

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enbrel 25 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass 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

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske).

Pulveret er hvitt. Oppløsningsvæsken er en klar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Enbrel 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.

Enbrel kan gis som monoterapi ved metotreksatintoleranse eller når fortsatt behandling med metotreksat er uhensiktsmessig.

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

Enbrel 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. Enbrel 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, AS)

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-steroide 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 Enbrel 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 Enbrel bør få Enbrel pasientkort.

Enbrel er tilgjengelig i styrkene 10 mg, 25 mg og 50 mg.

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose er 25 mg Enbrel administrert to ganger per uke. Alternativt er det vist at 50 mg administrert én gang per uke er sikkert og effektivt (se pkt. 5.1).

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

Anbefalt dose er 25 mg Enbrel 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 av Enbrel er 25 mg 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 50 mg én gang per uke. Behandling med Enbrel 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 Enbrel 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

Dosetilpasning er ikke nødvendig.

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

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

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Juvenil idiopatisk artritt

Anbefalt dose er 0,4 mg/kg (opp til 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.

Styrken 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 i alderen 4 år og eldre, ved ukentlig subkutan administrering av 0,8 mg/kg (se pkt. 5.1).

Enbrel 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 (opp til 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 Enbrel er indisert, bør ovennevnte veiledning for behandlingsvarighet følges. Dosen bør være 0,8 mg/kg (opp til maksimum 50 mg per dose) én gang per uke.

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

Administrasjonsmåte

Enbrel administreres ved subkutan injeksjon. Enbrel pulver til oppløsning må rekonstitueres i 1 ml oppløsningsvæske før bruk (se pkt. 6.6).

Instruksjoner for tilberedning og administrering av rekonstituert Enbrel hetteglass 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 Enbrel skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres(eller noteres) i pasientjournalen.

Infeksjoner

Pasienter skal utredes for infeksjoner før, under og etter behandling med Enbrel, 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 Enbrel (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 Enbrel må overvåkes nøye. Dersom pasienten utvikler en alvorlig infeksjon, bør behandlingen med Enbrel avsluttes. Sikkerhet og effekt av Enbrel hos pasienter med kroniske infeksjoner har ikke blitt undersøkt. Forsiktighet bør utvises når Enbrel 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 Enbrel.

Før oppstart av behandling med Enbrel, 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 immunosuppressiv behandling. Passende screeningtester, for eksempel tuberkulin hudtest og røntgenbilde av brystet, bør utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan forekomme). 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 Enbrel ikke igangsettes. Hvis inaktiv ("latent") tuberkulose diagnostiseres må behandling for latent tuberkulose startes med anti-tuberkulosebehandling før oppstart med Enbrel, og i overensstemmelse med lokale retningslinjer. I denne situasjonen skal nytte/risiko- forholdet av Enbrel-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 Enbrel 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, Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Enbrel bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt hepatitt C.

Samtidig behandling med anakinra

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

Samtidig behandling med abatacept

Samtidig bruk av abatacept og Enbrel 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 Enbrel har vært rapportert som vanlige. Allergiske reaksjoner har inkludert angioødem og urtikaria. Alvorlige reaksjoner har forekommet. Dersom alvorlig allergisk eller anafylaktisk reaksjon oppstår, bør Enbrel-behandlingen avbrytes umiddelbart og nødvendig behandling igangsettes.

Immunsuppresjon

Siden TNF medierer inflammasjon og modulerer cellulære immunresponser, eksisterer muligheten for at TNF-antagonister, inkludert Enbrel, påvirker vertens forsvar mot infeksjoner og malignitet. I en studie med 49 voksne revmatoid artritt-pasienter behandlet med Enbrel, 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 Enbrel-behandlingen midlertidig, og vurderes for profylaktisk behandling med Varicella Zoster Immunglobulin.

Sikkerhet og effekt av Enbrel 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 risikoeestimeringen.

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 Enbrel. 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 Enbrel. Tilfeller av Merkel-celle-karsinom er svært sjeldent rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med Enbrel. 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 Enbrel sammenlignet med kontrollpasienter, særlig hos pasienter med psoriasis.

Vaksinasjoner

Levende vaksiner bør ikke gis samtidig med Enbrel. Det finnes ingen tilgjengelige data på sekundær overføring av infeksjoner med levende vaksiner hos pasienter som får Enbrel. 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 Enbrel, i stand til å aktivere effektiv B-celleimmunrespons mot pneumokokkpolysakkaridvaksinen, men aggregattitre var moderat lavere, og sammenlignet med pasienter som ikke fikk Enbrel, oppnådde få pasienter dobbel økning i titre. Den kliniske signifikansen av dette er ikke kjent.

Dannelse av autoantistoffer

Behandling med Enbrel 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 Enbrel. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som behandles med Enbrel 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, blekhet) mens de behandles med Enbrel, skal de omgående ta kontakt med lege. Slike pasienter bør undersøkes øyeblikkelig, inkludert full blodtelling. Hvis bloddyskrasi bekreftes, bør Enbrel seponeres.

