vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der findes ingen oplysninger, om brugen af Benepali påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Benepali indeholder natrium

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

3. Sådan skal du bruge Benepali

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

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

Anvendelse til voksne patienter (18 år eller derover)

Kronisk leddegigt (reumatoid arthritis), psoriasisgigt (psoriasisarthritis) og rygsøjlegigt (aksial spondylarthritis), herunder en form for rygsøjlegigt, som kaldes ankyloserende spondylit
Den sædvanlige dosis er 50 mg en gang om ugen, givet som en injektion under huden.
Lægen kan dog beslutte en anden hyppighed for injicering af Benepali.

Plaque psoriasis:

Den sædvanlige dosis er 50 mg en gang om ugen.

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

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

Anvendelse til børn og unge

Dosen og doseringshyppigheden 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. På diatiske patienter, der vejer 62,5 kg eller derover, kan få indgivet en dosis på 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen ved anvendelse af en fyldt injektionssprøjte eller pen med fast dosis.

Der findes andre etanercept-produkter med passende doseringsformer til børn.

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

Til psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, der vejer 62,5 kg eller derover, er den sædvanlige dosis 25 mg, der indgives to gange om ugen, eller 50 mg, der indgives en gang om ugen. Hvis Benepali 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.

Metode og administration

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

Detaljeret vejledning om injektion af Benepali findes i punkt 7 "Brugsanvisning". Bland ikke Benepali-opløsningen med andre lægemidler.

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

Hvis du har brugt for meget Benepali

Hvis du har brugt for meget Benepali (enten ved at injicere for meget en enkelt gang eller ved at anvende det for ofte), **bør du straks tale med lægen eller apotekspersonalet.** Medbring altid medicinasken, også selv om den er tom.

Hvis du har glemt at bruge Benepali

Hvis du har glemt en dosis, 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 bruge Benepali

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stoppes.

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 Benepali. **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 Benepali, 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** (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner og blodinfektion), som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, slaphed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på hud eller led.
- Tegn på **blodsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller blegthed.
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelsesløshed eller snurren, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller et ben.
- Tegn på **hjertheinsufficiens** eller **forværring af hjertheinsufficiens**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af anklerne, en følelse af oppustethed i halsen eller maven, stakåndethed eller hosten om natten, blålig farvning 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 i kroppen), 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 noget af ovenstående forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller kontakte skadestuen på det nærmeste hospital.

Andre bivirkninger

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

- **Meget almindelig** (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer)
Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronkitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner), reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen), (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling); nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som har været brugt for nylig) og hovedpine.
- **Almindelig** (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer)
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).
- **Ikke almindelig** (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer)
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjertheinsufficiens (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 forværreret), inflammation (betændelsesagtig tilstand) i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede levertal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede levertal for leverfunktion i blodprøver almindelig), mavekrampe eller mavesmerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer).

- **Sjældnen** (forekommer 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 blodlegemer, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmarven), tuberkulose, nyopstået hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, 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 i lungerne 'ikke almindelig'), lichenoid reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), opportunistiske infektioner (som indbefatter tuberkulose og andre infektioner, der forekommer, når modstand mod sygdom er reduceret), erythema multiforme (inflammatorisk hududslæt), kutan vasculitis (inflammation i blodkar i huden), nerveskader, herunder Guillain-Barré-syndrom (en alvorlig tilstand, der kan påvirke åndedrættet og beskadige kropsorganer), beskadigelse af de bittesmå filtre inde i dine nyrer, hvilket fører til dårlig nyrefunktion (glomerulonefritis).
- **Meget sjældnen** (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 personer)
Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodlegemer, toksisk epidermal nekrolyse (en livstruende hudlidelse).
- **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), listeria (en bakterieinfektion).

Bivirkninger hos børn og unge

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og 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 den fyldte pen er taget ud af køleskabet, **skal du vente ca. 30 minutter på, at Benepali-opløsningen i pennen opnår stuetemperatur**. Må ikke opvarmes på nogen anden måde. Herefter anbefales umiddelbar brug.

