

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Benepali 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Oppløsningen er klar til lett blakket, fargeløs eller svakt gul, og er formulert ved pH $6,2 \pm 0,3$. Løsningens osmolalitet er på 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner(er)

Revmatoid artritt

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

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

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

Benepali gitt alene eller i kombinasjon med metotreksat er vist å redusere progresjonshastighet av leddskade målt ved røntgen og bedrer fysisk funksjon.

Juvenil idiopatisk artritt

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

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

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

Psoriasisartritt

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

Aksial spondylartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

Behandling av voksne med alvorlig aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) som har hatt utilstrekkelig respons på konvensjonell terapi.

Ikke-radiografisk aksial spondylartritt

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

Plakkpsoriasis

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

Pediatrik plakkpsoriasis

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Benepali er tilgjengelig i styrkene 25 og 50 mg.

Dosering

Revmatoid artritt

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

Psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og ikke-radiografisk aksial spondylartritt

Anbefalt dose er 25 mg etanercept administrert to ganger per uke, eller 50 mg administrert én gang per uke.

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

Plakkpsoriasis

Anbefalt dose er 25 mg etanercept administrert to ganger per uke eller 50 mg administrert én gang per uke. Alternativt kan 50 mg gis to ganger per uke i opptil 12 uker, om nødvendig etterfulgt av en dose på 25 mg to ganger per uke eller en dose på 50 mg én gang per uke. Behandling med Benepali bør

fortsette til remisjon oppnås, i opptil 24 uker. Kontinuerlig behandling utover 24 uker kan være nødvendig hos enkelte voksne pasienter (se pkt. 5.1). Behandlingen bør seponeres hos pasienter som ikke responderer etter 12 uker. Dersom gjentatt behandling med Benepali er indisert, bør ovennevnte retningslinjer med hensyn til behandlingsvarighet følges. Dosen bør være 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig. Dosering og administrasjonsmåte er den samme som for voksne 18-64 år.

Pediatrisk populasjon

Benepali er kun tilgjengelig som 25 mg ferdigfylt sprøyte, 50 mg ferdigfylt sprøyte og 50 mg ferdigfylt penn.

Derfor er det ikke mulig å administrere Benepali til pediatriske pasienter som krever mindre enn en komplett 25 mg eller 50 mg dose. Pediatriske pasienter som behøver en annen dose enn en komplett 25 mg eller 50 mg dose, bør ikke få Benepali. Hvis det behøves en annen dose, bør man bruke andre etanercept-legemidler som tilbyr slike doser.

For pediatriske pasienter er dosen av etanercept basert på kroppsvekt. Pasienter som veier under 62,5 kg skal gis en nøyaktig dose på basis av mg/kg ved bruk av pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning eller pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (se nedenfor for dosering for spesifikke indikasjoner). Pasienter som veier 62,5 kg eller mer, kan gis dosen ved bruk av en ferdigfylt sprøyte eller penn med fast dose.

Sikkerhet og effekt av etanercept hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data

Juvenil idiopatisk artritt (JIA)

Anbefalt dose er 0,4 mg/kg (opptil maksimum 25 mg per dose), gitt to ganger per uke som en subkutan injeksjon med et 3-4 dagers intervall mellom dosene, eller 0,8 mg/kg (opp til maksimum 50 mg per dose) gitt én gang per uke. Seponering av behandlingen bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 4 måneder.

Et hetteglass med styrke på 10 mg kan være bedre egnet for administrering til barn under 25 kg som har JIA.

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

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

Pediatrisk plakkpsoriasis (6 år og eldre)

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

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

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

Administrasjonsmåte

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

Instruksjoner for administrering er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, pkt. 7, «Bruksanvisning».

Detaljerte instruksjoner om utilsiktet avvik i dose eller doseringsintervall, inkludert glemt dose, finnes i pkt. 3 i pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Sepsis eller risiko for utvikling av sepsis.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

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

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

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

Tuberkulose

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

Før oppstart av behandling med Benepali, skal alle pasienter utredes for både aktiv og inaktiv («latent») tuberkulose. Denne utredningen skal inkludere en detaljert anamnese med tidligere tuberkulose eller mulig tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller nåværende immunsuppressiv behandling. Passende screeningtester, for eksempel tuberkulin hudtest og røntgenbilde av brystet, bør utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan være gjeldende). Det er anbefalt at det noteres i pasientkortet at disse testene er utført. Leger gjøres oppmerksom på risikoen

for falske negative resultater av tuberkulin hudtest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunosupprimert.

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

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

Reaktivering av hepatitt B

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

Forverring av hepatitt C

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

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrasjon av etanercept og anakinra har vært assosiert med økt risiko for alvorlige infeksjoner og nøytropeni sammenlignet med bruk av etanercept alene. Denne kombinasjonen har ikke vist økte kliniske fordeler. Av den grunn anbefales ikke bruk av Benepali og anakinra i kombinasjon (se pkt. 4.5 og 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

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

Allergiske reaksjoner

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

Immunosuppresjon

Siden TNF medierer inflammasjon og modulerer cellulære immunresponser, eksisterer muligheten for at TNF-antagonister, inkludert etanercept, påvirker vertens forsvar mot infeksjoner og malignitet. I en studie med 49 voksne revmatoid artritt-pasienter behandlet med etanercept, var det ingen bevis på

depresjon av forsinket hypersensitivitet, depresjon av immunglobulinnivåer eller endring i telling av effektorcellepopulasjoner.

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

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

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Solide og hematopoetiske maligniteter (med unntak av hudkreft)

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

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

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

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

Hudkreft

Melanom og non-melanom hudkreft (NMSC) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med TNF-antagonister, inkludert etanercept. Tilfeller av Merkel-celle-karsinom er svært sjeldent rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med etanercept. Periodiske hudundersøkelser anbefales for alle pasienter, spesielt hos dem som har økt risiko for hudkreft.

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

Vaksinasjoner

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

Dannelse av autoantistoffer

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

Hematologiske reaksjoner

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

Nevrologiske forstyrrelser

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

Kombinasjonsbehandling

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

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

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Basert på farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) er ingen dosejusteringer nødvendige hos pasienter med nyre- eller leverforstyrrelser. Klinisk erfaring med slike pasienter er begrenset.

Kongestiv hjertesvikt

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

Alkoholisk hepatitt

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

Wegeners granulomatose

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

Hypoglykemi hos pasienter som får behandling for diabetes

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Vaksinasjoner

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

Benepali inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 25 mg, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig behandling med anakinra

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

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

Samtidig behandling med abatacept

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

Kombinasjonsbehandling med sulfasalazin

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

Ikke-interaksjoner

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

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

Graviditet

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

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

Amming

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

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Tabulert liste over bivirkninger

Påfølgende liste over bivirkninger er basert på kliniske studier og spontanrapportering etter markedsføring.

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

Organklasse-system	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne < 1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (inkludert øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, cystitt, hudinfeksjon)*		Alvorlige infeksjoner (inkludert pneumoni, cellulitt, bakteriell artritt, sepsis og parasittinfeksjon)*	Tuberkulose, opportunistiske infeksjoner (inkludert invasive sopp-, protozo-, bakterielle, atypiske mykobakterielle, virale infeksjoner og Legionella)*		Reaktivering av hepatitt B, listeria
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Non-melanom hudkreft* (se pkt. 4.4)	Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukemi		Merkel-celle-karzinom (se pkt. 4.4), Kaposi sarkom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, nøytropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hemofagocytisk histiocytose (makrofag aktiverings-syndrom)*
Forstyrrelser i immunsystemet		Allergiske reaksjoner (se Hud- og underhudssykdommer), dannelse av autoantistoffer*	Vaskulitt (inkludert antinøytrofil cytoplasmaantistoff-positiv vaskulitt)	Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaksjoner (inkludert angioødem, bronkospasmer), sarkoidose		Forverring av symptomer på dermatomyositt
Nevrologiske sykdommer	Hodepine,			CNS demyeliniserings tilfeller som minner om multippel sklerose eller lokaliserte demyeliniserings forhold som for eksempel optikusnevritt og transvers myelitt (se pkt. 4.4), perifere demyeliniserings tilfeller inkludert Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motor nevropati (se pkt. 4.4),		

Organklasse-system	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne < 1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
				kramper		
Øyesykdommer			Uveitt, skleritt			
Hjertesykdommer			Forverring av kongestiv hjertesvikt (se pkt. 4.4)	Nytt utbrudd av kongestiv hjertesvikt (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Interstitiell lungesykdom (inkludert pneumonitt og pulmonal fibrose)*		
Gastrointestinale sykdommer			Inflammatorisk tarmsykdom			
Sykdommer i lever og galleveier			Økte nivåer av leverenzymmer*	Autoimmun hepatitt*		
Hud- og underhudssykdommer		Kløe, utslett	Angioødem, psoriasis (inkludert nytt utbrudd eller forverring og pustuløst, hovedsakelig i håndflater og påfotsåler), urtikaria, psoriasislignende utslett	Steven-Johnsons syndrom, kutan vaskulitt (inkludert hypersensitivitets vaskulitt), erythema multiforme, Lichenoide reaksjoner	Toksisk epidermal nekrolyse	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Kutan lupus erythematosus, subakutt kutan lupus erythematosus, lupus-lignende syndrom		
Sykdommer i nyre og urinveier						Glomerulonefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert blødninger, hematom, erytem, kløe, smerte, hevelse)*	Pyreksi				

*se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Etthundre og tjue (129) nye maligniteter av ulike typer, ble observert hos 4114 pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med etanercept i opptil omtrent 6 år i kliniske studier, deriblant 231 pasienter behandlet med etanercept i kombinasjon med metotreksat i den toårige aktiv-kontrollerte studien. Observerte rater og nyforekomster i disse kliniske studiene var som forventet for den studerte

populasjonen. Det ble rapportert om totalt to maligniteter i kliniske studier av omtrent to års varighet, som involverte 240 etanercept-behandlede pasienter med psoriasisartritt. I kliniske studier av mer enn to års varighet hos 351 pasienter med Bekhterevs sykdom, ble det rapportert 6 maligniteter hos etanercept-behandlede pasienter. Det er blitt rapportert 30 maligniteter og 43 tilfeller av non-melanom hudkreft hos en gruppe på 2711 pasienter med plakkpsoriasis som ble behandlet med etanercept i åpne og dobbeltblinde studier i opptil 2,5 år.

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

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

Reaksjoner på injeksjonsstedet

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

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

Alvorlige infeksjoner

Placebokontrollerte studier viste ingen økning i forekomsten av alvorlige infeksjoner (fatale, livstruende, som krevde hospitalisering eller antibiotika gitt intravenøst). Alvorlige infeksjoner oppsto hos 6,3 % av revmatoid artritt-pasientene som ble behandlet med etanercept i opptil 48 måneder. Disse inkluderte abscesser (ulike steder), bakteriemi, bronkitt, bursitt, cellulitt, kolecystitt, diaré, divertikulitt, endokarditt (mistenkt), gastroenteritt, hepatitt B, herpes zoster, leggsår, munninfeksjon, osteomyelitt, otitt, peritonitt, pneumoni, pyelonefritt, sepsis, septisk artritt, sinusitt, hudinfeksjon, hudsår, urinveisinfeksjon, vaskulitt og sårinfeksjon. I den toårige aktiv-kontrollerte studien hvor pasientene ble behandlet med enten etanercept alene, metotreksat alene eller etanercept i kombinasjon med metotreksat, var hyppigheten av alvorlige infeksjoner sammenlignbar mellom behandlingsgruppene. Det kan allikevel ikke utelukkes at kombinasjonen etanercept og metotreksat kan være assosiert med en økt forekomst av infeksjoner.

Det ble ikke funnet noen forskjeller i infeksjonshyppighet blant pasienter med plakkpsoriasis behandlet med etanercept og pasienter som fikk placebo i placebokontrollerte studier med opptil 24 ukers varighet. De alvorlige infeksjonene som etanercept-behandlede pasienter opplevde, inkluderte cellulitt, gastroenteritt, pneumoni, kolecystitt, osteomyelitt, gastritt, appendisitt, *streptokokkfasciitt*, myositt, septisk sjokk, divertikulitt og abscess. I de åpne og dobbeltblindede psoriasisartrittstudiene rapporterte én pasient om en alvorlig infeksjon (pneumoni).

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

Opportunistiske infeksjoner har blitt rapportert i forbindelse med etanercept, inkludert invasive sopp-, parasitt- (inkl. protozo-), virale (inkludert herpes zoster), bakterielle (inkludert *Listeria* og *Legionella*) og atypiske mykobakterielle infeksjoner. I et samlet datasett av kliniske studier, var den samlede

forekomsten av opportunistiske infeksjoner 0,09 % for de 15 402 personene som fikk etanercept. Eksponeringstilpasset hyppighet var 0,06 hendelser per 100 pasientår. Erfaring etter markedsføring viser at omtrent halvparten av alle globale tilfeller av opportunistiske infeksjoner var invasive soppinfeksjoner. De invasive soppinfeksjonene som ble rapportert oftest inkluderte *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Invasive soppinfeksjoner sto for mer enn halvparten av alle dødsfall blant pasientene som utviklet opportunistiske infeksjoner. Flertallet av rapportene med fatalt utfall, var hos pasienter med *Pneumocystis* pneumoni, uspesifiserte systemiske soppinfeksjoner og aspergillose (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

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

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

Pancytopeni og aplastisk anemi

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

Interstitiell lungesykdom

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

Samtidig behandling med anakinra

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

Økte nivåer av leverenzymmer

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

Autoimmun hepatitt

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

etanercept og metotreksat, var frekvensen (insidensandelen) av autoimmun hepatitt på 0,24 % (frekvens mindre vanlig).

Pediatrik populasjon

Bivirkninger hos barn med juvenil idiopatisk artritt

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

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

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

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

Bivirkninger hos barn med plakkpsoriasis

I en 48-ukers studie med 211 barn i alderen 4 til 17 år med pediatrik plakkpsoriasis var de rapporterte bivirkningene lik dem sett i tidligere studier hos voksne med plakkpsoriasis.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere, ATC-kode: L04A B01

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

Tumornekrosefaktor (TNF) er et dominant cytokin i den inflammatoriske prosessen av revmatoid artritt. Forhøyede nivåer av TNF er også funnet i leddvæsken og i psoriasisplakk hos pasienter med psoriasisartritt og i serum og synovialt vev hos pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt). Ved plakkpsoriasis fører infiltrasjon av inflammatoriske celler, inkludert T-celler, til økte TNF-nivåer i psoriasislesjoner sammenlignet med nivåene i ikke-affisert hud. Etanercept er en kompetitiv inhibitor av TNF-binding til sine reseptorer på celleoverflaten, og hemmer dermed den biologiske aktiviteten av TNF. TNF og lymfotoksin (LT) er pro-inflammatoriske cytokiner som bindes til to forskjellige celleoverflatereseptorer; tumornekrosefaktorreseptorene (TNFRs) 55 kilodalton (p55) og 75 kilodalton (p75). Begge TNFR'ene finnes naturlig i membranbundne og løselige former. Løselige TNFR'er er antatt å regulere den biologiske aktiviteten av TNF.

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Dette avsnittet presenterer data fra fire randomiserte, kontrollerte studier hos voksne med revmatoid artritt, en studie hos voksne med psoriasisartritt, en studie hos voksne med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), to studier hos voksne med ikke-radiografisk aksial spondylartritt og fire studier hos voksne med plakkpsoriasis, tre studier med juvenil idiopatisk artritt og en studie hos pedriatiske pasienter med plakkpsoriasis.

Voksne pasienter med revmatoid artritt

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

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

Ca. 15 % av pasientene som fikk etanercept oppnådde en ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre enn 5 % av pasientene i placeboarmen. Hos pasientene som fikk etanercept kom de kliniske responsene generelt 1 til 2 uker etter behandlingsstart og forekom nesten alltid innen 3 måneder. En doserespons ble observert; resultater med 10 mg lå i mellom placebo og 25 mg.

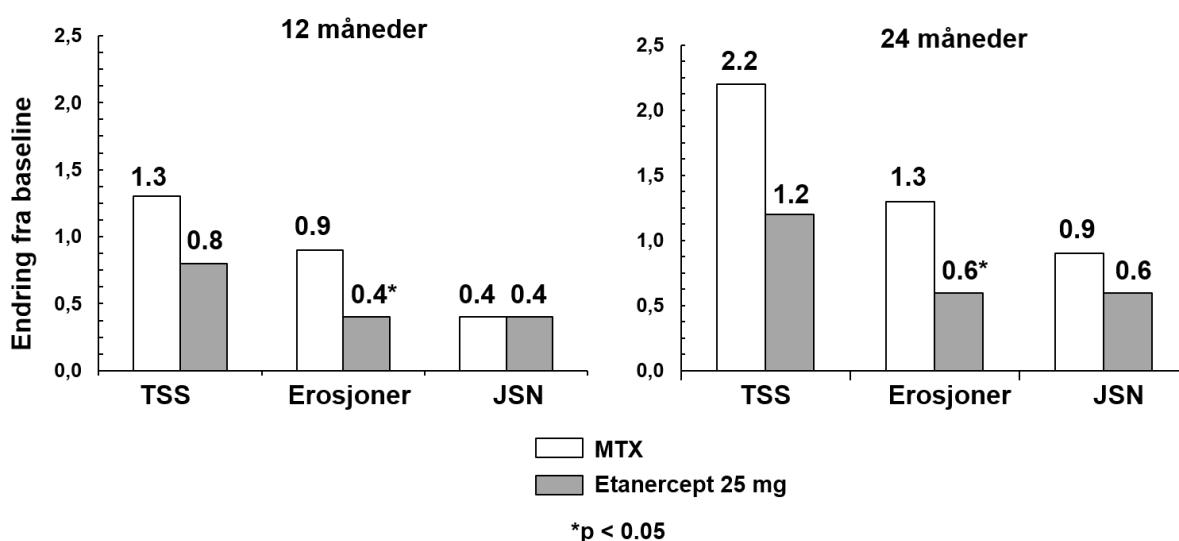
Etanercept var signifikant bedre enn placebo i alle deler av ACR kriteriene så vel som andre parametre på revmatoid artritt sykdomsaktivitet som ikke er inkludert i ACR responskriteriene, slik som morgenstivhet. Et «Health Assessment Questionnaire» (HAQ), som inkluderte handikap, vitalitet, mental helse, generell helsestatus og subområder av artritt-assosiert helsestatus, ble administrert hver 3. måned i løpet av studien. Alle subområder av HAQ ble forbedret hos pasienter behandlet med etanercept sammenlignet med kontroller ved 3 og 6 måneder.