Nevrologiske forstyrrelser

Det har vært sjeldne rapporter om CNS demyeliniseringsforstyrrelser hos pasienter som behandles med Enbrel (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 Enbrel-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 Enbrel 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 Enbrel og metotreksat i noen uventede sikkerhetsobservasjoner, og sikkerhetsprofilen av Enbrel gitt i kombinasjon med metotreksat var tilsvarende profiler rapportert i studier med Enbrel eller metotreksat alene. Langtidsstudier med hensyn på sikkerheten av kombinasjonen pågår. Langvarig sikkerhet av Enbrel i kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) har ikke blitt fastslått.

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

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

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 Enbrel brukes hos pasienter som også har kongestiv hjertesvikt (CHF). Det foreligger post-marketing rapporter om forverring av CHF, med og uten identifiserbare utløsende faktorer hos pasienter som tar Enbrel. 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 Enbrel 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 Enbrel, 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 Enbrel eller placebo for moderat til alvorlig alkoholisk hepatitt, var Enbrel ikke effektiv og dødelighetsraten hos pasienter som ble behandlet med Enbrel var signifikant høyere etter 6 måneder. Som en følge av dette skal Enbrel ikke brukes hos pasienter for behandling av alkoholisk hepatitt. Leger bør utvise forsiktighet ved bruk av Enbrel hos pasienter som også har moderat til alvorlig alkoholisk hepatitt.

Wegeners granulomatose

Enbrel ble ikke vist å være effektiv behandling for Wegeners granulomatose i en placebo-kontrollert studie med 89 voksne pasienter som fikk Enbrel 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 Enbrel, sammenlignet med kontrollgruppen. Enbrel anbefales ikke til behandling av Wegeners granulomatose.

Hypoglykemi hos pasienter som får behandling for diabetes

Hypoglykemi har blitt rapportert etter initiering av Enbrel 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 Enbrel, 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 Enbrel igangsettes (se Vaksinasjoner ovenfor).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjonsbehandling med anakinra

Det ble observert større forekomst av alvorlige infeksjoner blant voksne pasienter behandlet med Enbrel og anakinra i kombinasjon sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun Enbrel 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 Enbrel og anakinra sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun Enbrel (se pkt. 4.4 og 4.8). Kombinasjonen av Enbrel og anakinra har ikke vist økte kliniske fordeler og anbefales derfor ikke.

Kombinasjonsbehandling med abatacept

Samtidig bruk av abatacept og Enbrel 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. 4.4).

Kombinasjonsbehandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med voksne pasienter som fikk Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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

Enbrel og i tre uker etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det er ikke vist fosterskade eller skade på neonatal rotte grunnet etanercept i utviklings- toksisitetstudier 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. Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel før det har gått 16 uker etter morens siste dose med Enbrel.

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 eller bruke maskiner

Enbrel 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 Enbrel. TNF-antagonister, slik som Enbrel, 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 Enbrel. Rapportene har omfattet fatale og livstruende infeksjoner og sepsis. Det er også rapportert forskjellige kreftformer i forbindelse med bruk av Enbrel, 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 Enbrel. Det er også sjeldne rapporter om lupus, lupusrelaterte tilstander og vaskulitt.

Bivirkningstabell

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

For hver organsystemklasse 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 ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse-system	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)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (inkludert øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, cystitt, hudinfeksjon)*		Alvorlige infeksjoner (inkludert pneumoni, cellulitt, bakteriell artritt, sepsis og parasittinfeksjon)*	Tuberkulose, opportunistiske infeksjon (inkludert invasive sopp-, protoz-, bakterielle, atypiske mykobakterielle, virale infeksjoner og Legionella)*		Reaktivering av hepatitt B, listeria
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)			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 (deriblant antinøytrofil cytoplasmaantistoff-positiv vaskulitt)	Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaksjoner (inkludert angioødem, bronkospasmer), sarkoidose		Forverring av symptomer på dermatomyositt
Nevrologiske sykdommer	Hodepine			CNS-demyeliniseringstilfeller som minner om multipel sklerose eller lokaliserte demyeliniseringsfo		

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)
				rhoid som for eksempel optikusnevritt og transvers myelitt (se pkt. 4.4), perifere demyeliniseringstilfeller inkludert Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motor nevpoti (se pkt. 4.4), 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	Angiødem, psoriasis (inkludert nytt utbrudd eller forverring og pustuløs, hovedsakelig i håndflater og fotsåler), urtikaria, psoriasislignende utslett	Steven-Johnsons syndrom, kutan vaskulitt (inkludert hypersensitivitetsvaskulitt), erythema multiforme, lichenoid 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 administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert blødninger, hematoma, 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 Enbrel i opptil omtrent 6 år i kliniske studier, deriblant 231 pasienter behandlet med Enbrel 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 Enbrel-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 Enbrel-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 Enbrel i åpne og dobbeltblinde studier i opptil 2,5 år.