Benepali kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer op til højst 30 °C i en enkelt periode på op til 31 dage, hvorefter det ikke må nedkøles igen. Benepali skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 31 dage, efter at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor Benepali tages ud af køleskabet, og den dato, hvor Benepali skal kasseres (højst 31 dage, efter at det er taget ud af køleskabet).

Kontrollér opløsningen i pennen ved at se gennem det gennemsigtige inspektionsvindue. Opløsningen skal være klar til svagt opaliserende, farveløs eller svagt gul og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for Benepali. Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at opløsningen er misfarvet eller uklar eller indeholder andre partikler end de, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over opløsningens udseende, skal du kontakte dit apotek for assistance.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Benepali indeholder:

- Aktivt stof: etanercept. Hver fyldt pen indeholder 50 mg etanercept.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, natriumchlorid, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumhydrogenphosphat heptahydrat og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Benepali indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Benepali leveres som en opløsning i en fyldt pen (injektionsvæske, opløsning). Pennen indeholder en klar til svagt opaliserende, farveløs eller svagt gul injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).

Benepali er tilgængelig i en pakke indeholdende 4 fyldte penne og en multipakning med 3 æsker med 4 fyldte penne i hver æske. Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

Fremstiller

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 407

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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

7. Brugsanvisning

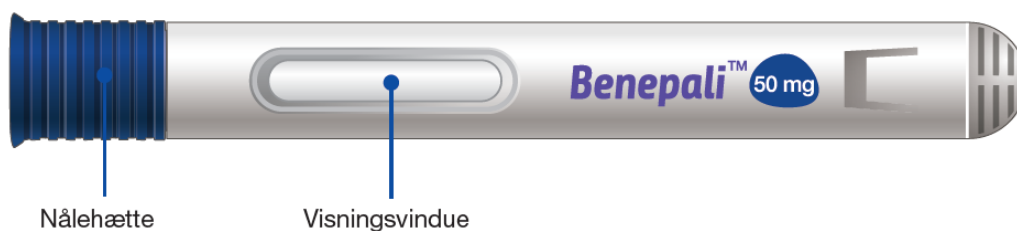
Læs brugsanvisningen, inden du begynder at bruge Benepali, og hver gang du får fornyet din recept. Der kan være nye oplysninger.

- Du må **ikke** selv injicere, medmindre din læge eller sygeplejerske har oplært dig i selvinjektion.

En fyldt pen til engangsbrug indeholder én 50 mg dosis Benepali.

Find et veloplyst, rent område, og læg alle de ting, du får brug for, frem:

- En ny fyldt pen med Benepali



- Du **må** ikke ryste den fyldte pen.

Ting, som ikke medfølger i æsken:

- 1 spritserviet, gazekompres og plaster



- En kanyleboks



A. Inden du starter

1. Kontrollér den fyldte pen:

Kontrollér udløbsdatoen på etiketten på den fyldte pen.

- Du må **ikke** bruge den fyldte pen, hvis udløbsdatoen er overskredet.
- Du må **ikke** bruge den fyldte pen, hvis den har været tabt på en hård flade. Indvendige dele i den fyldte pen kan være gået i stykker.
- Du må **ikke** bruge den fyldte pen, hvis kanylehætten mangler eller ikke sidder ordentligt fast.

2. Kontrollér opløsningen:

Se på lægemidlet i den fyldte pen.

Lægemidlet skal være klart til svagt opaliserende, farveløst eller svagt gult og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler.

- Du må **ikke** bruge opløsningen, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor.