Etter seponering av etanercept, kom symptomer på artritt generelt tilbake innen en måned. Basert på resultater fra åpne studier, resulterte gjenintroduksjon av behandling med etanercept etter seponeringer i opptil 24 måneder i responser av samme størrelsesorden som hos pasienter som fikk etanercept-behandling uten opphold. Fortsatt vedvarende responser er sett i opptil 10 år i åpne forlengelsesbehandlingsstudier når pasienter mottok etanercept uten opphold.

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

I denne studien ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som endring i Total Sharp Score (TSS) og dets bestanddeler, antall erosjoner (erosjonsscore) og minskning av leddspalten Joint Space Narrowing score (JSN). Røntgenbilder av hender og føtter ble vurdert ved baseline og etter henholdsvis 6, 12 og 24 måneder. Dosen på 10 mg etanercept hadde gjennomgående mindre effekt på den strukturelle skade enn dosen på 25 mg. Dosen på 25 mg etanercept var signifikant bedre enn metotreksat hva gjelder erosjonsscore etter både 12 og 24 måneder. Forskjellene mellom metotreksat og etanercept 25 mg var ikke statistisk signifikante med hensyn på TSS og JSN. Resultatene er skissert i figuren nedenfor.

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



I en annen aktiv-kontrollert, dobbeltblind, randomisert studie, ble klinisk effekt, sikkerhet og radiografisk progresjon hos revmatoid artritt-pasienter behandlet med etanercept alene (25 mg to

ganger i uken), metotreksat alene (7,5-20 mg ukentlig, median dose 20 mg) eller en kombinasjon av etanercept og metotreksat initiert samtidig, sammenlignet hos 682 voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt av 6 måneders til 20 års varighet (median 5 år), som hadde mindre tilfredsstillende respons på minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD) annet enn metotreksat.

Pasienter i behandlingsgruppen som mottok etanercept i kombinasjon med metotreksat, hadde signifikant høyere ACR 20-, ACR 50- og ACR 70--respons og forbedringer av DAS- og HAQ--score ved både 24 og 52 uker enn pasienter i begge monoterapibehandlingsgruppene (resultater er vist i tabellen nedenfor). Det ble også observert signifikante fordeler med etanercept i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med etanercept monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder.

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

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

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

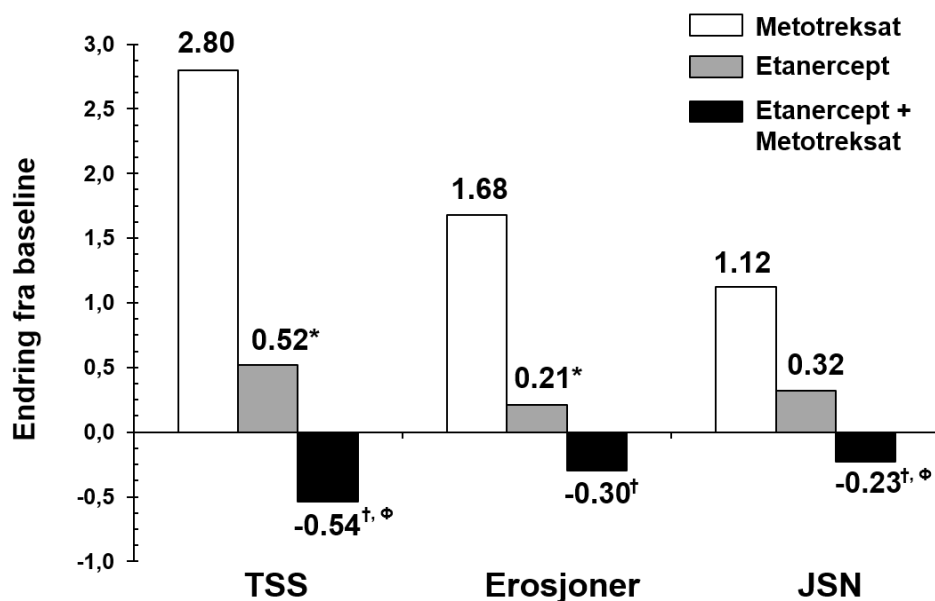
^b Verdier for DAS er gjennomsnitt.

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

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

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

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



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

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

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

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

Voksne pasienter med psoriasisartritt

Effekten av etanercept ble vurdert i en randomisert dobbeltblind, placebokontrollert studie med 205 pasienter med psoriasisartritt. Pasientene var mellom 18 og 70 år og hadde aktiv psoriasisartritt (≥ 3 hovne ledd og ≥ 3 ømme ledd) i minst én av følgende former: (1) distal interfalangeal (DIP) affeksjon; (2) polyartikulær artritt (fravær av revmatoide noduli og tilstedeværelse av psoriasis); (3) arthritis mutilans (polyartritt); (4) asymmetrisk psoriasisartritt; eller (5) spondylittlignende ankylose. Pasienter hadde også plakkpsoriasis med kvalifiserende lesjoner på ≥ 2 cm i diameter.

Pasienter hadde tidligere blitt behandlet med NSAIDs (86 %), DMARDs (80 %) og kortikosteroider (24 %). Pasienter på metotreksatbehandling (stabile i ≥ 2 måneder) kunne fortsette på stabile doser ≤ 25 mg/uke metotreksat. Doser ≥ 25 mg etanercept (basert på dosefinnende studier hos pasienter med revmatoidartritt) eller placebo ble administrert subkutant to ganger i uken i seks måneder. Ved avslutningen av den dobbeltblinde studien kunne pasienter delta i en langvarig, åpen forlengelsesstudie slik at total varighet ble opptil to år.

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

Respons hos pasienter med psoriasisartritt i en placebokontrollert studie

Psoriasisartritt-respons		Prosentandel pasienter	
		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 s.c. to ganger per uke

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

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

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

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

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

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

SE = standard feil

^a $p = 0,0001$

Etanercept-behandling medførte en bedring av fysisk funksjon gjennom den dobbeltblinde perioden og bedringen ble opprettholdt gjennom den langvarige eksponeringen i opptil to år.

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

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

Voksne pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

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

Primært mål på effekt var en ≥ 20 % økning i responskriteriene for minst 3 av 4 «Assessment in Ankylosing Spondylitis» (ASAS 20) (Pasientens totale vurdering, ryggsmarter, BASFI og inflammasjon), og uten forverring i de gjenværende kriterier. ASAS 50 og 70 er vurdert ut fra de samme kriteriene, men med henholdsvis 50 % eller 70 % forbedring.

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

Respons hos pasienter med ankyloserende spondylitt i en placebokontrollert studie

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

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

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

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

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

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

Voksne pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt

Studie 1

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

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

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

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

*Noen pasienter ga ikke fullstendige data for hvert endepunkt

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

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

Den kliniske responsen blant nr-AxSpa-pasienter som fikk etanercept, var et faktum ved første visitt (2 uker) og ble opprettholdt gjennom 2 år med behandling. Forbedringer i helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble også opprettholdt gjennom 2 år med behandling. Dataene fra de 2 årene avdekket

ingen nye funn vedrørende sikkerhet. Ved røntgen av ryggrad ved uke 104 hadde 8 personer progrediert til bilateral grad 2-score i henhold til modifisert 'New York Radiological Grade', noe som indikerer aksial spondyloartropati.

Studie 2

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

209 voksne pasienter med aktiv nr-AxSpa (18 til 49 år) fikk åpen etanercept 50 mg ukentlig i tillegg til stabil bakgrunns-NSAID ved optimal tolerert betennelsesdempende dose i 24 uker i periode 1. Aktiv nr-AxSpa ble definert som pasienter som oppfylte Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) sine kriterier for aksial spondyloartritt (men som ikke oppfylte de modifiserte New York-kriteriene for AS), som hadde positive MR-funn (aktiv betennelse påvist ved MR som tyder sterkt på sakroiliitt assosiert med SpA) og/eller positiv hsCRP (definert som C-reaktivt protein med høy følsomhet [hsCRP] > 3 mg/l), og som hadde aktive symptomer angitt med en ASDAS-CRP høyere enn eller lik 2,1 ved screeningkontrollen. Pasientene måtte også ha hatt en utilstrekkelig respons på eller intoleranse mot to eller flere NSAID. Ved uke 24 oppnådde 119 (57 %) pasienter inaktiv sykdom og gikk inn i periode 2, en 40-ukers seponeringsfase der pasienter seponerte etanercept, men fortsatte med bakgrunns-NSAID. Primært mål på effekt var oppblussing (definert som en ASDAS erytrocyttedimentasjonsrate (ESR) større enn eller lik 2,1) innen 40 uker etter seponering av etanercept. Pasienter som opplevde oppblussing av sykdommen ble behandlet på nytt med etanercept 50 mg ukentlig i 12 uker (periode 3).

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

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

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

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

Voksne pasienter med plakkpsoriasis

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

Effekt av etanercept versus andre systemiske behandlinger hos pasienter med moderat til alvorlig psoriasis (som har respondert på andre systemiske behandlinger), har ikke blitt vurdert i studier som direkte sammenligner etanercept med andre systemiske behandlinger. Sikkerhet og effekt av etanercept ble i stedet vurdert i fire randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. Det primære effektendepunktet i alle fire studiene var andel pasienter i hver behandlingsgruppe som

oppnådde PASI 75 (dvs. minst 75 % forbedring i «Psoriasis Area and Severity Index»-score i forhold til baseline) ved 12 uker.

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

Studie 2 vurderte 652 pasienter med kronisk plakksoriasis ved hjelp av samme inklusjonskriterier som studie 1, men i tillegg med et minimumspsoriasisområde og alvorlighetsgrad (PASI) på 10 ved screening. Etanercept ble administrert i doser på 25 mg én gang per uke, 25 mg to ganger per uke eller 50 mg to ganger per uke i seks påfølgende måneder. I løpet av de første 12 ukene av den dobbeltblinde behandlingsperioden, fikk pasientene placebo eller en av de tre ovennevnte etanercept-dosene. Etter 12 ukers behandling begynte pasientene i placebogruppen behandling med blindet etanercept (25 mg to ganger per uke); pasienter i de aktive behandlingsgruppene fortsatte på den dosen de opprinnelig var randomisert til, fram til uke 24.

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

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

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

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

Svar (%)	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg to ggr/uke		50 mg to ggr/uke			25 mg to ggr/uke	50 mg to ggr/uke		50 mg én ggr/uke	50 mg én ggr/uke
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193		n = 196	n = 196
	uke 12	uke 12	uke 24 ^a	uke 12	uke 24 ^a	uke 12	uke 12	uke 12	uke 12	uke 12	uke 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 nesten klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

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

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

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

Blant pasientene med plakkpsoriasis som fikk etanercept, ble det sett signifikant respons i forhold til placebo ved første besøk (2 uker). Denne ble opprettholdt i de 24 ukene med behandling.

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

I studie 3 opprettholdt hovedandelen av pasientene (77 %) som initialt var randomisert til 50 mg to ganger per uke og fikk etanercept-dosen redusert til 25 mg to ganger per uke ved uke 12, PASI 75-respons ut uke 36. Hos pasienter som fikk 25 mg to ganger per uke gjennom hele studien, fortsatte forbedringen i PASI 75-responsen mellom uke 12 og 36.

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

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

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

Antistoffer mot etanercept

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

Pediatrik populasjon

Pedriatiske pasienter med juvenil idiopatisk artritt

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

I del 1 av studien viste 51 av 69 (74 %) pasienter en klinisk respons og gikk inn i del 2. I del 2 opplevde 6 av de 25 (24 %) pasientene som fortsatte med etanercept et oppluss av sykdom, sammenlignet med 20 av de 26 pasientene (77 %) som fikk placebo ($p = 0,007$). Fra starten av del 2 var median tid til oppluss 116 dager for pasienter som fikk etanercept og 28 dager for pasienter som

fikk placebo. Av de pasienter som viste en klinisk respons ved 90 dager og fortsatte i del 2 av studien, fortsatte noen av dem som forble på etanercept å bli bedre fra måned 3 til og med måned 7, mens de som fikk placebo ikke ble bedre.

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

Langtidssikkerheten ved bruk av etanercept alene (n = 103), etanercept pluss metotreksat (n = 294) eller metotreksat alene (n = 197) ble vurdert i opptil 3 år på bakgrunn av et register over 594 barn i alderen 2 til 18 år med juvenil idiopatisk artritt, hvorav 39 var i alderen 2 til 3 år. Totalt sett ble infeksjoner rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med etanercept enn med metotreksat alene (3,8 mot 2 %), og infeksjonene relatert til bruk av etanercept var alvorligere.

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

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

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

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

Pediatriske pasienter med plakkpsoriasis

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

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

Pediatrik plakkpsoriasis utfall ved 12 uker

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

Forkortelse: sPGA-static Physician Global Assessment

^ap < 0,0001 sammenlignet med placebo

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

Etanercept absorberes sakte fra s.c. injeksjonsstedet, og maksimal plasmakonsentrasjon nås ca. 48 timer etter administrering av en enkeltdose. Absolutt biotilgjengelighet er 76 %. Med to ukentlige doser forventes ca. dobbelt så høye steady-state konsentrasjoner sammenlignet med en enkeltdose. Etter en enkeltdose på 25 mg etanercept gitt subkutant hos friske frivillige, var gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon $1,65 \pm 0,66$ mikrog/ml, og arealet under kurven var $235 \pm 96,6$ mikrog $\times$ t/ml.

Gjennomsnittlige serumkonsentrasjonsprofiler ved steady-state hos pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med 50 mg etanercept én gang per uke (n = 21) og pasienter som ble behandlet med 25 mg etanercept to ganger per uke (n = 16), var $C_{\max}$ på henholdsvis 2,4 mg/l og 2,6 mg/l, $C_{\min}$ på henholdsvis 1,2 mg/l og 1,4 mg/l og partiell AUC på henholdsvis 297 mg $\times$ t/l og 316 mg $\times$ t/l. I en åpen, enkeltdose, crossover-studie med to behandlinger hos friske frivillige ble én enkelt 50 mg/ml injeksjon med etanercept funnet å være bioekvivalent med to samtidige injeksjoner á 25 mg/ml.

I en analyse av populasjonsfarmakokinetikk hos pasienter med Bekhterevs sykdom var etanercept steady-state AUC henholdsvis 466 mikrog $\times$ t/ml og 474 mikrog $\times$ t/ml for 50 mg etanercept én gang per uke (n = 154) og 25 mg to ganger per uke (n = 148).

Distribusjon

En bieksponensiell kurve kreves for å beskrive konsentrasjons-tids-kurven for etanercept. Det sentrale distribusjonsvolumet av etanercept er 7,6 l, mens distribusjonsvolumet ved steady-state er 10,4 l.

Eliminasjon

Etanercept elimineres sakte fra kroppen. Halveringstiden er lang, ca. 70 timer. Clearance er ca. 0,066 l/t hos pasienter med revmatoid artritt, noe lavere enn 0,11 l/t observert hos friske frivillige. Videre er farmakokinetikken lik for etanercept hos pasienter med revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og plakkpsoriasis.

Det er ingen tilsynelatende farmakokinetisk forskjell mellom menn og kvinner.

Linearitet

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Pedriatiske pasienter med juvenil idiopatisk artritt

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

Pedriatiske pasienter med plakkpsoriasis

Pasienter med pediatrisk plakkpsoriasis (i alderen 4 til 17 år) ble administrert 0,8 mg/kg (opp til maksimum 50 mg per dose) etanercept én gang per uke i opp til 48 uker. Gjennomsnittlige bunnkonsentrasjoner i serum ved steady-state varierte fra 1,6 til 2,1 mikrog/ml ved 12, 24 og 48 uker. Disse gjennomsnittlige konsentrasjonene hos pasienter med pediatrisk plakkpsoriasis var like konsentrasjonene sett hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (behandlet med 0,4 mg/kg etanercept to ganger per uke, opp til maksimum dose på 50 mg per uke). Disse gjennomsnittlige konsentrasjonene var lik dem sett hos voksne pasienter med plakkpsoriasis behandlet med 25 mg etanercept to ganger per uke.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sukrose
Natriumklorid
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter at en sprøyte er tatt ut fra kjøleskapet skal du vente i ca. 30 minutter for at Benepali-oppløsningen i sprøyten skal nå romtemperatur. Ikke varm opp på annen måte. Deretter anbefales umiddelbar bruk.