Av en gruppe på 7416 pasienter som ble behandlet med Enbrel 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 Enbrel 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 behandlingsgruppen 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 Enbrel, 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 Enbrel i opp til 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 Enbrel alene, metotreksat alene eller Enbrel i kombinasjon med metotreksat, var hyppigheten av alvorlige infeksjoner sammenlignbar mellom behandlingsgruppene. Det kan allikevel ikke utelukkes at kombinasjonen Enbrel 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 Enbrel og pasienter som fikk placebo i placebokontrollerte studier med opptil 24 ukers varighet. De alvorlige infeksjonene som Enbrel-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 Enbrel. Patogener rapportert inkluderer bakterier, mykobakterier (inkludert tuberkulose), virus og sopp. Noen infeksjoner oppsto innen få uker etter behandlingsstart med Enbrel 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 Enbrel kan øke dødeligheten hos pasienter med etablert sepsis.

Opportunistiske infeksjoner har blitt rapportert i forbindelse med Enbrel, 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 Enbrel. 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 Enbrel (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 Enbrel sammenlignet med 4 % av pasientene som fikk placebo) og ved *Crithidia luciliae* assay (3 % av pasientene behandlet med Enbrel sammenlignet med ingen av pasientene som fikk placebo). Andelen av pasientene behandlet med Enbrel som utviklet antikardiolipin antistoffer økte tilsvarende sammenlignet med pasienter som fikk placebo. Det er ukjent hvordan langtidsbehandling med Enbrel påvirker utviklingen av autoimmune sykdommer.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av pasienter, inkludert de som er revmatoid faktorpositive, 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 Enbrel og anakinra enn blant pasienter som fikk behandling med Enbrel 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).

Pediatrisk 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 pediatrisk 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 Enbrel subkutan to ganger per uke i tre uker ved et uhell, uten å oppleve uventede bivirkninger. Det foreligger ingen kjent antidot mot Enbrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere,
ATC-kode: L04AB01

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 reseptorene 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-medierte cellulære respons ved å gjøre TNF biologisk inaktiv. Etanercept kan også påvirke biologiske responser kontrollert av ytterligere molekyler undergrupper (f.eks. cytokiner, adhesjonsmolekyler eller proteinaser) som er induert eller regulert av TNF.

Klinisk sikkerhet og effekt

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, fire studier hos voksne med plakkpsoriasis, tre studier med juvenil idiopatisk artritt og en studie hos barn med plakkpsoriasis.

Voksne pasienter med revmatoid artritt

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

Ca. 15 % av pasientene som fikk Enbrel oppnådde en ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6

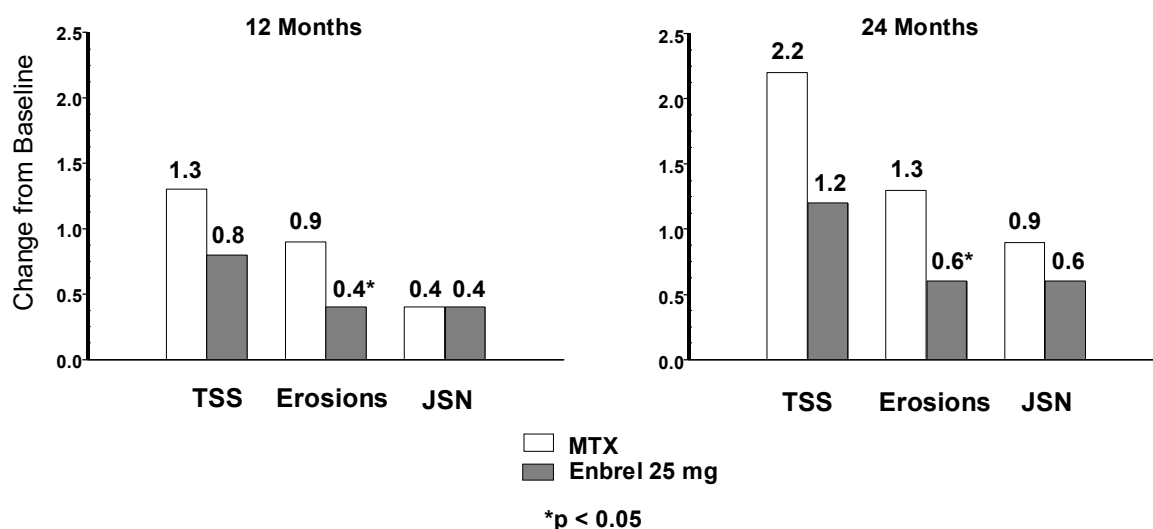
sammenlignet med færre enn 5 % av pasientene i placeboarmen. Hos pasientene som fikk Enbrel kom de kliniske responsene generelt 1 til 2 uker etter behandlingsstart og forekom nesten alltid innen 3 måneder. En doserespons ble observert; resultater med 10 mg lå i mellom placebo og 25 mg. Enbrel var signifikant 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 Enbrel sammenlignet med kontroller ved 3 og 6 måneder.