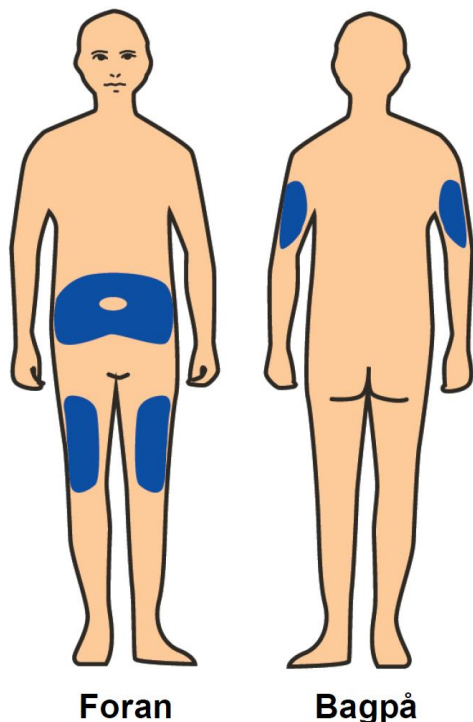
3. Lad lægemidlet opnå stuetemperatur:

Tag én fyldt pen ud af æsken, som opbevares i køleskabet, og lad den ligge ved stuetemperatur i mindst 30 minutter, inden du injicerer.

Dette er vigtigt, da det gør lægemidlet nemmere og mere komfortabelt at injicere.

- Du må **ikke** fjerne kanylehætten, inden du er klar til at injicere.
- Du må **ikke** bruge varmekilder, som f.eks. en mikrobølgeovn eller varmt vand til at opvarme Benepali.

4. Vælg det sted, hvor du vil injicere:



Den fyldte pen med Benepali er til indsprøjtning under huden. Lægemidlet skal injiceres i låret, maven eller på undersiden af overarmen (se billedet til venstre).

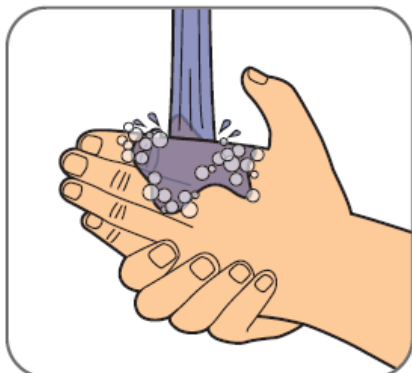
Vælg et nyt sted til injektion hver gang.

Hvis du injicerer i maven, skal du vælge et sted, som ligger mindst 5 cm fra navlen.

- Du må **ikke** injicere på steder, som er røde, hårde, har blå mærker eller er ømme.
- Du må **ikke** injicere i ar eller strækmærker.
- Hvis du har psoriasis, må du **ikke** injicere på hævede, tykke, røde eller skælende hudområder eller på områder med læsioner.

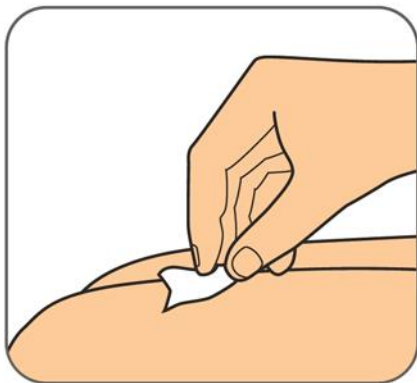
B. Injektionstrin

Trin 1:



Vask hænderne med sæbe og vand.

Trin 2:

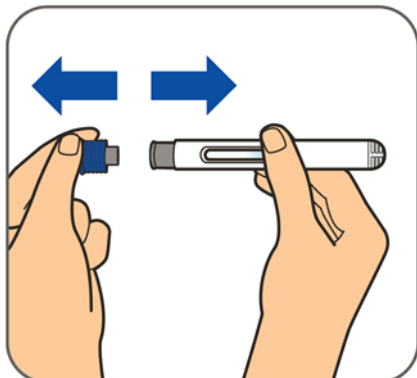


Tør huden på injektionsstedet af med en spritserviet.

Se ”Vælg det sted, hvor du vil injicere” for vejledning i valg af injektionssted.

- Du må **ikke** røre stedet igen, inden du injicerer.