Benepali kan oppbevares ved temperaturer på opptil maksimalt 30 °C i en enkeltperiode på opptil 31 dager og skal deretter ikke avkjøles igjen. Benepali skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av 31 dagers oppbevaring utenfor kjøleskap.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar (type I) ferdigfylt glasssprøyte med kanyle i rustfritt stål, kanylehet i gummi og gummistempel som inneholder 0,51 ml oppløsning.
Benepali er tilgjengelig i pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter, flerpakninger som inneholder 8 (2 pakninger med 4) ferdigfylte sprøyter og flerpakninger som inneholder 24 (6 pakninger med 4) ferdigfylte sprøyter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Før injeksjon bør Benepali ferdigfylte sprøyter til engangsbruk få oppnå romtemperatur (omtrent 30 minutter). Kanyleheten skal ikke fjernes mens den ferdigfylte sprøyten når romtemperatur. Oppløsningen skal være klar til lett blakket, fargeløs eller svakt gul og kan inneholde små gjennomsiktige eller hvite proteinpartikler.

Instruksjoner for administrering er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, pkt. 7, «Bruksanvisning».

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14 januar 2016
Dato for siste fornyelse: 18. november 2020

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Benepali 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Benepali 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg etanercept.

50 mg injeksjonsvæske i ferdigfylt penn

Hver ferdigfylte penn inneholder 50 mg etanercept.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Oppløsningen er klar til lett blakket, fargeløs eller svakt gul, og er formulert ved pH $6,2 \pm 0,3$.

Løsningens osmolalitet er på 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Revmatoid artritt

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

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

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

Benepali gitt alene eller i kombinasjon med metotreksat er vist å redusere progresjonshastighet av leddskade målt ved røntgen og bedrer fysisk funksjon.

Juvenil idiopatisk artritt

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

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

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

Psoriasisartritt

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

Aksial spondylartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

Behandling av voksne med alvorlig aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) som har hatt utilstrekkelig respons på konvensjonell terapi.

Ikke-radiografisk aksial spondylartritt

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

Plakkpsoriasis

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

Pediatrik plakkpsoriasis

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Benepali er tilgjengelig i styrkene 25 og 50 mg.

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose er 50 mg etanercept administrert én gang per uke (se pkt. 5.1).

Psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og ikke-radiografisk aksial spondylartritt

Anbefalt dose er 50 mg etanercept administrert én gang per uke.

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

Plakkpsoriasis

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig. Dosering og administrasjonsmåte er den samme som for voksne 18-64 år.

Pediatrisk populasjon

Benepali er kun tilgjengelig som 25 mg ferdigfylt sprøyte, 50 mg ferdigfylt sprøyte og 50 mg ferdigfylt penn.

Derfor er det ikke mulig å administrere Benepali til pediatriske pasienter som behøver mindre enn en komplett 25 mg eller 50 mg dose. Pediatriske pasienter som behøver en annen dose enn en komplett 25 mg eller 50 mg dose, bør ikke få Benepali. Hvis det behøves en annen dose, bør man bruke andre etanercept-legemidler som tilbyr slike doser.

For pediatriske pasienter er dosen av etanercept basert på kroppsvekt. Pasienter som veier under 62,5 kg skal gis en nøyaktig dose på basis av mg/kg ved bruk av pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning eller pulveret til injeksjonsvæske, oppløsning (se nedenfor for dosering for spesifikke indikasjoner). Pasienter som veier 62,5 kg eller mer, kan gis dosen ved bruk av en ferdigfylt sprøyte eller penn med fast dose.

Sikkerhet og effekt av etanercept hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data

Juvenil idiopatisk artritt (JIA)

Anbefalt dose er 0,4 mg/kg (opptil maksimum 25 mg per dose), gitt to ganger per uke som en subkutan injeksjon med et 3-4 dagers intervall mellom dosene, eller 0,8 mg/kg (opptil maksimum 50 mg per dose) gitt én gang per uke. Seponering av behandlingen bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 4 måneder.

Et hetteglass med styrke på 10 mg kan være bedre egnet for administrering til barn under 25 kg som har JIA.

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

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

Pediatrisk plakkpsoriasis (6 år og eldre)

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

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

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

Administrasjonsmåte

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

Instruksjoner for administrering er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, pkt. 7, «Bruksanvisning».

Detaljerte instruksjoner om utilsiktet avvik i dose eller doseringsintervall, inkludert glemt dose, finnes i pkt. 3 i pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Sepsis eller risiko for utvikling av sepsis.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

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

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

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

Tuberkulose

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

Før oppstart av behandling med Benepali, skal alle pasienter utredes for både aktiv og inaktiv («latent») tuberkulose. Denne utredningen skal inkludere en detaljert anamnese med tidligere tuberkulose eller mulig tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller nåværende

immunsuppressiv behandling. Passende screeningtester, for eksempel tuberkulin hudtest og røntgenbilde av brystet, bør utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan være gjeldende). Det er anbefalt at det noteres i pasientkortet at disse testene er utført. Leger gjøres oppmerksom på risikoen for falske negative resultater av tuberkulin hudtest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimert.

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

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

Reaktivering av hepatitt B

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

Forverring av hepatitt C

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

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrasjon av etanercept og anakinra har vært assosiert med økt risiko for alvorlige infeksjoner og nøytropeni sammenlignet med bruk av etanercept alene. Denne kombinasjonen har ikke vist økte kliniske fordeler. Av den grunn anbefales ikke bruk av Benepali og anakinra i kombinasjon (se pkt. 4.5 og 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

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

Allergiske reaksjoner

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

Immunsuppresjon

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

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

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

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Solide og hematopoetiske maligniteter (med unntak av hudkreft)

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

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

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

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

Hudkreft

Melanom og non-melanom hudkreft (NMSC) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med TNF-antagonister, inkludert etanercept. Tilfeller av Merkel-celle-karsinom er svært sjeldent rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med etanercept. Periodiske hudundersøkelser anbefales for alle pasienter, spesielt hos dem som har økt risiko for hudkreft.

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

Vaksinasjoner

Levende vaksiner bør ikke gis samtidig med Benepali. Det foreligger ingen tilgjengelige data på sekundær overføring av infeksjoner med levende vaksiner hos pasienter som får etanercept. I en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med voksne pasienter med psoriasisartritt, mottok 184 pasienter også en multivalent pneumokokkpolysakkaridvaksine i uke 4. I denne studien var de fleste psoriasisartrittpasientene som mottok etanercept, i stand til å aktivere effektiv B-celleimmunrespons mot pneumokokkpolysakkaridvaksinen, men aggregattitere var moderat lavere,

og sammenlignet med pasienter som ikke fikk etanercept, oppnådde få pasienter dobbel økning i titere. Den kliniske signifikansen av dette er ikke kjent.

Dannelse av autoantistoffer

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

Hematologiske reaksjoner

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

Nevrologiske forstyrrelser

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

Kombinasjonsbehandling

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

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

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Basert på farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) er ingen dosejusteringer nødvendige hos pasienter med nyre- eller leverforstyrrelser. Klinisk erfaring med slike pasienter er begrenset.

Kongestiv hjertesvikt

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

Alkoholisk hepatitt

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

Wegeners granulomatose

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

Hypoglykemi hos pasienter som får behandling for diabetes

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Vaksinasjoner

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

Benepali inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 50 mg, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig behandling med anakinra

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

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

Samtidig behandling med abatacept

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

Kombinasjonsbehandling med sulfasalazin

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

Ikke-interaksjoner

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

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

Graviditet

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

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

Amming

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

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Tabulert liste over bivirkninger

Påfølgende liste over bivirkninger er basert på kliniske studier og spontanrapportering etter markedsføring.

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

Organklasse-system	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne < 1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (inkludert øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, cystitt, hudinfeksjon)*		Alvorlige infeksjoner (inkludert pneumoni, cellulitt, bakteriell artritt, sepsis og parasittinfeksjon)*	Tuberkulose, opportunistiske infeksjoner (inkludert invasive sopp-, protozo-, bakterielle, atypiske mykobakterielle, virale infeksjoner og Legionella)*		Reaktivering av hepatitt B, listeria
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Non-melanom hudkreft* (se pkt. 4.4)	Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukemi		Merkel-celle-karsinom (se pkt. 4.4), Kaposi sarkom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, nøytropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hemofagocytisk histiocytose (makrofag aktiverings-syndrom)*
Forstyrrelser i immunsystemet		Allergiske reaksjoner (se Hud- og underhudssykdommer), dannelse av autoantistoffer*	Vaskulitt (inkludert antinøytrofil cytoplasmaantistoff-positiv vaskulitt)	Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaksjoner (inkludert angioødem, bronkospasmer), sarkoidose		Forverring av symptomer på dermatomyositt
Nevrologiske sykdommer	Hodepine,			CNS demyeliniserings tilfeller som minner om multipel sklerose eller lokaliserte demyeliniserings forhold som for eksempel optikusnevritt og transvers myelitt (se pkt. 4.4), perifere demyeliniserings tilfeller inkludert Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motor nevropati (se pkt. 4.4),		

Organklasse-system	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne < 1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
				kramper		
Øyesykdommer			Uveitt, skleritt			
Hjertesykdommer			Forverring av kongestiv hjertesvikt (se pkt. 4.4)	Nytt utbrudd av kongestiv hjertesvikt (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Interstitiell lungesykdom (inkludert pneumonitt og pulmonal fibrose)*		
Gastrointestinale sykdommer			Inflammatorisk tarmsykdom			
Sykdommer i lever og galleveier			Økte nivåer av leverenzymer*	Autoimmun hepatitt*		
Hud- og underhudssykdommer		Kløe, utslett	Angioødem, psoriasis (inkludert nytt utbrudd eller forverring og pustuløst, hovedsakelig i håndflater og på fotsåler), urtikaria, psoriasislignende utslett	Steven-Johnsons syndrom, kutan vaskulitt (inkludert hypersensitivitets vaskulitt), erythema multiforme, Lichenoide reaksjoner	Toksisk epidermal nekrolyse	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Kutan lupus erythematosus, subakutt kutan lupus erythematosus, lupus-lignende syndrom		
Sykdommer i nyre og urinveier						Glomerulonefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert blødninger, hematom, erytem, kløe, smerte, hevelse)*	Pyreksi				

*se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Etthundre og tjue (129) nye maligniteter av ulike typer, ble observert hos 4114 pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med etanercept i opptil omtrent 6 år i kliniske studier, deriblant 231 pasienter behandlet med etanercept i kombinasjon med metotreksat i den toårige aktiv-kontrollerte studien. Observerte rater og nyforekomster i disse kliniske studiene var som forventet for den studerte populasjonen. Det ble rapportert om totalt to maligniteter i kliniske studier av omtrent to års varighet,

som involverte 240 etanercept-behandlede pasienter med psoriasisartritt. I kliniske studier av mer enn to års varighet hos 351 pasienter med Bekhterevs sykdom, ble det rapportert 6 maligniteter hos etanercept-behandlede pasienter. Det er blitt rapportert 30 maligniteter og 43 tilfeller av non-melanom hudkreft hos en gruppe på 2711 pasienter med plakksoriasis som ble behandlet med etanercept i åpne og dobbeltblinde studier i opptil 2,5 år.

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

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

Reaksjoner på injeksjonsstedet

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

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

Alvorlige infeksjoner

Placebokontrollerte studier viste ingen økning i forekomsten av alvorlige infeksjoner (fatale, livstruende, som krevde hospitalisering eller antibiotika gitt intravenøst). Alvorlige infeksjoner oppsto hos 6,3 % av revmatoid artritt-pasientene som ble behandlet med etanercept i opptil 48 måneder. Disse inkluderte abscesser (ulike steder), bakteriemi, bronkitt, bursitt, cellulitt, kolecystitt, diaré, divertikulitt, endokarditt (mistenkt), gastroenteritt, hepatitt B, herpes zoster, leggsår, munninfeksjon, osteomyelitt, otitt, peritonitt, pneumoni, pyelonefritt, sepsis, septisk artritt, sinusitt, hudinfeksjon, hudsår, urinveisinfeksjon, vaskulitt og sårinfeksjon. I den toårige aktiv-kontrollerte studien hvor pasientene ble behandlet med enten etanercept alene, metotreksat alene eller etanercept i kombinasjon med metotreksat, var hyppigheten av alvorlige infeksjoner sammenlignbar mellom behandlingsgruppene. Det kan allikevel ikke utelukkes at kombinasjonen etanercept og metotreksat kan være assosiert med en økt forekomst av infeksjoner.

Det ble ikke funnet noen forskjeller i infeksjonshyppighet blant pasienter med plakksoriasis behandlet med etanercept og pasienter som fikk placebo i placebokontrollerte studier med opptil 24 ukers varighet. De alvorlige infeksjonene som etanercept-behandlede pasienter opplevde, inkluderte cellulitt, gastroenteritt, pneumoni, kolecystitt, osteomyelitt, gastritt, appendisitt, *streptokokkfasciitt*, myositt, septisk sjokk, divertikulitt og abscess. I de åpne og dobbeltblindede psoriasisartrittstudiene rapporterte én pasient om en alvorlig infeksjon (pneumoni).

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

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

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

Autoantistoffer

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

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

Pancytopeni og aplastisk anemi

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

Interstitiell lungesykdom

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

Samtidig behandling med anakinra

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

Økte nivåer av leverenzymmer

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

Autoimmun hepatitt

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

etanercept og metotreksat, var frekvensen (insidensandelen) av autoimmun hepatitt på 0,24 % (frekvens mindre vanlig).

Pediatrik populasjon

Bivirkninger hos barn med juvenil idiopatisk artritt

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

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

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

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

Bivirkninger hos barn med plakkpsoriasis

I en 48-ukers studie med 211 barn i alderen 4 til 17 år med pediatrik plakkpsoriasis var de rapporterte bivirkningene lik dem sett i tidligere studier hos voksne med plakkpsoriasis.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere, ATC-kode: L04A B01

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

Tumornekrosefaktor (TNF) er et dominant cytokin i den inflammatoriske prosessen av revmatoid artritt. Forhøyede nivåer av TNF er også funnet i leddvæsken og i psoriasisplakk hos pasienter med psoriasisartritt og i serum og synovialt vev hos pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt). Ved plakkpsoriasis fører infiltrasjon av inflammatoriske celler, inkludert T-celler, til økte TNF-nivåer i psoriasislesjoner sammenlignet med nivåene i ikke-affisert hud. Etanercept er en kompetitiv inhibitor av TNF-binding til sine reseptorer på celleoverflaten, og hemmer dermed den biologiske aktiviteten av TNF. TNF og lymfotoksin (LT) er pro-inflammatoriske cytokiner som bindes til to forskjellige celleoverflatereseptorer; tumornekrosefaktorreseptorene (TNFRs) 55 kilodalton (p55) og 75 kilodalton (p75). Begge TNFR'ene finnes naturlig i membranbundne og løselige former. Løselige TNFR'er er antatt å regulere den biologiske aktiviteten av TNF.

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Dette avsnittet presenterer data fra fire randomiserte, kontrollerte studier hos voksne med revmatoid artritt, en studie hos voksne med psoriasisartritt, en studie hos voksne med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), to studier hos voksne med ikke-radiografisk aksial spondylartritt og fire studier hos voksne med plakkpsoriasis, tre studier med juvenil idiopatisk artritt og en studie hos pedriatiske pasienter med plakkpsoriasis.

Voksne pasienter med revmatoid artritt

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

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

Ca. 15 % av pasientene som fikk etanercept oppnådde en ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre enn 5 % av pasientene i placeboarmen. Hos pasientene som fikk etanercept kom de kliniske responsene generelt 1 til 2 uker etter behandlingsstart og forekom nesten alltid innen 3 måneder. En doserespons ble observert; resultater med 10 mg lå i mellom placebo og 25 mg.