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

Effekten av Enbrel 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 Enbrel ble administrert subkutant (SC) to ganger i uken i opp til 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 opp til 24 måneder. Den kliniske forbedringen med Enbrel 25 mg med virkning etter 2 uker var den samme som man hadde sett i tidligere studier, og ble vedlikeholdt i opp til 24 måneder. Ved utgangspunktet hadde pasientene en moderat grad av handikap med en gjennomsnittlig HAQ-score på 1,4 til 1,5. Behandling med Enbrel 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 utgangspunktet og etter henholdsvis 6, 12 og 24 måneder. Dosen på 10 mg Enbrel hadde gjennomgående mindre effekt på den strukturelle skade enn dosen på 25 mg. Dosen på 25 mg Enbrel var signifikant bedre enn metotreksat hva gjelder erosjonsscore etter både 12 og 24 måneder. Forskjellene mellom metotreksat og Enbrel 25 mg var ikke statistisk signifikante med hensyn på TSS og JSN. Resultatene er skissert i figuren nedenfor.

Radiografisk progresjon: Sammenligning av Enbrel 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 Enbrel alene (25 mg to ganger i uken), metotreksat alene (7,5-20 mg ukentlig, median dose 20 mg) eller en kombinasjon av Enbrel 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 Enbrel i kombinasjon med metotreksat, hadde signifikant høyere ACR 20-, ACR 50- og ACR 70-responser 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 Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder.

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

Endepunkt	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + 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 ved utgangspunktet ^b	5,5	5,7	5,5
Score ved uke 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisjon (forbedring) ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Utgangspunktet	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.

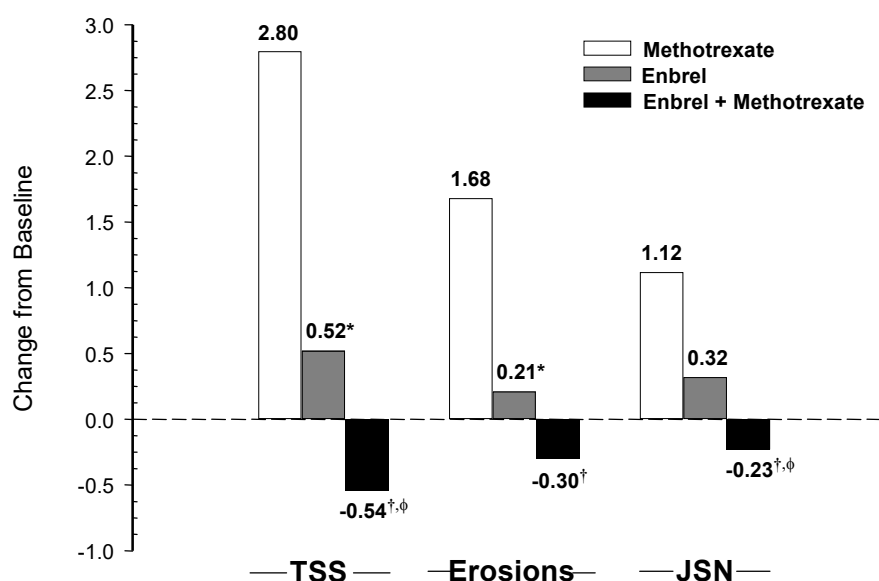
b: Verdier for DAS er gjennomsnitt.

c: Remisjon er definert som DAS < 1,6

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

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

Radiografisk progresjon: Sammenligning av Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel 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 Enbrel vs. metotreksat, † = p < 0,05 for sammenligninger av Enbrel + metotreksat vs.

metotreksat og $\phi = p < 0,05$ for sammenligninger av Enbrel + metotreksat vs. Enbrel.

Det ble også observert signifikante fordeler med Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder. Tilsvarende ble de signifikante fordelene med Enbrel 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-ndring $\leq 0,5$) ved 24 måneder høyere i gruppene behandlet med Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel alene og metotreksat alene (henholdsvis 62 %, 50 % og 36 %; $p < 0,05$). Forskjellen mellom Enbrel 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 Enbrel (to 25 mg SC 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 Enbrel én gang per uke, og 153 pasienter fikk 25 mg Enbrel to ganger per uke. Sikkerhets- og effektprofilene for de to Enbrel-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 Enbrel 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 Enbrel (basert på dosefinnende studier hos pasienter med revmatoid artritt) 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**

	Prosentandel pasienter	
	Placebo	Enbrel ^a
Psoriasisartritt-respons	n = 104	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 Enbrel subkutan to ganger per uke

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

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

Blant pasientene med psoriasisartritt som fikk Enbrel, var den kliniske responsen et faktum ved første visitt (4 uker), og den ble holdt ved like gjennom seks måneders behandling. Enbrel 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 Enbrel 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-ending $\leq 0,5$) ved 12 måneder høyere i Enbrel-gruppen sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 73 % mot 7 %, $p \leq 0,001$). Effekten av Enbrel 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		
	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Tid		
Måned 12	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09) ^a

SE = standard feil.

a. $p = 0.0001$.