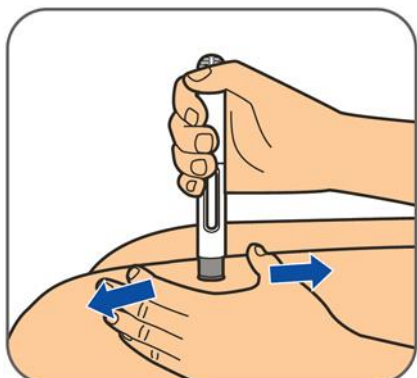
Trin 3:



Træk kanylehætten lige af, og bortskaf den i en skraldespand eller i kanyleboksen.

- Du må **ikke** dreje eller bøje kanylehætten, når du tager den af, da det kan beskadige kanylen. Kanylehætten må ikke sættes på igen.
- **Sæt aldrig hætten på kanylen igen.**

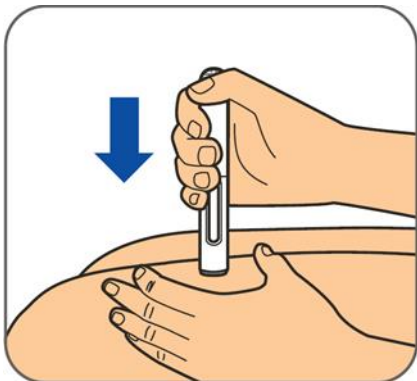
Trin 4:



Stræk forsigtigt huden ud på det rengjorte injektionssted. Anbring den fyldte pen i en vinkel på ca. 90 grader i forhold til huden.

- Du må **ikke** klemme en hudfold sammen.
- Du danner en hård flade ved at strække huden ud.

Trin 5:



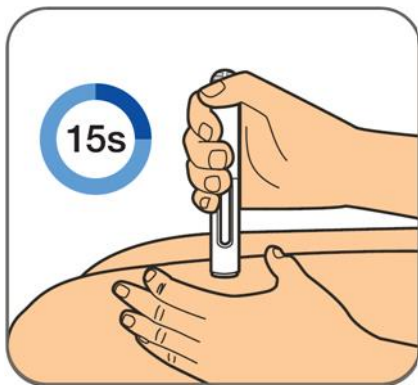
Tryk den fyldte pen ind i huden på injektionsstedet for at starte injektionen.

Pennen klikker, når injektionen begynder.

Hold den fyldte pen nede på injektionsstedet.

Pennen klikker igen.

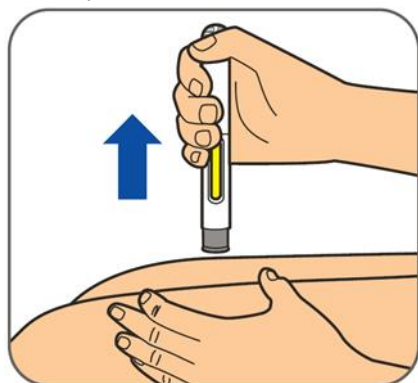
Trin 6:



Når du hører det andet klik, tæller du langsomt til 15, så du er sikker på, at injektionen er færdig.

- Du må **ikke** lade trykket på injektionsstedet, inden injektionen er færdig.
- Du må **ikke** flytte den fyldte pen under injektionen.

Trin 7:



Fjern den tomme pen fra huden.

Kanylen hæfter på kanylen fuldstændigt.

Kontrollér det gule stempel i vinduet, for at bekræfte, at hele dosen er givet.

Bortskaffelse:



Bortskaf den tomme pen i en godkendt kanyleboks.

Sundhedspersonalet kan give dig anvisninger i korrekt bortskaffelse af kanylebokse. Kanyleboksene kan købes på dit lokale apotek.

- Du må **ikke** bortskaffe kanylebokse som almindeligt husholdningsaffald.
- Må **ikke** genbruges.
- **Opbevar altid kanyleboksen utilgængeligt for børn.**

C. Pleje af injektionsstedet

Hvis injektionsstedet bløder, trykker du et stykke gazebind ned på injektionsstedet.

- Du må **ikke** gnide på injektionsstedet.

Sæt om nødvendigt et plaster på injektionsstedet.