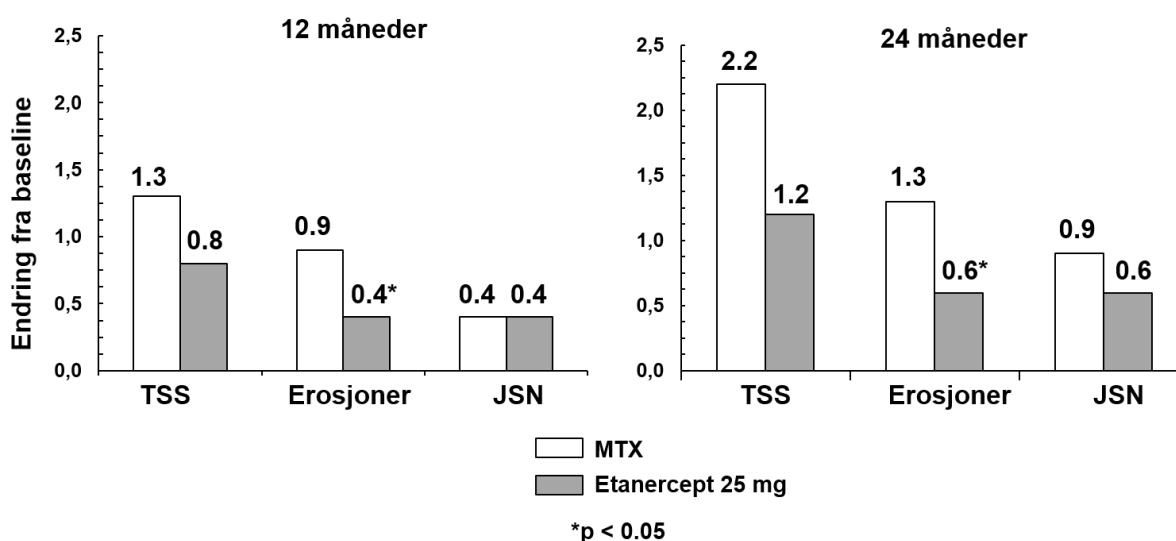
Etanercept var signifikant bedre enn placebo i alle deler av ACR kriteriene så vel som andre parametre på revmatoid artritt sykdomsaktivitet som ikke er inkludert i ACR responskriteriene, slik som morgenstivhet. Et «Health Assessment Questionnaire» (HAQ), som inkluderte handikap, vitalitet, mental helse, generell helsestatus og subområder av artritt-assosiert helsestatus, ble administrert hver 3. måned i løpet av studien. Alle subområder av HAQ ble forbedret hos pasienter behandlet med etanercept sammenlignet med kontroller ved 3 og 6 måneder.

Etter seponering av etanercept, kom symptomer på artritt generelt tilbake innen en måned. Basert på resultater fra åpne studier, resulterte gjenintroduksjon av behandling med etanercept etter seponeringer i opptil 24 måneder i responser av samme størrelsesorden som hos pasienter som fikk etanercept-behandling uten opphold. Fortsatt vedvarende responser er sett i opptil 10 år i åpne forlengelsesbehandlingsstudier når pasienter mottok etanercept uten opphold.

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

I denne studien ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som endring i Total Sharp Score (TSS) og dets bestanddeler, antall erosjoner (erosjonsscore) og minskning av leddspalten Joint Space Narrowing score (JSN). Røntgenbilder av hender og føtter ble vurdert ved baseline og etter henholdsvis 6, 12 og 24 måneder. Dosen på 10 mg etanercept hadde gjennomgående mindre effekt på den strukturelle skade enn dosen på 25 mg. Dosen på 25 mg etanercept var signifikant bedre enn metotreksat hva gjelder erosjonsscore etter både 12 og 24 måneder. Forskjellene mellom metotreksat og etanercept 25 mg var ikke statistisk signifikante med hensyn på TSS og JSN. Resultatene er skissert i figuren nedenfor.

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



I en annen aktiv-kontrollert, dobbeltblind, randomisert studie, ble klinisk effekt, sikkerhet og radiografisk progresjon hos revmatoid artritt-pasienter behandlet med etanercept alene (25 mg to

ganger i uken), metotreksat alene (7,5-20 mg ukentlig, median dose 20 mg) eller en kombinasjon av etanercept og metotreksat initiert samtidig, sammenlignet hos 682 voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt av 6 måneders til 20 års varighet (median 5 år), som hadde mindre tilfredsstillende respons på minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD) annet enn metotreksat.

Pasienter i behandlingsgruppen som mottok etanercept i kombinasjon med metotreksat, hadde signifikant høyere ACR 20-, ACR 50- og ACR 70--respons og forbedringer av DAS- og HAQ--score ved både 24 og 52 uker enn pasienter i begge monoterapibehandlingsgruppene (resultater er vist i tabellen nedenfor). Det ble også observert signifikante fordeler med etanercept i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med etanercept monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder.

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

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

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

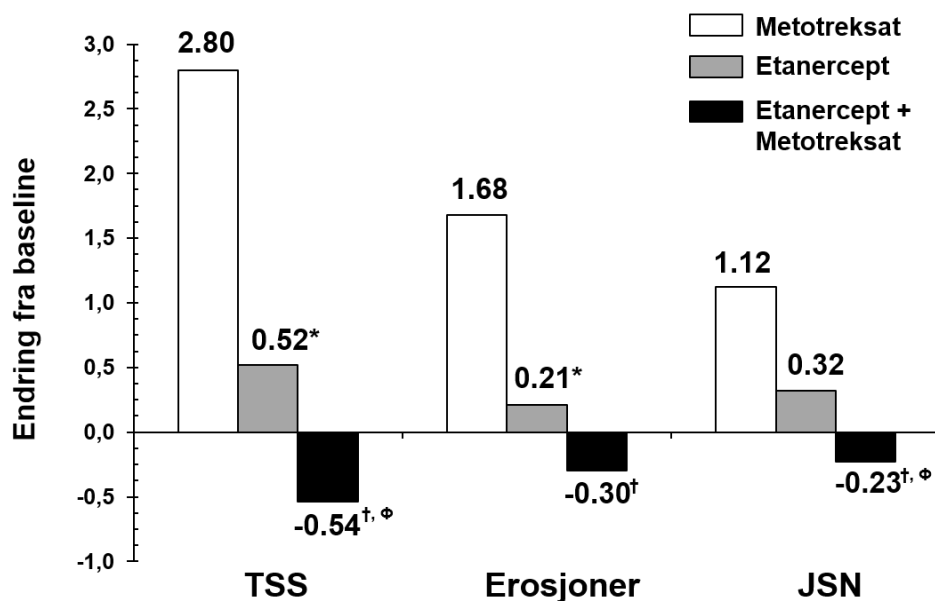
^b Verdier for DAS er gjennomsnitt.

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

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

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

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



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

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

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

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

Voksne pasienter med psoriasisartritt

Effekten av etanercept ble vurdert i en randomisert dobbeltblind, placebokontrollert studie med 205 pasienter med psoriasisartritt. Pasientene var mellom 18 og 70 år og hadde aktiv psoriasisartritt (≥ 3 hovne ledd og ≥ 3 ømme ledd) i minst én av følgende former: (1) distal interfalangeal (DIP) affeksjon; (2) polyartikulær artritt (fravær av revmatoide noduli og tilstedeværelse av psoriasis); (3) arthritis mutilans (polyartritt); (4) asymmetrisk psoriasisartritt; eller (5) spondylittlignende ankylose. Pasienter hadde også plakkpsoriasis med kvalifiserende lesjoner på ≥ 2 cm i diameter.

Pasienter hadde tidligere blitt behandlet med NSAIDs (86 %), DMARDs (80 %) og kortikosteroider (24 %). Pasienter på metotreksatbehandling (stabile i ≥ 2 måneder) kunne fortsette på stabile doser ≤ 25 mg/uke metotreksat. Doser ≥ 25 mg etanercept (basert på dosefinnende studier hos pasienter med revmatoidartritt) eller placebo ble administrert subkutan to ganger i uken i seks måneder. Ved avslutningen av den dobbeltblinde studien kunne pasienter delta i en langvarig, åpen forlengelsesstudie slik at total varighet ble opptil to år.

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

Respons hos pasienter med psoriasisartritt i en placebokontrollert studie

Psoriasisartritt-respons		Prosentandel pasienter	
		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 s.c. to ganger per uke

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

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

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

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

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

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

SE = standard feil

^a $p = 0,0001$

Etanercept-behandling medførte en bedring av fysisk funksjon gjennom den dobbeltblinde perioden og bedringen ble opprettholdt gjennom den langvarige eksponeringen i opptil to år.

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

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

Voksne pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

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

Primært mål på effekt var en ≥ 20 % økning i responskriteriene for minst 3 av 4 «Assessment in Ankylosing Spondylitis» (ASAS 20) (Pasientens totale vurdering, ryggsmarter, BASFI og inflammasjon), og uten forverring i de gjenværende kriterier. ASAS 50 og 70 er vurdert ut fra de samme kriteriene, men med henholdsvis 50 % eller 70 % forbedring.

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

Respons hos pasienter med ankyloserende spondylitt i en placebokontrollert studie

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

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

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

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

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

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

Voksne pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt

Studie 1

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

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

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

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

*Noen pasienter ga ikke fullstendige data for hvert endepunkt

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

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

Den kliniske responsen blant nr-AxSpa-pasienter som fikk etanercept, var et faktum ved første visitt (2 uker) og ble opprettholdt gjennom 2 år med behandling. Forbedringer i helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble også opprettholdt gjennom 2 år med behandling. Dataene fra de 2 årene avdekket

ingen nye funn vedrørende sikkerhet. Ved røntgen av ryggrad ved uke 104 hadde 8 personer progrediert til bilateral grad 2-score i henhold til modifisert 'New York Radiological Grade', noe som indikerer aksial spondyloartritt.

Studie 2

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

209 voksne pasienter med aktiv nr-AxSpa (18 til 49 år) fikk åpen etanercept 50 mg ukentlig i tillegg til stabil bakgrunns-NSAID ved optimal tolerert betennelsesdempende dose i 24 uker i periode 1. Aktiv nr-AxSpa ble definert som pasienter som oppfylte Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) sine kriterier for aksial spondyloartritt (men som ikke oppfylte de modifiserte New York-kriteriene for AS), som hadde positive MR-funn (aktiv betennelse påvist ved MR som tyder sterkt på sakroiliitt assosiert med SpA) og/eller positiv hsCRP (definert som C-reaktivt protein med høy følsomhet [hsCRP] > 3 mg/l), og som hadde aktive symptomer angitt med en ASDAS-CRP høyere enn eller lik 2,1 ved screeningkontrollen. Pasientene måtte også ha hatt en utilstrekkelig respons på eller intoleranse mot to eller flere NSAID. Ved uke 24 oppnådde 119 (57 %) pasienter inaktiv sykdom og gikk inn i periode 2, en 40-ukers seponeringsfase der pasienter seponerte etanercept, men fortsatte med bakgrunns-NSAID. Primært mål på effekt var oppblussing (definert som en ASDAS erytrocyttedimentasjonsrate (ESR) større enn eller lik 2,1) innen 40 uker etter seponering av etanercept. Pasienter som opplevde oppblussing av sykdommen ble behandlet på nytt med etanercept 50 mg ukentlig i 12 uker (periode 3).

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

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

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

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

Voksne pasienter med plakkpsoriasis

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

Effekt av etanercept versus andre systemiske behandlinger hos pasienter med moderat til alvorlig psoriasis (som har respondert på andre systemiske behandlinger), har ikke blitt vurdert i studier som direkte sammenligner etanercept med andre systemiske behandlinger. Sikkerhet og effekt av etanercept ble i stedet vurdert i fire randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. Det primære effektendepunktet i alle fire studiene var andel pasienter i hver behandlingsgruppe som

oppnådde PASI 75 (dvs. minst 75 % forbedring i «Psoriasis Area and Severity Index»-score i forhold til baseline) ved 12 uker.

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

Studie 2 vurderte 652 pasienter med kronisk plakksoriasis ved hjelp av samme inklusjonskriterier som studie 1, men i tillegg med et minimumspsoriasisområde og alvorlighetsgrad (PASI) på 10 ved screening. Etanercept ble administrert i doser på 25 mg én gang per uke, 25 mg to ganger per uke eller 50 mg to ganger per uke i seks påfølgende måneder. I løpet av de første 12 ukene av den dobbeltblinde behandlingsperioden, fikk pasientene placebo eller en av de tre ovennevnte etanercept-dosene. Etter 12 ukers behandling begynte pasientene i placebogruppen behandling med blindet etanercept (25 mg to ganger per uke); pasienter i de aktive behandlingsgruppene fortsatte på den dosen de opprinnelig var randomisert til, fram til uke 24.

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

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

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

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

Svar (%)	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg to ggr/uke		50 mg to ggr/uke			25 mg to ggr/uke	50 mg to ggr/uke		50 mg én ggr/uke	50 mg én ggr/uke
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164						
	uke 12	uke 12	uke 24 ^a	uke 12	uke 24 ^a	uke 12	uke 12	uke 12	uke 12	uke 12	uke 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 nesten klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

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

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

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

Blant pasientene med plakkpsoriasis som fikk etanercept, ble det sett signifikant respons i forhold til placebo ved første besøk (2 uker). Denne ble opprettholdt i de 24 ukene med behandling.

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

I studie 3 opprettholdt hovedandelen av pasientene (77 %) som initialt var randomisert til 50 mg to ganger per uke og fikk etanercept-dosen redusert til 25 mg to ganger per uke ved uke 12, PASI 75-respons ut uke 36. Hos pasienter som fikk 25 mg to ganger per uke gjennom hele studien, fortsatte forbedringen i PASI 75-responsen mellom uke 12 og 36.

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

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

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

Antistoffer mot etanercept

Antistoffer mot etanercept har blitt detektert i sera hos noen pasienter behandlet med etanercept. Disse antistoffene har generelt vært ikke-nøytralisierende og forbigående. Det er tilsynelatende ingen korrelasjon mellom antistoffutvikling og klinisk respons eller bivirkninger.

Pediatrik populasjon

Pedriatiske pasienter med juvenil idiopatisk artritt

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

I del 1 av studien viste 51 av 69 (74 %) pasienter en klinisk respons og gikk inn i del 2. I del 2 opplevde 6 av de 25 (24 %) pasientene som fortsatte med etanercept et oppluss av sykdom, sammenlignet med 20 av de 26 pasientene (77 %) som fikk placebo ($p = 0,007$). Fra starten av del 2 var median tid til oppluss 116 dager for pasienter som fikk etanercept og 28 dager for pasienter som

fikk placebo. Av de pasienter som viste en klinisk respons ved 90 dager og fortsatte i del 2 av studien, fortsatte noen av dem som forble på etanercept å bli bedre fra måned 3 til og med måned 7, mens de som fikk placebo ikke ble bedre.

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

Langtidssikkerheten ved bruk av etanercept alene ($n = 103$), etanercept pluss metotreksat ($n = 294$) eller metotreksat alene ($n = 197$) ble vurdert i opptil 3 år på bakgrunn av et register over 594 barn i alderen 2 til 18 år med juvenil idiopatisk artritt, hvorav 39 var i alderen 2 til 3 år. Totalt sett ble infeksjoner rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med etanercept enn med metotreksat alene (3,8 mot 2 %), og infeksjonene relatert til bruk av etanercept var alvorligere.

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

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

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

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

Pediatriske pasienter med plakkpsoriasis

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

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

Pediatriisk plakkpsoriasis utfall ved 12 uker

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

Forkortelse: sPGA-static Physician Global Assessment

ªp < 0,0001 sammenlignet med placebo

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

Etanercept absorberes sakte fra s.c. injeksjonsstedet, og maksimal plasmakonsentrasjon nås ca. 48 timer etter administrering av en enkeltdose. Absolutt biotilgjengelighet er 76 %. Med to ukentlige doser forventes ca. dobbelt så høye steady-state konsentrasjoner sammenlignet med en enkeltdose. Etter en enkeltdose på 25 mg etanercept gitt subkutant hos friske frivillige, var gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon $1,65 \pm 0,66$ mikrog/ml, og arealet under kurven var $235 \pm 96,6$ mikrog $\times$ t/ml.

Gjennomsnittlige serumkonsentrasjonsprofiler ved steady-state hos pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med 50 mg etanercept én gang per uke (n = 21) og pasienter som ble behandlet med 25 mg etanercept to ganger per uke (n = 16), var $C_{\max}$ på henholdsvis 2,4 mg/l og 2,6 mg/l, $C_{\min}$ på henholdsvis 1,2 mg/l og 1,4 mg/l og partiell AUC på henholdsvis 297 mg $\times$ t/l og 316 mg $\times$ t/l. I en åpen, enkeltdose, crossover-studie med to behandlinger hos friske frivillige ble én enkelt 50 mg/ml injeksjon med etanercept funnet å være bioekvivalent med to samtidige injeksjoner á 25 mg/ml.

I en analyse av populasjonsfarmakokinetikk hos pasienter med Bekhterevs sykdom var etanercept steady-state AUC henholdsvis 466 mikrog $\times$ t/ml og 474 mikrog $\times$ t/ml for 50 mg etanercept én gang per uke (n = 154) og 25 mg to ganger per uke (n = 148).

Distribusjon

En bieksponensiell kurve kreves for å beskrive konsentrasjons-tids-kurven for etanercept. Det sentrale distribusjonsvolumet av etanercept er 7,6 l, mens distribusjonsvolumet ved steady-state er 10,4 l.

Eliminasjon

Etanercept elimineres sakte fra kroppen. Halveringstiden er lang, ca. 70 timer. Clearance er ca. 0,066 l/t hos pasienter med revmatoid artritt, noe lavere enn 0,11 l/t observert hos friske frivillige. Videre er farmakokinetikken lik for etanercept hos pasienter med revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og plakkpsoriasis.

Det er ingen tilsynelatende farmakokinetisk forskjell mellom menn og kvinner.