Enbrelbehandling 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 Enbrel 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 Enbrel ved Bekhterevs sykdom ble vurdert i tre randomiserte, dobbeltblinde studier som sammenlignet to ganger ukentlig administrasjon av 25 mg Enbrel og placebo. Totalt 401 pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), hvorav 203 ble behandlet med Enbrel, ble inkludert. 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 Enbrel (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 gjenstående 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 Enbrel 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	Enbrel 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: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo		
b: $p=0,002$, Enbrel vs. placebo		

Blant pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) som fikk Enbrel, 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 utgangspunktet som hos de som ikke fikk annen behandling ved utgangspunktet.

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

I en fjerde studie ble sikkerhet og effekt av 50 mg Enbrel (to 25 mg subkutane injeksjoner) administrert én gang per uke og 25 mg Enbrel administrert to ganger per uke, vurdert i en

dobbelblind, 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 Enbrel hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt (nr-AxSpa) ble vurdert i en randomisert, 12-ukers dobbeltblindet, placebokontrollert studie. Studie 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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*	Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Justert gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet var 3,8 for pasienter behandlet med Enbrel ($n = 95$) 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 Enbrel.

Enbrel viste statistisk signifikant større forbedring fra utgangspunktet til uke 12 sammenlignet med placebo, i de fleste vurderinger av helse relatert 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 Enbrel, var et faktum ved første visitt (2 uker) og ble opprettholdt gjennom 2 år med behandling. Forbedringer i helse relatert 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Pasienter som opplevde oppblussing av sykdommen ble behandlet på nytt med Enbrel 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 Enbrel.

Det viktigste sekundære målet for studie 2 var å anslå når oppblussingen ville starte etter seponering av Enbrel, 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 Enbrel-behandlingen.

Median tid til oppblussing etter seponering av Enbrel 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 Enbrel-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 Enbrel 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

Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel med andre systemiske behandlinger. Sikkerhet og effekt av Enbrel 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 utgangspunktet) ved 12 uker.

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

Studie 2 vurderte 652 pasienter med kronisk plakkpsoriasis ved hjelp av samme inklusjonskriterier

som studie 1, men i tillegg med et minimumspsoriasisområde og alvorlighetsgrad (PASI) på 10 ved screening. Enbrel 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 Enbrel-dosene. Etter 12 ukers behandling begynte pasientene i placebogruppen behandling med blindet Enbrel (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 Enbrel eller placebo to ganger per uke i 12 uker og deretter fikk alle pasienter åpen behandling med 25 mg Enbrel 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 Enbrel eller placebo én gang per uke i 12 uker og deretter fikk alle pasienter åpen behandling med 50 mg Enbrel én gang per uke i ytterligere 12 uker.

I studie 1 hadde pasientgruppen behandlet med Enbrel 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 Enbrel-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

Respons (%)	-----Studie 2-----					-----Studie 3-----			-----Studie 4-----		
	Placebo n = 166 wk 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 wk 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 wk 12	-----Enbrel-----	
		25 mg to ggr/uke		50 mg to ggr/uke			25 mg to ggr/uke	50 mg to ggr/uke		50 mg en ggr/uke	50 mg en ggr/uke
		n = 162 wk 12	n = 162 wk 24 ^a	n = 164 wk 12	n = 164 wk 24 ^a		n = 196 wk 12	n = 196 wk 12		n = 96 wk 12	n = 90 wk 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 Enbrel 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 Enbrel, 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 utgangspunktet) og tid til relapse (definert som tap av minst halvparten av forbedringen som ble oppnådd mellom utgangspunktet og uke 24). I løpet av perioden uten behandling, returnerte psoriasis symptomene gradvis med en mediantid til relapse av sykdom på tre måneder. Det ble ikke observert rebound oppblussing eller psoriasisrelaterte alvorlige uønskede hendelser. Data tydet på at pasienter som initialt responderte på behandling, hadde fordel av gjentatt behandling med Enbrel.

I studie 3 opprettholdt hovedandelen av pasientene (77 %) som initialt var randomisert til 50 mg to ganger per uke og fikk Enbrel-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 Enbrel-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 Enbrel ble administrert uten opphold, ble den kliniske responsen opprettholdt og sikkerheten var sammenlignbar med korttidsstudier.