Linearitet

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Pedriatiske pasienter med juvenil idiopatisk artritt

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

Pedriatiske pasienter med plakkpsoriasis

Pasienter med pediatrisk plakkpsoriasis (i alderen 4 til 17 år) ble administrert 0,8 mg/kg (opp til maksimum 50 mg per dose) etanercept én gang per uke i opp til 48 uker. Gjennomsnittlige bunnkonsentrasjoner i serum ved steady-state varierte fra 1,6 til 2,1 mikrog/ml ved 12, 24 og 48 uker. Disse gjennomsnittlige konsentrasjonene hos pasienter med pediatrisk plakkpsoriasis var like konsentrasjonene sett hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (behandlet med 0,4 mg/kg etanercept to ganger per uke, opp til maksimum dose på 50 mg per uke). Disse gjennomsnittlige konsentrasjonene var lik dem sett hos voksne pasienter med plakkpsoriasis behandlet med 25 mg etanercept to ganger per uke.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sukrose
Natriumklorid
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2° C - 8° C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar de ferdigfylte sprøytene eller pennene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter at en sprøyte eller en penn er tatt ut fra kjøleskapet skal du vente i ca. 30 minutter for at Benepali-oppløsningen i sprøyten eller pennen skal nå romtemperatur. Ikke varm opp på annen måte. Deretter anbefales umiddelbar bruk.

Benepali kan oppbevares ved temperaturer på opptil maksimalt 30 °C i en enkeltperiode på opptil 31 dager og skal deretter ikke avkjøles igjen. Benepali skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av 31 dagers oppbevaring utenfor kjøleskap.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Klar (type I) ferdigfylt glasssprøyte med kanyle i rustfritt stål, kanylehette i gummi og gummistempel som inneholder 0,98 ml oppløsning.
Benepali er tilgjengelig i pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter og multipakninger med 12 (3 pakninger med 4) ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Ferdigfylt penn inneholdende en ferdigfylt sprøyte med Benepali. Sprøyten inni pennen er laget av klart glass (type 1) med en 27-G kanyle i rustfritt stål, kanylehette i gummi og gummistempel .
Benepali er tilgjengelig i pakninger med 4 ferdigfylte penner og multipakninger med 12 (3 pakninger med 4) ferdigfylte penner. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Før injeksjon bør Benepali ferdigfylte sprøyter til engangsbruk få oppnå romtemperatur (omtrent 30 minutter). Kanyleheten skal ikke fjernes mens den ferdigfylte sprøyten når romtemperatur. Oppløsningen skal være klar til lett blakket, fargeløs eller svakt gul og kan inneholde små gjennomsiktige eller hvite proteinpartikler.

Instruksjoner for administrering er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, pkt. 7, «Bruksanvisning».

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

50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Før injeksjon bør Benepali ferdigfylte penner til engangsbruk få oppnå romtemperatur (omtrent 30 minutter). Kanyleheten skal ikke fjernes mens den ferdigfylte pennen når romtemperatur. Oppløsningen skal være klar til lett blakket, fargeløs eller svakt gul og kan inneholde små gjennomsiktige eller hvite proteinpartikler.

Instruksjoner for administrering er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, pkt. 7, «Bruksanvisning».

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (-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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14 januar 2016
Dato for siste fornyelse: 18. november 2020

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

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

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApSBiotek Allé 1
Hillerød, 3400
Danmark

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

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

Opplæringsprogrammet har til hensikt å redusere risikoen for alvorlige infeksjoner og kongestiv hjertesvikt.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hvert medlemsland der etanercept markedsføres, skal alt helsepersonell som forventes å forskrive etanercept ha tilgang til / få utlevert følgende opplæringsmateriell:

Pasientkort

- Behandling med etanercept kan øke risikoen for infeksjon og kongestiv hjertesvikt hos voksne
- Tegn eller symptomer på disse tilstandene og når helsepersonell skal kontaktes
- Kontaktinformasjon til legen som har foreskrevet etanercept

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG (25 mg FERDIGFYLT SPRØYTE)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Benepali 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat,
vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

Dra for å åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Se pakningsvedlegget for alternativ informasjon om oppbevaring.

Dato for kassering: _____

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Benepali 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG FOR MULTIPAKNINGER MED 8 OG 24 (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Benepali 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 8 (2 pakninger med 4) ferdigfylte sprøyter

Multipakning: 24 (6 pakninger med 4) ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

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

Se pakningsvedlegget for alternativ informasjon om oppbevaring.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/006 flerpakning med 8 ferdigfylte sprøyter (2 pakninger med 4)
EU/1/15/1074/007 flerpakning med 24 ferdigfylte sprøyter (6 pakninger med 4)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Benepali 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE ESKE I MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Benepali 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:
Sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat,
vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte sprøyter
Del av multipakning, skal ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

Dra for å åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

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

Se pakningsvedlegget for alternativ informasjon om oppbevaring.

Dato for kassering: _____

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/006 flerpakning med 8 ferdigfylte sprøyter (2 pakninger med 4)

EU/1/15/1074/007 flerpakning med 24 ferdigfylte sprøyter (6 pakninger med 4)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Benepali 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE ESKE (25 mg 2 FERDIGFYLTE SPRØYTER) UTEN BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Benepali 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

2 ferdigfylte sprøyter

Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

Åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Se pakningsvedlegget for alternativ informasjon om oppbevaring.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Benepali 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

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

ETIKETT (25 mg FERDIGFYLT SPRØYTE)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Benepali 25 mg injeksjonsvæske
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

25 mg/0,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG (50 mg FERDIGFYLT SPRØYTE)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Benepali 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:
Sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat,
vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

Dra for å åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Se pakningsvedlegget for alternativ informasjon om oppbevaring.

Dato for kassering: _____

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Benepali 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KATRONG FOR MULTIPAKNING MED 12 (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Benepali 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 12 (3 pakninger med 4) ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Se pakningsvedlegget for alternativ informasjon om oppbevaring.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Benepali 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE ESKE I MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Benepali 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte sprøyter

Del av multipakning, skal ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

Dra for å åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

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

Se pakningsvedlegget for alternativ informasjon om oppbevaring.

Dato for kassering: _____

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Benepali 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE ESKE (50 mg 2 FERDIGFYLTE SPRØYTER) UTEN BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Benepali 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

2 ferdigfylte sprøyter

Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

Åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Se pakningsvedlegget for alternativ informasjon om oppbevaring.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Benepali 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

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

ETIKETT (50 mg FERDIGFYLT SPRØYTE)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Benepali 50 mg injeksjonsvæske
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 mg/1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG (50 mg FERDIGFYLT PENN)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Benepali 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:
Sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat,
vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

Dra for å åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

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

Se pakningsvedlegget for alternativ informasjon om oppbevaring.

Dato for kassering: _____

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Benepali 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG FOR MULTIPAKNING MED 12 (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Benepali 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:
Sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat,
vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 12 (3 pakninger med 4) ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar de ferdigfylte pennene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Se pakningsvedlegget for alternativ informasjon om oppbevaring.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Benepali 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE ESKE I MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Benepali 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:
Sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat,
vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte penner
Del av multipakning: skal ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

Dra for å åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

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

Se pakningsvedlegget for alternativ informasjon om oppbevaring.

Dato for kassering: _____

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1074/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Benepali 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE ESKE (50 mg 2 FERDIGFYLTE PENNER) UTEN BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Benepali 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

2 ferdigfylte penner

Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

Åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

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

Se pakningsvedlegget for alternativ informasjon om oppbevaring.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Benepali 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT (50 mg FERDIGFYLT PENN)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Benepali 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 mg/1 ml

6. ANNET

**Pasientkort
Benepali
etanercept**

Dette kortet inneholder viktig informasjon du behøver å vite før du får Benepali og under behandlingen med Benepali. Hvis du ikke forstår denne informasjonen, be legen din om å forklare dette for deg.

- Vis dette kortet til alle leger involvert i din eller ditt barns behandling.

Infeksjoner

Benepali kan øke risikoen for at du får infeksjoner som kan være alvorlige.

- Du må ikke bruke Benepali hvis du har en infeksjon. Hvis du er usikker, ta kontakt med legen din.
- Hvis du utvikler symptomer på infeksjon, som feber, vedvarende hoste, vekttap eller slapphet, søk legehjelp umiddelbart.
- Du bør vurderes for tuberkulose (TB). Be legen din om å føre opp dataene og resultatene fra din siste screeningtest for TB nedenfor:

Test: _____ Test: _____
Dato: _____ Dato: _____
Resultater: _____ Resultater: _____

- Be legen din om å føre opp de andre legemidlene du tar som kan øke risikoen for infeksjon.

_____	_____
_____	_____
_____	_____

Kongestiv hjertesvikt

- Hvis du lider av kongestiv hjertesvikt, og du føler at symptomene dine (f.eks. kortpustethet eller hevelse i føttene) har blitt verre eller har begynt igjen, søk legehjelp umiddelbart.

Annen informasjon (fyll ut)

Pasientens navn: _____

Legens navn: _____

Legens telefonnummer: _____

- Ha dette kortet på deg i 2 måneder etter den siste Benepali-dosen, siden bivirkninger kan oppstå etter du har fått din siste dose med Benepali.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Benepali 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte etanercept

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Benepali er og hva det brukes mot

Benepali inneholder virkestoffet etanercept.

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

Hos voksne (over 18 år) kan Benepali brukes mot:

- moderat til alvorlig **revmatoid artritt**
- **psoriasisartritt**
- alvorlig **aksial spondylartritt** inkludert **Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)**
- moderat til alvorlig **plakkpsoriasis**

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

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

Hos pasienter med **psoriasisartritt** der flere ledd er involvert, kan Benepali øke evnen din til å utføre normale daglige aktiviteter.

Hos pasienter med **flere symmetriske smertefulle eller hovne ledd** (f.eks. hender, håndledd og føtter), kan Benepali bremse den strukturelle leddskaden som sykdommen har forårsaket. Benepali forskrives også for behandling av følgende sykdommer hos barn og ungdom:

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

2. Hva du må vite før du bruker Benepali

Bruk ikke Benepali

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Benepali.

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

- **Hepatitt C:** Informer legen din hvis du eller barnet har hepatitt C. Legen din kan ønske å overvåke behandlingen med Benepali i tilfelle infeksjonen forverres.
- **Forstyrrelse i blodbildet:** Oppsøk lege omgående dersom du eller barnet har tegn eller symptomer som vedvarende feber, sår hals, blåmerker, blødning eller blekhet. Slike symptomer kan tyde på en potensiell livstruende forstyrrelse i blodbildet som kan kreve at behandlingen med Benepali avbrytes.
- **Nervesystemet og øyesykdommer:** Informer legen din dersom du eller barnet har multipel sklerose eller optikusnevritt (betennelse på nervene i øynene) eller transvers myelitt (betennelse i ryggmargen). Legen din vil avgjøre om Benepali er riktig behandling.
- **Kongestiv hjertesvikt:** Informer legen din dersom du eller barnet har eller har hatt kongestiv hjertesvikt da Benepali må brukes med forsiktighet under disse forhold.
- **Kreft:** Informer legen din hvis du har eller har hatt lymfom (en form for blodkreft) eller noen andre kreftformer før du får Benepali. Pasienter med alvorlig revmatoid artritt og som har hatt sykdommen i lang tid, kan ha større risiko enn gjennomsnittet for å utvikle lymfom. Barn og voksne som bruker Benepali kan ha økt risiko for å utvikle lymfom eller andre kreftformer. Noen barne- og ungdomspasienter som har fått etanercept eller andre legemidler som virker på samme måte som etanercept har utviklet kreft, inkludert uvanlige kreftformer, som noen ganger har ført til dødsfall. Enkelte pasienter som har fått Benepali har utviklet hudkreft. Informer legen din dersom du utvikler forandringer i selve utseende av huden eller får utvekster på huden.
- **Vannkopper:** Informer legen din dersom du eller barnet blir utsatt for smitte av vannkopper under behandling med Benepali. Legen din vil avgjøre om forebyggende behandling mot vannkopper bør gis.
- **Alkoholmisbruk:** Benepali skal ikke brukes i behandlingen av hepatitt forårsaket av alkoholmisbruk. Informer legen din dersom du eller barn som er i din omsorg har hatt problemer med alkoholmisbruk.
- **Wegeners granulomatose:** Benepali er ikke anbefalt for behandling av Wegeners granulomatose, en sjelden betennelsessykdom. Ta kontakt med legen din hvis du eller barnet du har ansvar for har Wegeners granulomatose.
- **Legemidler mot diabetes:** Informer legen din dersom du eller barnet har diabetes eller bruker legemidler for å behandle diabetes. Legen din vil avgjøre om du eller barnet behøver mindre antidiabetisk medisin under behandling med Benepali.
- **Vaksiner:** Noen vaksiner, slik som oral poliovaksine, skal ikke gis når en bruker Benepali. Vennligst forhør deg med legen din før du eller barnet gis noen vaksiner.

Barn og ungdom

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

- **Vaksiner:** Om mulig skal barn ha fått alle sine vaksiner før Benepali tas i bruk. Noen vaksiner, slik som oral poliovaksine, skal ikke gis når en bruker Benepali. Vennligst forhør deg med legen din før du eller barnet gis noen vaksiner.

Benepali skal vanligvis ikke brukes hos barn med polyartritt eller utvidet oligoartritt som er yngre enn 2 år eller veier mindre enn 62,5 kg, eller hos barn med entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt som er yngre enn 12 år eller veier mindre enn 62,5 kg, eller hos barn med psoriasis som er yngre enn 6 år eller veier mindre enn 62,5 kg.

Andre legemidler og Benepali

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (inkludert anakinra, abatacept eller sulfasalazin).

Du eller barnet må **ikke bruke** Benepali sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Fertile kvinner skal anmodes om å bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under behandling med Benepali og i tre uker etter avsluttet behandling.

Benepali skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig.

Hvis du brukte Benepali under graviditeten, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon. I tillegg viste én studie at det var flere misdannelser når moren hadde fått etanercept under graviditeten sammenlignet med mødre som ikke hadde fått etanercept eller andre lignende legemidler (TNF-antagonister). Det var ikke noe spesielt mønster i typene av misdannelser som ble rapportert. En annen studie fant ingen økt risiko for misdannelser etter at mor hadde fått etanercept under graviditeten. Legen vil hjelpe deg å bestemme om fordelene av behandlingen oppveier mulig risiko for barnet ditt. Snakk med lege hvis du ønsker å amme mens du får Benepali-behandling. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Benepali under graviditet og amming før spedbarnet ditt får noen vaksiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Det finnes ingen tilgjengelig informasjon om hvorvidt Benepali påvirker evnen til å kjøre og bruke maskiner.

Benepali inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 25 mg, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Benepali

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

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

Bruk av Benepali hos voksne pasienter (over 18 år)

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

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

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

Plakkpsoriasis

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

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

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

Bruk hos barn og ungdom

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

Barn og ungdom som veier 62,5 kg eller mer kan gis 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke ved bruk av en ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn med fast dose.

Andre etanercept-legemidler med egnede doseringsformer til barn er tilgjengelige.

Ved polyartritt eller utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder som veier 62,5 kg eller mer, eller entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder som veier 62,5 kg eller mer, er vanlig dose 25 mg gitt to ganger per uke eller 50 mg gitt én gang per uke.

Ved psoriasis hos pasienter fra alderen 6 år som veier 62,5 kg eller mer, er vanlig dose 50 mg og bør gis én gang per uke. Dersom Benepali ikke har effekt på barnets tilstand etter 12 uker, kan legen bestemme at du skal stoppe bruken av dette legemidlet.

Legen vil gi deg nærmere instruksjoner for klargjøring og oppmåling av passende dose.

Administrasjonsmåte og administrasjonsvei

Benepali gis som en injeksjon under huden (subkutan bruk).

Detaljerte instruksjoner for injisering av Benepali er gitt i avsnitt 7 «Bruksanvisning». Ikke bland Benepali-oppløsningen sammen med noe annet legemiddel.

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

Dersom du tar for mye av Benepali

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

Dersom du har glemt å ta Benepali

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

Dersom du avbryter behandling med Benepali

Symptomene dine kan vende tilbake dersom du avbryter behandlingen.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Allergiske reaksjoner

Ikke injiser mer Benepali dersom noe av det følgende skjer. **Informér legen din umiddelbart eller reis til legevakten på ditt lokale sykehus.**

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

Alvorlige allergiske reaksjoner er sjeldne. Ethvert av symptomene nevnt over kan være tegn på en allergisk reaksjon mot Benepali, du må da oppsøke lege umiddelbart.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du legger merke til noe av det følgende, kan du eller barnet trenge umiddelbar legehjelp.

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

Dette er sjeldne eller mindre vanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstander (noen av dem kan i sjeldne tilfeller være dødelige). Informer legen din umiddelbart eller reis til legevakten på ditt lokale sykehus hvis noen av disse tegnene oppstår.

Andre bivirkninger

Benepalis kjente bivirkninger er listet opp nedenfor, og de er inndelt i grupper etter synkende hyppighet.

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

om multippel sklerose eller betennelse på nervene i øyet eller ryggmargen), tuberkulose, nytt utbrudd av kongestiv hjertesvikt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomer kan være vedvarende utslett, feber, leddsmerte og tretthet), hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og hudavskalling, leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunsystem (autoimmun hepatitt, hos pasienter som også får metotreksatbehandling er frekvensen mindre vanlig), immunsykdom som kan påvirke lunger, hud og lymfeknuter (sarkoidose), betennelse eller arrdannelse på lungene (hos pasienter som også får metotreksatbehandling, er frekvensen av betennelse eller arrdannelse på lungene mindre vanlig), Lichenoid reaksjoner (kløende, rødlilla hudutslett og/eller trådliknende, gråhvite linjer på slimhinner), opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som forekommer som følge av at immunsystemet er svekket), erythema multiforme (betent hudutslett), kutan vaskulitt (betennelse i blodkarene i huden), skader på nerver, inkludert Guillain-Barré syndrom (en alvorlig tilstand som kan påvirke pusting og skade kroppens organer).

- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)
Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen, toksisk epidermal nekrolyse (en bakteriell infeksjon).
- **Ikke kjent** (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Merkelcellekarsinom (en form for hudkreft), Kaposi sarkom (en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden), kraftig aktivering av de hvite blodcellene som er forbundet med betennelse (makrofag aktiveringssyndrom), tilbakefall av hepatitt B (en infeksjon i lever), forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett), Listeria (en bakteriell infeksjon), skade på de små filtrene i nyrene, som fører til nedsatt nyrefunksjon (glomerulonefritt).

Bivirkninger hos barn og ungdom

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Benepali

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten til den ferdigfylte sprøyten etter «EXP» (utløpsdato). Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

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

Etter at en sprøyte er tatt ut fra kjøleskapet **skal du vente i ca. 30 minutter for at Benepali-oppløsningen i sprøyten skal nå romtemperatur**. Ikke varm opp Benepali på annen måte. Deretter anbefales umiddelbar bruk.

Benepali kan oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på opptil maksimalt 30 °C i en enkeltperiode på opptil 31 dager, og deretter skal det ikke avkjøles igjen. Benepali skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av 31 dagers oppbevaring utenfor kjøleskap. Det anbefales at du noterer

datoen Benepali ble tatt ut av kjøleskapet og datoen når Benepali skal kasseres (ikke mer enn 31 dager fra datoen Benepali ble tatt ut av kjøleskapet).

Inspiser oppløsningen i sprøyten. Den skal være klar til lett blakket, fargeløs eller svakt gul, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt utseende for Benepali. Ikke bruk dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er misfarget, uklar, eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede. Hvis du er bekymret for hvordan oppløsningen ser ut, skal du kontakte apoteket for hjelp.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Benepali

- Virkestoffet er etanercept. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 25 mg etanercept.
- Andre innholdsstoffer er sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Benepali inneholder natrium»).

Hvordan Benepali ser ut og innholdet i pakningen

Benepali leveres som en ferdigfylt sprøyte som inneholder en klar til lett blakket, fargeløs eller svakt gul injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Benepali er tilgjengelig i pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter, flerpakninger som av 2 esker, hver med 4 ferdigfylte sprøyter, og flerpakninger som består av 6 esker, hver med 4 ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

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

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: + 34 931 790 519

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

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 AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

7. Bruksanvisning

Les bruksanvisningen før du begynner å bruke Benepali og hver gang du får en ny resept. Det kan ha blitt lagt til ny informasjon.

- **Ikke** forsøk å injisere selv, med mindre lege eller sykepleier har vist deg hvordan du skal injisere.

En ferdigfylt sprøyte til engangsbruk inneholder én 25 mg dose med Benepali.

Finn en ren, godt belyst arbeidsflate og samle alt utstyret du trenger:

- **En ny Benepali ferdigfylt sprøyte**



- **Ikke** rist den ferdigfylte sprøyten.

Ikke inkludert:

- **1 spritserviett, gasbind og plaster**



- **Avfallsbeholder for skarpe gjenstander**



A. Før du begynner

1. Inspiser den ferdigfylte sprøyten:

Sjekk utløpsdatoen på etiketten til den ferdigfylte sprøyten.

- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten etter utløpsdatoen.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den har falt ned på en hard overflate. Andre komponenter i den ferdigfylte sprøyten kan ha blitt ødelagt.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis kanyleheten mangler eller ikke sitter godt på.

2. Inspiser oppløsningen:

Se på legemidlet i den ferdigfylte sprøyten.

Det skal være klart til lett blakket, fargeløst eller svakt gult, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler.

- **Ikke** bruk oppløsningen hvis den er misfarget, uklar, eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede.

3. Vent til legemidlet når romtemperatur:

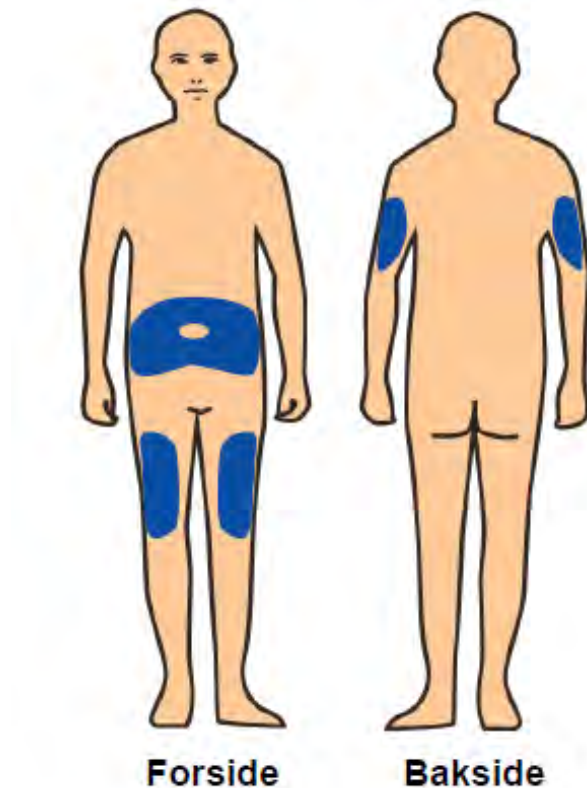
Ta en ferdigfylt sprøyte ut av kjøleskapet og la den ligge ute i romtemperatur i minst

30 minutter før du foretar injeksjonen.

Dette er viktig for at legemidlet skal bli enklere og mer komfortabelt å injisere.

- **Ikke** fjern kanylehetten før du er klar til å injisere.
- **Ikke** bruk varmekilder, som mikrobølgeovn eller varmt vann, til å varme opp Benepali.

4. Valg av injeksjonssted:



Benepali ferdigfylt sprøyte er ment for subkutan injeksjon. Injeksjonen skal gjøres i låret, magen eller på baksiden av overarmen (se bildet til venstre).

Bytt sted mellom hver nye injeksjon.

Hvis du setter injeksjonen i magen, velg et injeksjonssted som er minst 5 cm fra navlen.

- **Ikke** injiser i områder hvor huden er øm, blåmerket, rød eller hard.
- **Ikke** injiser i områder med arr eller strekkmerker.
- Hvis du har psoriasis, **ikke** injiser direkte i et opphovnet, tykt, rødt eller flassende hudområde (psoriasis-lesjoner).

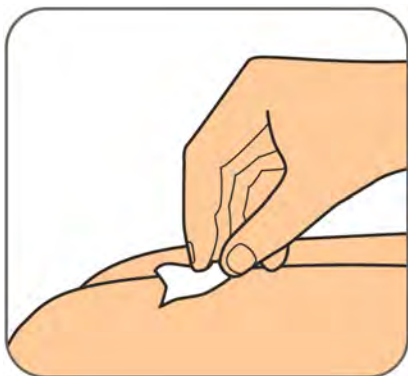
B. Injeksjonstrinn

Trinn 1:



Vask hendene med såpe og vann.

Trinn 2:

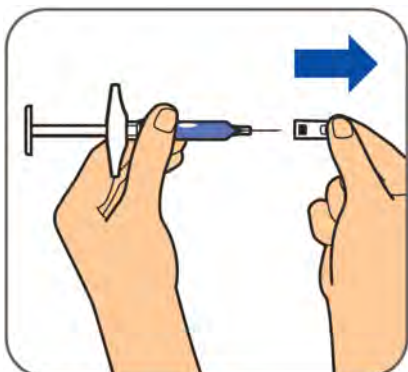


Tørk av hudområdet der det skal injiseres, med en spritserviett.

Se «Valg av injeksjonssted» for veiledning for valg av injeksjonssted.

- **Ikke** ta på dette området igjen før injeksjonen er gitt.

Trinn 3:



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

Se «Valg av injeksjonssted» for veiledning ved å velge et injeksjonssted.

- **Ikke** vri eller bøy kanylehetten når den tas av, da dette kan skade kanylen.
- **Ikke** rør ved stampelet når kanylehetten tas av.
- **Du må aldri sette tilbake kanylehetten på kanylen.**

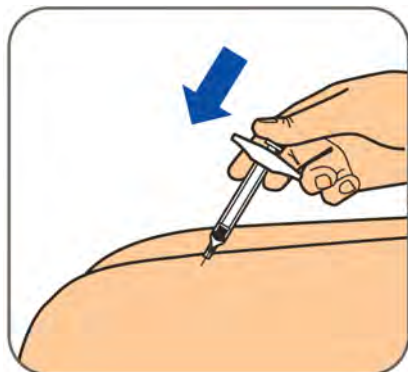
Trinn 4:



Klem og hold forsiktig fast det rengjorte hudområdet med en hånd. Hold den ferdigfylte sprøyten i en 45 graders vinkel mot huden. Med en rask, kort bevegelse, stikkes kanylen helt inn i huden.

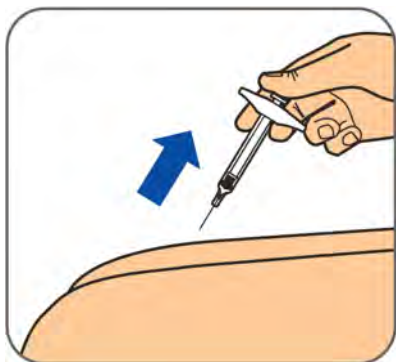
Når kanylen er fullstendig innstukket i huden, skal du slippe huden som du holder i.

Trinn 5:



Press deretter stampelet langsomt for å injisere hele Benepali-oppløsningen.

Trinn 6:



Når sprøyten er tom, fjernes kanylen fra huden i samme vinkel som ved innsetting.

- Du må **aldri** sette kanylehetten på igjen. Å sette hetten på plass igjen kan gjøre at du stikker deg på kanylen.

Kassering av utstyr:



Kast den tomme sprøyten i en godkjent avfallsbeholder for skarpe gjenstander.

Ta kontakt med helsepersonell for instruksjoner om hvordan du skal kvitte deg med en full avfallsbeholder for skarpe gjenstander. Avfallsbeholdere for skarpe gjenstander kan kjøpes på apoteket.

- **Ikke** kast avfallsbeholderen for skarpe gjenstander sammen med husholdningsavfall.
- Skal **ikke** resirkuleres.
- **Ikke** bruk Benepali ferdigfylt sprøyte om igjen.
- **Oppbevares utilgjengelig for barn.**

C. Stell av injeksjonsstedet

Dersom det oppstår en liten blødning på injeksjonsstedet kan du presse gasbind over injeksjonsstedet.

- **Ikke** masser injeksjonsstedet.

Ved behov kan du dekke injeksjonsstedet med et plaster.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Benepali 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte etanercept

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Benepali er og hva det brukes mot

Benepali inneholder virkestoffet etanercept.

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

Hos voksne (over 18 år) kan Benepali brukes mot:

- moderat til alvorlig **revmatoid artritt**
- **psoriasisartritt**
- alvorlig **aksial spondylartritt** inkludert **Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)**
- moderat til alvorlig **plakkpsoriasis**.

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

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

Hos pasienter med **psoriasisartritt** der flere ledd er involvert, kan Benepali øke evnen din til å utføre normale daglige aktiviteter.

Hos pasienter med **flere symmetriske smertefulle eller hovne ledd** (f.eks. hender, håndledd og føtter), kan Benepali bremse den strukturelle leddskaden som sykdommen har forårsaket. Benepali forskrives også for behandling av følgende sykdommer hos barn og ungdom:

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

2. Hva du må vite før du bruker Benepali

Bruk ikke Benepali

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Benepali.

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

- **Hepatitt C:** Informer legen din hvis du eller barnet har hepatitt C. Legen din kan ønske å overvåke behandlingen med Benepali i tilfelle infeksjonen forverres.
- **Forstyrrelse i blodbildet:** Oppsøk lege omgående dersom du eller barnet har tegn eller symptomer som vedvarende feber, sår hals, blåmerker, blødning eller blekhet. Slike symptomer kan tyde på en potensiell livstruende forstyrrelse i blodbildet som kan kreve at behandlingen med Benepali avbrytes.
- **Nervesystemet og øyesykdommer:** Informer legen din dersom du eller barnet har multipel sklerose eller optikusnevritt (betennelse på nervene i øynene) eller transvers myelitt (betennelse i ryggmargen). Legen din vil avgjøre om Benepali er riktig behandling.
- **Kongestiv hjertesvikt:** Informer legen din dersom du eller barnet har eller har hatt kongestiv hjertesvikt da Benepali må brukes med forsiktighet under disse forhold.
- **Kreft:** Informer legen din hvis du har eller har hatt lymfom (en form for blodkreft) eller noen andre kreftformer før du får Benepali. Pasienter med alvorlig revmatoid artritt og som har hatt sykdommen i lang tid, kan ha større risiko enn gjennomsnittet for å utvikle lymfom. Barn og voksne som bruker Benepali kan ha økt risiko for å utvikle lymfom eller andre kreftformer. Noen barne- og ungdomspasienter som har fått etanercept eller andre legemidler som virker på samme måte som etanercept har utviklet kreft, inkludert uvanlige kreftformer, som noen ganger har ført til dødsfall. Enkelte pasienter som har fått Benepali har utviklet hudkreft. Informer legen din dersom du utvikler forandringer i selve utseende av huden eller får utvekster på huden.
- **Vannkopper:** Informer legen din dersom du eller barnet blir utsatt for smitte av vannkopper under behandling med Benepali. Legen din vil avgjøre om forebyggende behandling mot vannkopper bør gis.
- **Alkoholmisbruk:** Benepali skal ikke brukes i behandlingen av hepatitt forårsaket av alkoholmisbruk. Informer legen din dersom du eller barn som er i din omsorg har hatt problemer med alkoholmisbruk.
- **Wegeners granulomatose:** Benepali er ikke anbefalt for behandling av Wegeners granulomatose, en sjelden betennelsessykdom. Ta kontakt med legen din hvis du eller barnet du har ansvar for har Wegeners granulomatose.
- **Legemidler mot diabetes:** Informer legen din dersom du eller barnet har diabetes eller bruker legemidler for å behandle diabetes. Legen din vil avgjøre om du eller barnet behøver mindre antidiabetisk medisin under behandling med Benepali.
- **Vaksiner:** Noen vaksiner, slik som oral poliovaksine, skal ikke gis når en bruker Benepali. Vennligst forhør deg med legen din før du eller barnet gis noen vaksiner.

Barn og ungdom

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

- **Vaksiner:** Om mulig skal barn ha fått alle sine vaksiner før Benepali tas i bruk. Noen vaksiner, slik som oral poliovaksine, skal ikke gis når en bruker Benepali. Vennligst forhør deg med legen din før du eller barnet gis noen vaksiner.

Benepali skal vanligvis ikke brukes hos barn med polyartritt eller utvidet oligoartritt som er yngre enn 2 år eller veier mindre enn 62,5 kg, eller hos barn med entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt som er yngre enn 12 år eller veier mindre enn 62,5 kg, eller hos barn med psoriasis som er yngre enn 6 år eller veier mindre enn 62,5 kg.

Andre legemidler og Benepali

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (inkludert anakinra, abatacept eller sulfasalazin).

Du eller barnet må **ikke bruke** Benepali sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Fertile kvinner skal anmodes om å bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under behandling med Benepali og i tre uker etter avsluttet behandling.

Benepali skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig.

Hvis du brukte Benepali under graviditeten, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon. I tillegg viste én studie at det var flere misdannelser når moren hadde fått etanercept under graviditeten sammenlignet med mødre som ikke hadde fått etanercept eller andre lignende legemidler (TNF-antagonister). Det var ikke noe spesielt mønster i typene av misdannelser som ble rapportert. En annen studie fant ingen økt risiko for misdannelser etter at mor hadde fått etanercept under graviditeten. Legen vil hjelpe deg å bestemme om fordelene av behandlingen oppveier mulig risiko for barnet ditt. Snakk med lege hvis du ønsker å amme mens du får Benepali-behandling. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Benepali under graviditet og amming før spedbarnet ditt får noen vaksiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Det finnes ingen tilgjengelig informasjon om hvorvidt Benepali påvirker evnen til å kjøre og bruke maskiner.

Benepali inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 50 mg, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Benepali

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

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

Bruk av Benepali hos voksne pasienter (over 18 år)

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

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

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

Plakkpsoriasis

Den vanlige dosen er 50 mg én gang per uke.

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

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

Bruk hos barn og ungdom

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

Barn og ungdom som veier 62,5 kg eller mer kan gis 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke ved bruk av en ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn med fast dose.

Andre etanercept-legemidler med egnede doseringsformer til barn er tilgjengelige.

Ved polyartritt eller utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder som veier 62,5 kg eller mer, eller entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder som veier 62,5 kg eller mer, er vanlig dose 25 mg gitt to ganger per uke eller 50 mg gitt én gang per uke.

Ved psoriasis hos pasienter fra alderen 6 år som veier 62,5 kg eller mer, er vanlig dose 50 mg og bør gis én gang per uke. Dersom Benepali ikke har effekt på barnets tilstand etter 12 uker, kan legen bestemme at du skal stoppe bruken av dette legemidlet.

Legen vil gi deg nærmere instruksjoner for klargjøring og oppmåling av passende dose.

Administrasjonsmåte og administrasjonsvei

Benepali gis som en injeksjon under huden (subkutan bruk).