En analyse av kliniske data avslørte ingen utgangspunktet sykdomskaraktistika 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 Enbrel

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

Hos pasienter behandlet med godkjente doser etanercept i kliniske studier i opptil 12 måneder, var kumulative rater for anti-etanercept antistoffer omtrent 6 % for pasienter med revmatoid artritt, 7,5 % for pasienter med psoriasisartritt, 2 % for pasienter med ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom), 7 % for pasienter med psoriasis, 9,7 % for pasienter med pediatrik psoriasis og 4,8 % for pasienter med juvenil idiopatisk artritt.

Andelen pasienter som utviklet antistoffer mot etanercept i langtidsstudier (opptil 3,5 år) øker over tid, som forventet. På grunn av at antistoffene er forbigående av natur, var likevel nyforekomsten av antistoffer, som ble detektert ved hvert evalueringstidspunkt, vanligvis mindre enn 7 % hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasis.

I en psoriasisstudie med lang varighet der pasienter brukte 50 mg to ganger i uken i 96 uker var nyforekomst av antistoffer observert ved hvert evalueringstidspunkt opptil omtrent 9 %.

Pediatrik populasjon

Barn med juvenil idiopatisk artritt

Sikkerheten og effekten av Enbrel 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-steriod 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) Enbrel subkutan to ganger per uke. I del 2 ble pasienter med en klinisk respons ved dag 90, randomisert til å fortsette med Enbrel eller til placebo i fire måneder og ble vurdert for oppblussing 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 aktive ledd, bevegelseshemming, legens og pasientens/foreldres helhetsvurdering, funksjonsvurdering og erytrocytt sedimentasjonsrate (ESR). Oppblussing 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 Enbrel et oppbluss 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 oppbluss ≥ 116 dager for pasienter som fikk Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel i inntil 10 år. Hyppighet av alvorlige bivirkninger og alvorlige infeksjoner økte ikke ved langtidsseponering.

Langtidssikkerheten ved bruk av Enbrel alene ($n=103$), Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel, 7 (6 %) hadde trukket seg fra behandlingen på grunn av lav/inaktiv sykdom, 5 (5 %) hadde startet Enbrel på nytt etter en tidligere seponering fra behandlingen, og 45 (41 %) hadde stoppet Enbrel (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 Enbrel, 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 Enbrel 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 Enbrel-behandling hos dem som ikke responderer innen 3 måneder etter oppstart med Enbrel. Det er heller ikke utført studier for å vurdere effektene av reduksjon av den anbefalte dosen med Enbrel etter langtidsbruk av Enbrel hos pasienter med JIA.

Barn med plakkpsoriasis

Effekten av Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel en positiv effektrespons (for eksempel PASI 75) enn de

som ble randomisert til placebo.

Pediatrik plakkpsoriasis utfall ved 12 uker		
	Enbrel 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

^a p < 0,0001 sammenlignet med placebo

Etter den 12-ukers dobbeltblinde behandlingsperioden fikk alle pasienter Enbrel 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 Enbrel. Med fortsatt behandling vedvarte responser i opp til 48 uker.

Sikkerhet og effekt ved langvarig bruk av Enbrel 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 den 48-ukers-studien som er omtalt ovenfor. Langtidserfaringen med Enbrel var vanligvis sammenlignbar med den opprinnelige 48-ukers-studien 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 nedbrytningsprodukter så vel som modersubstansen.

Absorpsjon

Etanercept absorberes sakte fra SC 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 Enbrel gitt subkutan hos friske frivillige, er gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, og arealet under kurven var $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{t/ml}$.

Gjennomsnittlige serumkonsentrasjonsprofiler ved steady-state hos pasienter som ble behandlet med 50 mg Enbrel én gang per uke (n=21) og pasienter som ble behandlet med 25 mg Enbrel 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 mgt/l og 316 mgt/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 mikrogram $\times$ t/ml og 474 mikrogram $\times$ t/ml for 50 mg Enbrel 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 Enbrel hos pasienter med revmatoid artritt, med 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.

Pediatrik populasjon

Barn med juvenil idiopatisk artritt

I studien på juvenil idiopatisk artritt med polyartikulært forløp, fikk 69 pasienter (i alderen 4 til 17 år) Enbrel 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.

Barn med plakkpsoriasis

Pasienter med pediatrik 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 mikrogram/ml ved 12, 24 og 48 uker. Disse gjennomsnittlige konsentrasjonene hos pasienter med pediatrik 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 Enbrel ble påvist i toksikologiske studier. Enbrel ble vurdert som non-gentoksisk etter en hel rekke *in vitro* og *in vivo* tester. Karsinogenisitetsstudier og standardvurderinger av fertilitet og postnatal toksisitet, ble ikke utført

med Enbrel på grunn av utviklingen av nøytraliserende antistoffer hos gnagere.