Detaljerte instruksjoner for injisering av Benepali er gitt i avsnitt 7 «Bruksanvisning». Ikke bland Benepali-oppløsningen sammen med noe annet legemiddel.

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

Dersom du tar for mye av Benepali

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

Dersom du har glemt å ta Benepali

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

Dersom du avbryter behandling med Benepali

Symptomene dine kan vende tilbake dersom du avbryter behandlingen.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Allergiske reaksjoner

Ikke injiser mer Benepali dersom noe av det følgende skjer. **Informér legen din umiddelbart eller reis til legevakten på ditt lokale sykehus.**

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

Alvorlige allergiske reaksjoner er sjeldne. Ethvert av symptomene nevnt over kan være tegn på en allergisk reaksjon mot Benepali, du må da oppsøke lege umiddelbart.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du legger merke til noe av det følgende, kan du eller barnet trenge umiddelbar legehjelp.

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

Dette er sjeldne eller mindre vanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstander (noen av dem kan i sjeldne tilfeller være dødelige). Informer legen din umiddelbart eller reis til legevakten på ditt lokale sykehus hvis noen av disse tegnene oppstår.

Andre bivirkninger

Benepalis kjente bivirkninger er listet opp nedenfor, og de er inndelt i grupper etter synkende hyppighet.

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

blemmedannelse og hudavskalling, leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunsystem (autoimmun hepatitt, hos pasienter som også får metotreksatbehandling er frekvensen mindre vanlig), immunsykdom som kan påvirke lunger, hud og lymfeknuter (sarkoidose), betennelse eller arrdannelse på lungene (hos pasienter som også får metotreksatbehandling, er frekvensen av betennelse eller arrdannelse på lungene mindre vanlig), Lichenoide reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller trådliknende, gråhvite linjer på slimhinner), opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som forekommer som følge av at immunsystemet er svekket), erythema multiforme (betent hudutslett), kutan vaskulitt (betennelse i blodkarene i huden), skader på nerver, inkludert Guillain-Barré syndrom (en alvorlig tilstand som kan påvirke pusting og skade kroppens organer).

- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)
Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen, toksisk epidermal nekrolyse (en bakteriell infeksjon).
- **Ikke kjent** (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Merkelcellekarsinom (en form for hudkreft), Kaposi sarkom (en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden), kraftig aktivering av de hvite blodcellene som er forbundet med betennelse (makrofag aktiveringssyndrom), tilbakefall av hepatitt B (en infeksjon i lever), forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett), Listeria (en bakteriell infeksjon), skade på de små filterne i nyrene, som fører til nedsatt nyrefunksjon (glomerulonefritt).

Bivirkninger hos barn og ungdom

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Benepali

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten til den ferdigfylte sprøyten etter «EXP» (utløpsdato). Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

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

Etter at en sprøyte er tatt ut fra kjøleskapet **skal du vente i ca. 30 minutter for at Benepali-oppløsningen i sprøyten skal nå romtemperatur**. Ikke varm opp Benepali på annen måte. Deretter anbefales umiddelbar bruk.

Benepali kan oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på opptil maksimalt 30 °C i en enkeltperiode på opptil 31 dager, og deretter skal det ikke avkjøles igjen. Benepali skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av 31 dagers oppbevaring utenfor kjøleskap. Det anbefales at du noterer datoen Benepali ble tatt ut av kjøleskapet og datoen når Benepali skal kasseres (ikke mer enn 31 dager fra datoen Benepali ble tatt ut av kjøleskapet).

Inspiser oppløsningen i sprøyten. Den skal være klar til lett blakket, fargeløs eller svakt gul, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt utseende for Benepali. Ikke bruk dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er misfarget, uklar, eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede. Hvis du er bekymret for hvordan oppløsningen ser ut, skal du kontakte apoteket for hjelp.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Benepali

- Virkestoffet er etanercept. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg etanercept.
- Andre innholdsstoffer er sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Benepali inneholder natrium»).

Hvordan Benepali ser ut og innholdet i pakningen

Benepali leveres som en ferdigfylt sprøyte som inneholder en klar til lett blakket, fargeløs eller svakt gul injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Benepali er tilgjengelig i pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter og multipakninger bestående av 3 esker, hver med 4 ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
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

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: + 34 931 790 519

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

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 AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

7. Bruksanvisning

Les bruksanvisningen før du begynner å bruke Benepali og hver gang du får en ny resept. Det kan ha blitt lagt til ny informasjon.

- **Ikke** forsøk å injisere selv, med mindre lege eller sykepleier har vist deg hvordan du skal injisere.

En ferdigfylt sprøyte til engangsbruk inneholder én 50 mg dose med Benepali.

Finn en ren, godt belyst arbeidsflate og samle alt utstyret du trenger:

- **En ny Benepali ferdigfylt sprøyte**



- **Ikke** rist den ferdigfylte sprøyten.

Ikke inkludert:

- **1 spritserviett, gasbind og plaster**



- **Avfallsbeholder for skarpe gjenstander**



A. Før du begynner

1. Inspiser den ferdigfylte sprøyten:

Sjekk utløpsdatoen på etiketten til den ferdigfylte sprøyten.

- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten etter utløpsdatoen.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den har falt ned på en hard overflate. Indre komponenter i den ferdigfylte sprøyten kan ha blitt ødelagt.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis kanylehetten mangler eller ikke sitter godt på.

2. Inspiser oppløsningen:

Se på legemidlet i den ferdigfylte sprøyten.

Det skal være klart til lett blakket, fargeløst eller svakt gult, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler.

- **Ikke** bruk oppløsningen hvis den er misfarget, uklar, eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede.

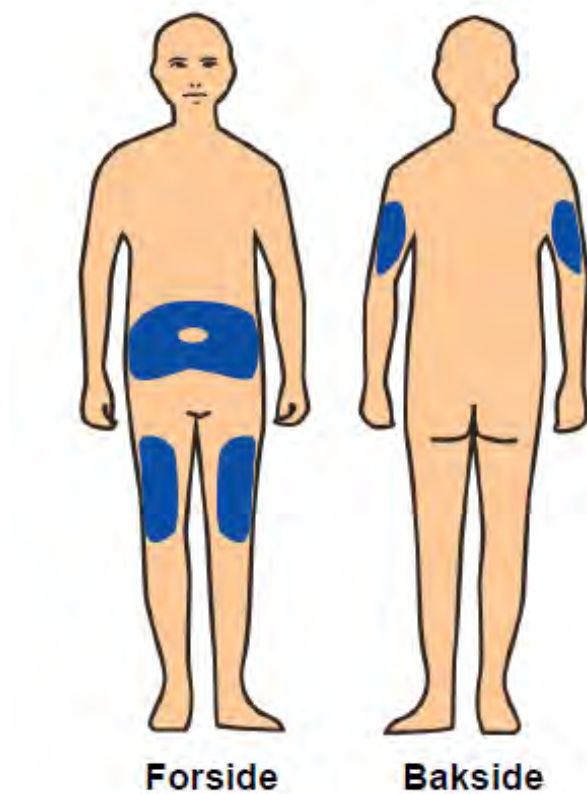
3. Vent til legemidlet når romtemperatur:

Ta en ferdigfylt sprøyte ut av kjøleskapet og la den ligge ute i romtemperatur i minst 30 minutter før du foretar injeksjonen.

Dette er viktig for at legemidlet skal bli enklere og mer komfortabelt å injisere.

- **Ikke** fjern kanylehetten før du er klar til å injisere.
- **Ikke** bruk varmekilder, som mikrobølgeovn eller varmt vann, til å varme opp Benepali.

4. Valg av injeksjonssted:



Benepali ferdigfylt sprøyte er ment for subkutan injeksjon. Injeksjonen skal gjøres i låret, magen eller på baksiden av overarmen (se bildet til venstre).

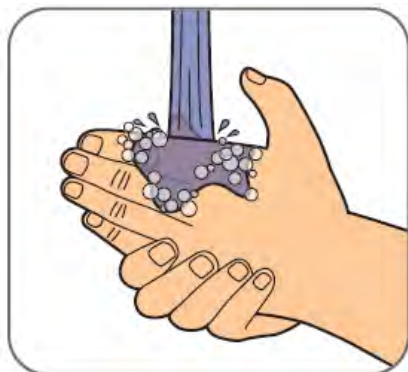
Bytt sted mellom hver nye injeksjon.

Hvis du setter injeksjonen i magen, velg et injeksjonssted som er minst 5 cm fra navlen.

- **Ikke** injiser i områder hvor huden er øm, blåmerket, rød eller hard.
- **Ikke** injiser i områder med arr eller strekkmerker.
- Hvis du har psoriasis, **ikke** injiser direkte i et opphovnet, tykt, rødt eller flassende hudområde (psoriasis-lesjoner).

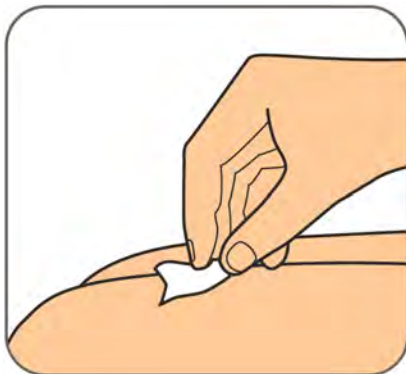
B. Injeksjonstrinn

Trinn 1:



Vask hendene med såpe og vann.

Trinn 2:

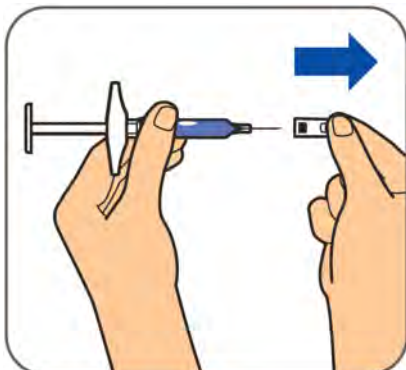


Tørk av hudområdet der det skal injiseres, med en spritserviett.

Se «Valg av injeksjonssted» for veiledning for valg av injeksjonssted.

- **Ikke** ta på dette området igjen før injeksjonen er gitt.

Trinn 3:



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

Se «Valg av injeksjonssted» for veiledning ved å velge et injeksjonssted.

- **Ikke** vri eller bøy kanylehetten når den tas av, da dette kan skade kanylen.
- **Ikke** rør ved stampelet når kanylehetten tas av.
- **Du må aldri sette tilbake kanylehetten på kanylen.**

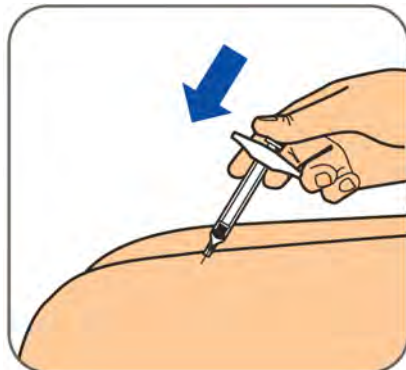
Trinn 4:



Klem og hold forsiktig fast det rengjorte hudområdet med en hånd. Hold den ferdigfylte sprøyten i en 45 graders vinkel mot huden. Med en rask, kort bevegelse, stikkes kanylen helt inn i huden.

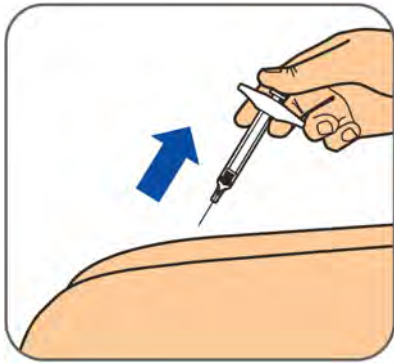
Når kanylen er fullstendig innstukket i huden, skal du slippe huden som du holder i.

Trinn 5:



Press deretter stampelet langsomt for å injisere hele Benepali-oppløsningen.

Trinn 6:



Når sprøyten er tom, fjernes kanylen fra huden i samme vinkel som ved innsetting.

- Du må **aldri** sette kanylehetten på igjen. Å sette hetten på plass igjen kan gjøre at du stikker deg på kanylen.

Kassering av utstyr:



Kast den tomme sprøyten i en godkjent avfallsbeholder for skarpe gjenstander.

Ta kontakt med helsepersonell for instruksjoner om hvordan du skal kvitte deg med en full avfallsbeholder for skarpe gjenstander. Avfallsbeholdere for skarpe gjenstander kan kjøpes på apoteket.

- **Ikke** kast avfallsbeholderen for skarpe gjenstander sammen med husholdningsavfall.
- Skal **ikke** resirkuleres.
- **Ikke** bruk Benepali ferdigfylt sprøyte om igjen.
- **Oppbevares utilgjengelig for barn.**

C. Stell av injeksjonsstedet

Dersom det oppstår en liten blødning på injeksjonsstedet kan du presse gasbind over injeksjonsstedet.

- **Ikke** masser injeksjonsstedet.

Ved behov kan du dekke injeksjonsstedet med et plaster.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Benepali 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn etanercept

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Benepali er og hva det brukes mot

Benepali inneholder virkestoffet etanercept.

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

Hos voksne (over 18 år) kan Benepali brukes mot:

- moderat til alvorlig **revmatoid artritt**
- **psoriasisartritt**
- alvorlig **aksial spondylartritt** inkludert **Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)**
- moderat til alvorlig **plakkpsoriasis**.

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

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

Hos pasienter med **psoriasisartritt** der flere ledd er involvert, kan Benepali øke evnen din til å utføre normale daglige aktiviteter.

Hos pasienter med **flere symmetriske smertefulle eller hovne ledd** (f.eks. hender, håndledd og føtter), kan Benepali bremse den strukturelle leddskaden som sykdommen har forårsaket. Benepali forskrives også for behandling av følgende sykdommer hos barn og ungdom:

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

2. Hva du må vite før du bruker Benepali

Bruk ikke Benepali

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Benepali.

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

- **Hepatitt C:** Informer legen din hvis du eller barnet har hepatitt C. Legen din kan ønske å overvåke behandlingen med Benepali i tilfelle infeksjonen forverres.
- **Forstyrrelse i blodbildet:** Oppsøk lege omgående dersom du eller barnet har tegn eller symptomer som vedvarende feber, sår hals, blåmerker, blødning eller blekhet. Slike symptomer kan tyde på en potensiell livstruende forstyrrelse i blodbildet som kan kreve at behandlingen med Benepali avbrytes.
- **Nervesystemet og øyesykdommer:** Informer legen din dersom du eller barnet har multipel sklerose eller optikusnevritt (betennelse på nervene i øynene) eller transvers myelitt (betennelse i ryggmargen). Legen din vil avgjøre om Benepali er riktig behandling.
- **Kongestiv hjertesvikt:** Informer legen din dersom du eller barnet har eller har hatt kongestiv hjertesvikt da Benepali må brukes med forsiktighet under disse forhold.
- **Kreft:** Informer legen din hvis du har eller har hatt lymfom (en form for blodkreft) eller noen andre kreftformer før du får Benepali. Pasienter med alvorlig revmatoid artritt og som har hatt sykdommen i lang tid, kan ha større risiko enn gjennomsnittet for å utvikle lymfom. Barn og voksne som bruker Benepali kan ha økt risiko for å utvikle lymfom eller andre kreftformer. Noen barne- og ungdomspasienter som har fått etanercept eller andre legemidler som virker på samme måte som etanercept, har utviklet kreft, inkludert uvanlige kreftformer, som noen ganger har ført til dødsfall. Enkelte pasienter som har fått Benepali har utviklet hudkreft. Informer legen din dersom du eller barnet utvikler forandringer i selve utseende av huden eller får utvekster på huden.
- **Vannkopper:** Informer legen din dersom du eller barnet blir utsatt for smitte av vannkopper under behandling med Benepali. Legen din vil avgjøre om forebyggende behandling mot vannkopper bør gis.
- **Alkoholmisbruk:** Benepali skal ikke brukes i behandlingen av hepatitt forårsaket av alkoholmisbruk. Informer legen din dersom du eller barn som er i din omsorg har hatt problemer med alkoholmisbruk.
- **Wegeners granulomatose:** Benepali er ikke anbefalt for behandling av Wegeners granulomatose, en sjelden betennelsessykdom. Ta kontakt med legen din hvis du eller barnet du har ansvar for har Wegeners granulomatose.
- **Legemidler mot diabetes:** Informer legen din dersom du eller barnet har diabetes eller bruker legemidler for å behandle diabetes. Legen din vil avgjøre om du eller barnet behøver mindre antidiabetisk medisin under behandling med Benepali.
- **Vaksiner:** Noen vaksiner, slik som oral poliovaksine, skal ikke gis når en bruker Benepali. Vennligst forhør deg med legen din før du eller barnet gis noen vaksiner.

Barn og ungdom

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

- **Vaksiner:** Om mulig skal barn ha fått alle sine vaksiner før Benepali tas i bruk. Noen vaksiner, slik som oral poliovaksine, skal ikke gis når en bruker Benepali. Vennligst forhør deg med legen din før du eller barnet gis noen vaksiner.

Benepali skal vanligvis ikke brukes hos barn med polyartritt eller utvidet oligoartritt som er yngre enn 2 år eller veier mindre enn 62,5 kg, eller hos barn med entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt som er yngre enn 12 år eller veier mindre enn 62,5 kg, eller hos barn med psoriasis som er yngre enn 6 år eller veier mindre enn 62,5 kg.