Enbrel induerte 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. Enbrel 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 av legemidlet som var over 27 ganger høyere enn den oppnådd hos mennesker ved anbefalt dose på 25 mg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Pulver

Mannitol (E421)
Sakkarose
Trometamol

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

4 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er vist for 6 timer ved temperaturer på opptil 25 °C etter rekonstituering. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerte legemidlet anvendes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke overskride 6 timer ved temperaturer på opptil 25 °C, med mindre tilberedningen er gjort under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Enbrel kan oppbevares ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker og skal deretter ikke avkjøles igjen. Enbrel skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av fire ukers oppbevaring utenfor kjøleskap.

For oppbevaringsbetingelser for det rekonstituerte legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare hetteglass (2 ml, type I glass) med gummipropp, aluminiumforsegling og «flip-off»-kapsel av plast.

Eskene inneholder 4 hetteglass med Enbrel og 8 spritservietter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Enbrel rekonstitueres med 1 ml vann til injeksjonsvæsker før bruk og administreres ved subkutan injeksjon. Enbrel inneholder ikke konserveringsmidler, og tilberedningen med vann til

injeksjonsvæsker bør derfor gis så raskt som mulig og innen 6 timer etter rekonstituering. Oppløsningen skal være klar og fargeløs til svakt gul eller svakt brun, uten klumper, flak eller partikler. Noe hvitt skum kan bli værende igjen i hetteglasset – dette er normalt. Enbrel skal ikke brukes hvis alt pulveret i hetteglasset ikke løser seg opp innen 10 minutter. Begynn på nytt med et annet hetteglass dersom dette er tilfelle.

Instruksjoner for tilberedning og administrering av rekonstituert Enbrel hetteglass er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, pkt. 7, "Bruksanvisning".

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/126/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. februar 2000

Dato for siste fornyelse: 26. november 2009

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

Enbrel 25 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass 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

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske).

Pulveret er hvitt. Oppløsningsvæsken er en klar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Enbrel 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.

Enbrel kan gis som monoterapi ved metotreksatintoleranse eller når fortsatt behandling med metotreksat er uhensiktsmessig.

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

Enbrel 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. Enbrel 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, AS)

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 Enbrel 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 Enbrel bør få Enbrel pasientkort.

Enbrel er tilgjengelig i styrkene 10 mg, 25 mg og 50 mg.

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose er 25 mg Enbrel administrert to ganger per uke. Alternativt er det vist at 50 mg administrert én gang per uke er sikkert og effektivt (se pkt. 5.1).

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

Anbefalt dose er 25 mg Enbrel 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 av Enbrel er 25 mg 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 50 mg én gang per uke. Behandling med Enbrel 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 Enbrel 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

Dosetilpasning er ikke nødvendig.

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

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

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Juvenil idiopatisk artritt

Anbefalt dose er 0,4 mg/kg (opp til 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.

Styrken 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 tilsvarer sikkerhetsprofilen som er sett hos voksne og barn i alderen 4 år og eldre, ved ukentlig administrering av 0,8 mg/kg subkutan (se pkt. 5.1).

Enbrel 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 (opp til 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 Enbrel er indisert, bør ovennevnte veiledning for behandlingsvarighet følges. Dosen bør være 0,8 mg/kg (opp til maksimum 50 mg per dose) én gang per uke.

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

Administrasjonsmåte

Enbrel administreres ved subkutan injeksjon. Enbrel pulver til oppløsning må rekonstitueres i 1 ml oppløsningsvæske før bruk (se pkt. 6.6).

Instruksjoner for tilberedning og administrering av rekonstituert Enbrel hetteglass 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 Enbrel skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres (eller noteres) i pasientjournalen.

Infeksjoner

Pasienter skal utredes for infeksjoner før, under og etter behandling med Enbrel, 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 Enbrel (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 Enbrel må overvåkes nøye. Dersom pasienten utvikler en alvorlig infeksjon, bør behandlingen med Enbrel avsluttes. Sikkerhet og effekt av Enbrel hos pasienter med kroniske infeksjoner har ikke blitt undersøkt. Forsiktighet bør utvises når Enbrel 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 Enbrel.

Før oppstart av behandling med Enbrel, 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 immunosuppressiv behandling. Passende screeningtester, for eksempel tuberkulin hudtest og røntgenbilde av brystet, bør utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan forekomme). 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 Enbrel ikke igangsettes. Hvis inaktiv ("latent") tuberkulose diagnostiseres må behandling for latent tuberkulose startes med anti-tuberkulosebehandling før oppstart med Enbrel, og i overensstemmelse med lokale retningslinjer. I denne situasjonen skal nytte/risiko- forholdet av Enbrel-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 Enbrel-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, Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Enbrel bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt hepatitt C.