Andre legemidler og Benepali

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (inkludert anakinra, abatacept eller sulfasalazin).

Du eller barnet må **ikke bruke** Benepali sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Fertile kvinner skal anmodes om å bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under behandling med Benepali og i tre uker etter avsluttet behandling.

Benepali skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig.

Hvis du brukte Benepali under graviditeten, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon. I tillegg viste én studie at det var flere misdannelser når moren hadde fått etanercept under graviditeten sammenlignet med mødre som ikke hadde fått etanercept eller andre lignende legemidler (TNF-antagonister). Det var ikke noe spesielt mønster i typene av misdannelser som ble rapportert. En annen studie fant ingen økt risiko for misdannelser etter at mor hadde fått etanercept under graviditeten. Legen vil hjelpe deg å bestemme om fordelene av behandlingen oppveier mulig risiko for barnet ditt. Snakk med lege hvis du ønsker å amme mens du får Benepali-behandling. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Benepali under graviditet og amming før spedbarnet ditt får noen vaksiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Det finnes ingen tilgjengelig informasjon om hvorvidt Benepali påvirker evnen til å kjøre og bruke maskiner.

Benepali inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 50 mg, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Benepali

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

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

Bruk av Benepali hos voksne pasienter (over 18 år)

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

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

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

Plakkpsoriasis

Den vanlige dosen er 50 mg én gang per uke.

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

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

Bruk hos barn og ungdom

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

Barn og ungdom som veier 62,5 kg eller mer kan gis 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke ved bruk av en ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn med fast dose.

Andre etanercept-legemidler med egnede doseringsformer til barn er tilgjengelige.

Ved polyartritt eller utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder som veier 62,5 kg eller mer, eller entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder som veier 62,5 kg eller mer, er vanlig dose 25 mg gitt to ganger per uke eller 50 mg gitt én gang per uke.

Ved psoriasis hos pasienter fra alderen 6 år som veier 62,5 kg eller mer, er vanlig dose 50 mg og bør gis én gang per uke. Dersom Benepali ikke har effekt på barnets tilstand etter 12 uker, kan legen bestemme at du skal stoppe bruken av dette legemidlet.

Legen vil gi deg nærmere instruksjoner for klargjøring og oppmåling av passende dose.

Administrasjonsmåte og administrasjonsvei

Benepali gis som en injeksjon under huden (subkutan bruk).

Detaljerte instruksjoner for injisering av Benepali er gitt i avsnitt 7 «Bruksanvisning». Ikke bland Benepali-oppløsningen sammen med noe annet legemiddel.

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

Dersom du tar for mye av Benepali

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

Dersom du har glemt å ta Benepali

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

Dersom du avbryter behandling med Benepali

Symptomene dine kan vende tilbake dersom du avbryter behandlingen.

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

4. Mulige bivirkninger

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

Allergiske reaksjoner

Ikke injiser mer Benepali dersom noe av det følgende skjer. **Informér legen din umiddelbart eller reis til legevakten på ditt lokale sykehus.**

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

Alvorlige allergiske reaksjoner er sjeldne. Ethvert av symptomene nevnt over kan være tegn på en allergisk reaksjon mot Benepali, du må da oppsøke lege umiddelbart.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du legger merke til noe av det følgende, kan du eller barnet trenge umiddelbar legehjelp.

- Tegn på **alvorlige infeksjoner** (inkludert lungebetennelse, dype hudinfeksjoner, leddinfeksjoner og blodforgiftning), slik som høy feber, som kan være ledsaget av hoste, kortpustethet,

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

Dette er sjeldne eller mindre vanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstander (noen av dem kan i sjeldne tilfeller være dødelige). Informer legen din umiddelbart eller reis til legevakten på ditt lokale sykehus hvis noen av disse tegnene oppstår.

Andre bivirkninger

Benepalis kjente bivirkninger er listet opp nedenfor, og de er inndelt i grupper etter synkende hyppighet.

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

eller arrdannelse på lungene (hos pasienter som også får metotreksatbehandling, er frekvensen av betennelse eller arrdannelse på lungene mindre vanlig), Lichenoide reaksjoner (kløende, rødlilla hudutslett og/eller trådliknende, gråhvite linjer på slimhinner), opportunistiske infeksjoner (infeksjoner som forekommer som følge av at immunsystemet er svekket), erythema multiforme (betent hudutslett), kutan vaskulitt (betennelse i blodkarene i huden), skader på nerver, inkludert Guillain-Barré syndrom (en alvorlig tilstand som kan påvirke pusting og skade kroppens organer).

- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)
Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen, toksisk epidermal nekrolyse (en bakteriell infeksjon).
- **Ikke kjent** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Merkel-celle-karsinom (en form for hudkreft), Kaposi sarkom (en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden), kraftig aktivering av de hvite blodcellene som er forbundet med betennelse (makrofag aktiveringssyndrom), tilbakefall av hepatitt B (en infeksjon i lever), forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett), Listeria (en bakteriell infeksjon), skade på de små filterne i nyrene, som fører til nedsatt nyrefunksjon (glomerulonefritt).

Bivirkninger hos barn og ungdom

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Benepali

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten til den ferdigfylte pennen etter «EXP» (utløpsdato). Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

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

Etter at en ferdigfylt penn er tatt ut fra kjøleskapet **skal du vente i ca. 30 minutter for at Benepali-oppløsningen i pennen skal nå romtemperatur**. Ikke varm opp Benepali på annen måte. Deretter anbefales umiddelbar bruk.

Benepali kan oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på opptil maksimalt 30 °C i en enkeltperiode på opptil 31 dager, og deretter skal det ikke avkjøles igjen. Benepali skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av 31 dagers oppbevaring utenfor kjøleskap. Det anbefales at du noterer datoen Benepali ble tatt ut av kjøleskapet og datoen når Benepali skal kasseres (ikke mer enn 31 dager fra datoen Benepali ble tatt ut av kjøleskapet).

Inspiser oppløsningen i pennen ved å se igjennom det klare visningsvinduet. Den skal være klar til lett blakket, fargeløs eller svakt gul, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt utseende for Benepali. Ikke bruk dette legemidlet hvis du oppdager

at oppløsningen er misfarget, uklar, eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede. Hvis du er bekymret for hvordan oppløsningen ser ut, skal du kontakte apoteket for hjelp.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Benepali

- Virkestoffet er etanercept. Hver ferdigfylte penn inneholder 50 mg etanercept.
- Andre innholdsstoffer er sukrose, natriumklorid, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Benepali inneholder natrium»).

Hvordan Benepali ser ut og innholdet i pakningen

Benepali leveres som en injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn (injeksjonsvæske, oppløsning). Pennen inneholder en klar til lett blakket, fargeløs eller svakt gul injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Benepali er tilgjengelig i pakninger med 4 ferdigfylte penner og multipakninger bestående av 3 esker, hver med 4 ferdigfylte penner. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

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

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: + 34 931 790 519

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

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 AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

7. Bruksanvisning

Les bruksanvisningen før du begynner å bruke Benepali og hver gang du får en ny resept. Det kan ha blitt lagt til ny informasjon.

- **Ikke** forsøk å injisere selv, med mindre lege eller sykepleier har vist deg hvordan du skal injisere.

En ferdigfylt penn til engangsbruk inneholder én 50 mg dose med Benepali.

Finn en ren, flat og godt belyst arbeidsflate og samle alt utstyret du trenger:

- En ny Benepali ferdigfylt penn



- o **Ikke** rist den ferdigfylte pennen.

Ikke inkludert:

- 1 spritserviett, gasbind og plaster



- Avfallsbeholder for skarpe gjenstander



A. Før du begynner

1. Inspiser den ferdigfylte pennen:

Sjekk utløpsdatoen på etiketten til den ferdigfylte pennen.

- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen etter utløpsdatoen.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen hvis den har falt ned på en hard overflate. Indre komponenter i den ferdigfylte pennen kan ha blitt ødelagt.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen hvis kanylehetten mangler eller ikke sitter godt på.

2. Inspiser oppløsningen:

Se på legemidlet gjennom visningsvinduet.

Det skal være klart til lett blakket, fargeløst eller svakt gult, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler.

- **Ikke** bruk oppløsningen hvis den er misfarget, uklar, eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede.

3. Vent til legemidlet når romtemperatur:

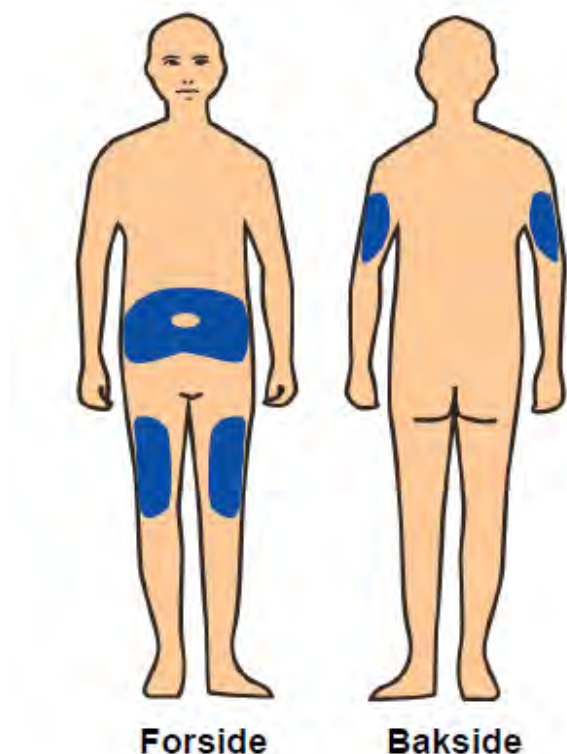
Ta én ferdigfylt penn ut av kartongen som oppbevares i kjøleskapet og la den ligge i

romtemperatur i minst 30 minutter før du foretar injeksjonen.

Dette er viktig for at legemidlet skal bli enklere og mer komfortabelt å injisere.

- **Ikke** fjern kanylehetten før du er klar til å injisere.
- **Ikke** bruk varmekilder, som mikrobølgeovn eller varmt vann, til å varme opp Benepali.

4. Valg av injeksjonssted:



Benepali ferdigfylt penn er ment for subkutan injeksjon. Injeksjonen skal gjøres i låret, magen eller på baksiden av overarmen (se bildet til venstre).

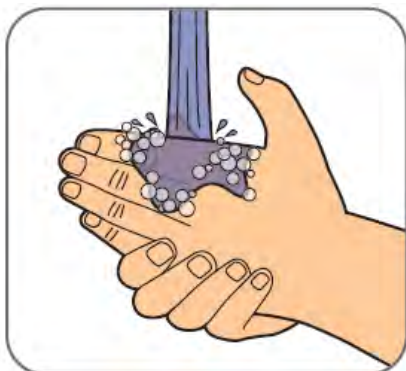
Bytt sted mellom hver nye injeksjon.

Hvis du setter injeksjonen i magen, velg et injeksjonssted som er minst 5 cm fra navlen.

- **Ikke** injiser i områder hvor huden er øm, blåmerket, rød eller hard.
- **Ikke** injiser i områder med arr eller strekkmerker.
- Hvis du har psoriasis, **ikke** injiser direkte i et opphovnet, tykt, rødt eller flassende hudområde (psoriasis-lesjoner).

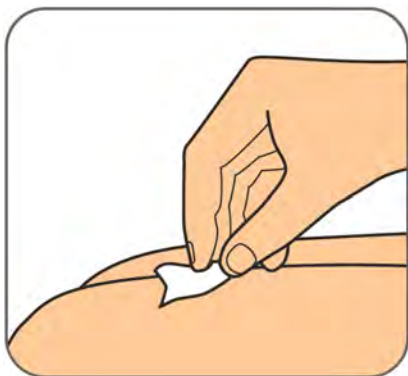
B. Injeksjonstrinn

Trinn 1:



Vask hendene med såpe og vann.

Trinn 2:

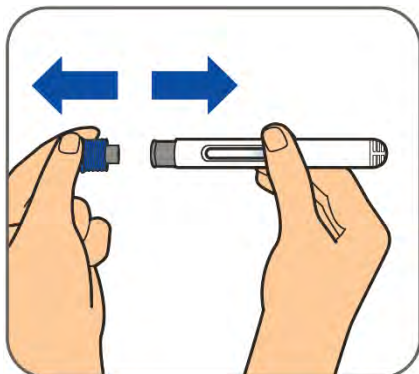


Tørk av hudområdet der det skal injiseres, med en spritserviett.

Se «Valg av injeksjonssted» for veiledning for valg av injeksjonssted.

- **Ikke** ta på dette området igjen før injeksjonen er gitt.

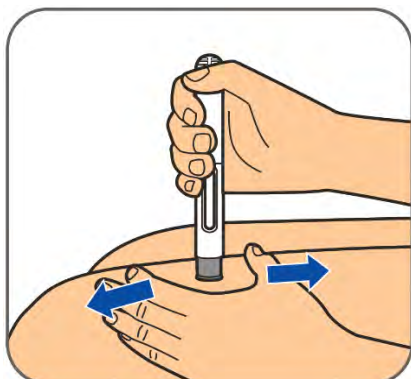
Trinn 3:



Trekk kanylehetten rett av og kast den i søppelbøtten eller avfallsbeholderen for skarpe gjenstander.

- **Ikke** vri eller bøy kanylehetten idet du fjerner den, da dette kan skade nålen. Ikke sett kanylehetten på igjen.
- **Du må aldri sette kanylehetten på igjen.**

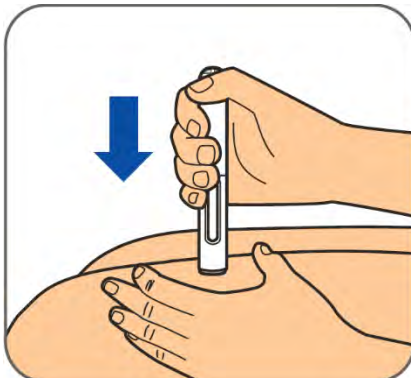
Trinn 4:



Strekk forsiktig ut huden på det rengjorte injeksjonsstedet. Hold pennen i en rett vinkel (90°) mot injeksjonsstedet.

- **Ikke** klem sammen huden.
- Å strekke ut huden gir en fast overflate.

Trinn 5:



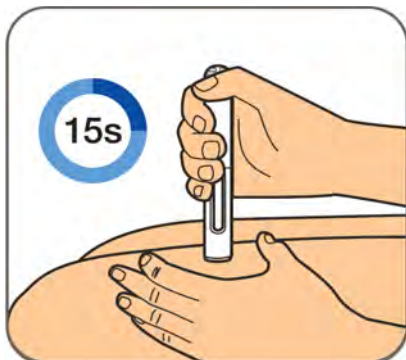
Press den ferdigfylte pennen bestemt ned mot injeksjonsstedet for å begynne injeksjonen.

Du vil høre et «klikk» idet injeksjonen begynner.

Fortsett med å holde pennen bestemt mot injeksjonsstedet.

Du vil høre et «klikk» nummer to.

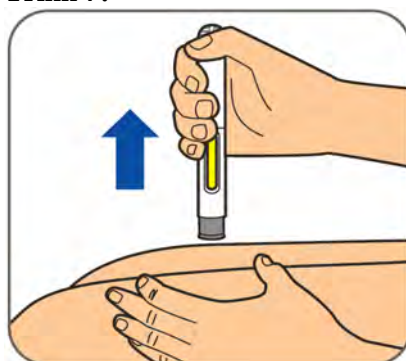
Trinn 6:



Etter det andre klikket, tell langsomt til 15 for å sikre at injeksjon er helt ferdig.

- **Ikke** lett på presset mot injeksjonsstedet før injeksjonen er helt ferdig.
- **Ikke** flytt den ferdigfylte pennen under injeksjonen.

Trinn 7:



Du kan fjerne pennen fra huden din.

Kanylebeskyttelsen vil nå dekke hele nålen.

Sjekk at det gule stempelet fyller hele visningsvinduet for å forsikre deg om at hele dosen har blitt injisert.

Kassering av utstyr:



Kast den tomme pennen i en godkjent avfallsbeholder for skarpe gjenstander.

Ta kontakt med helsepersonell for instruksjoner om hvordan du skal kvitte deg med en full avfallsbeholder for skarpe gjenstander. Avfallsbeholdere for skarpe gjenstander kan kjøpes på apoteket.

- **Ikke** kast avfallsbeholderen for skarpe gjenstander sammen med husholdningsavfall.
- Skal **ikke** resirkuleres.
- **Oppbevares utilgjengelig for barn.**

C. Stell av injeksjonsstedet

Dersom det oppstår en liten blødning på injeksjonsstedet kan du presse gasbind over injeksjonsstedet.

- **Ikke** masser injeksjonsstedet.

Ved behov kan du dekke injeksjonsstedet med et plaster.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for etanercept har PRAC kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på tilgjengelige data i litteraturen og fra spontane rapporter i overvåkning etter markedsføring om risiko for forekomst av glomerulonefritt, inkludert tilfeller med et nært tidsmessig forhold og seponering/dosereduksjon med symptombedring («positive dechallenge»), vurderer PRAC det slik at en årsakssammenheng mellom etanercept og glomerulonefritt ikke kan utelukkes. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder etanercept, skal endres i samsvar med dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefalinger støtter CHMP PRACs helhetlige konklusjoner og grunnlag for anbefalingen.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for etanercept mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder etanercept er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).