Samtidig behandling med anakinra

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

Samtidig behandling med abatacept

Samtidig bruk av abatacept og Enbrel 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 Enbrel har vært rapportert som vanlige. Allergiske reaksjoner har inkludert angioødem og urtikaria. Alvorlige reaksjoner har forekommet. Dersom alvorlig allergisk eller anafylaktisk reaksjon oppstår, bør Enbrel-behandlingen avbrytes umiddelbart og nødvendig behandling igangsettes.

Kanyleheten i gummi til sprøyten med oppløsningsvæske inneholder lateks (tørr naturgummi) som kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner ved håndtering av eller administrering av Enbrel til personer med kjent eller mulig lateksallergi.

Immunsuppresjon

Siden TNF medierer inflammasjon og modulerer cellulære immunresponser, eksisterer muligheten for at TNF-antagonister, inkludert Enbrel, påvirker vertens forsvar mot infeksjoner og malignitet. I en studie med 49 voksne revmatoid artritt-pasienter behandlet med Enbrel, 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 Enbrel-behandlingen midlertidig, og vurderes for profylaktisk behandling med Varicella Zoster Immunglobulin.

Sikkerhet og effekt av Enbrel 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 Enbrel. 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 Enbrel. Tilfeller av Merkel-celle-karsinom er svært sjeldent rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med Enbrel. 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 Enbrel sammenlignet med kontrollpasienter, særlig hos pasienter med psoriasis.

Vaksinasjoner

Levende vaksiner bør ikke gis samtidig med Enbrel. Det finnes ingen tilgjengelige data på sekundær overføring av infeksjoner med levende vaksiner hos pasienter som får Enbrel. 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 Enbrel, i stand til å aktivere effektiv B-celleimmunrespons mot pneumokokkpolysakkaridvaksinen, men aggregattitre var moderat lavere, og sammenlignet med pasienter som ikke fikk Enbrel, oppnådde få pasienter dobbel økning i titre. Den kliniske signifikansen av dette er ikke kjent.

Dannelse av autoantistoffer

Behandling med Enbrel 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 Enbrel. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som behandles med Enbrel 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, blekhet) mens de behandles med Enbrel, skal de omgående ta kontakt med lege. Slike pasienter bør undersøkes øyeblikkelig, inkludert full blodtelling. Hvis bloddyskrasi bekreftes, bør Enbrel seponeres.

Nevrologiske forstyrrelser

Det har vært sjeldne rapporter om CNS demyeliniseringsforstyrrelser hos pasienter som behandles

med Enbrel (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 Enbrel-behandling hos pasienter med multippel sklerose, har kliniske studier med andre TNF-antagonister hos pasienter med multippel sklerose vist økning i sykdomsaktivitet. En nøye vurdering av risiko/nytte, inkludert en nevrologisk vurdering, er anbefalt når Enbrel 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 Enbrel og metotreksat i noen uventede sikkerhetsobservasjoner, og sikkerhetsprofilen av Enbrel gitt i kombinasjon med metotreksat var tilsvarende profiler rapportert i studier med Enbrel eller metotreksat alene. Langtidsstudier med hensyn på sikkerheten av kombinasjonen pågår. Langvarig sikkerhet av Enbrel i kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) har ikke blitt fastslått.

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

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

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 Enbrel brukes hos pasienter som også har kongestiv hjertesvikt (CHF). Det foreligger post-marketing rapporter om forverring av CHF, med og uten identifiserbare utløsende faktorer hos pasienter som tar Enbrel. 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 Enbrel 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 Enbrel, 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 Enbrel eller placebo for moderat til alvorlig alkoholisk hepatitt, var Enbrel ikke effektiv og dødelighetsraten hos pasienter som ble behandlet med Enbrel var signifikant høyere etter 6 måneder. Som en følge av dette skal Enbrel ikke brukes hos pasienter for behandling av alkoholisk hepatitt. Leger bør utvise forsiktighet ved bruk av Enbrel hos pasienter som også har moderat til alvorlig alkoholisk hepatitt.

Wegeners granulomatose

Enbrel ble ikke vist å være effektiv behandling for Wegeners granulomatose i en placebo-kontrollert studie med 89 voksne pasienter som fikk Enbrel 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 Enbrel, sammenlignet med kontrollgruppen. Enbrel anbefales ikke til behandling av Wegeners granulomatose.

Hypoglykemi hos pasienter som får behandling for diabetes

Hypoglykemi har blitt rapportert etter initiering av Enbrel 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 Enbrel, 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 Enbrel igangsettes (se Vaksinasjoner ovenfor).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjonsbehandling med anakinra

Det ble observert større forekomst av alvorlige infeksjoner blant voksne pasienter behandlet med Enbrel og anakinra i kombinasjon sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun Enbrel 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 Enbrel og anakinra sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun Enbrel (se pkt. 4.4 og 4.8). Kombinasjonen av Enbrel og anakinra har ikke vist økte kliniske fordeler og anbefales derfor ikke.

Kombinasjonsbehandling med abatacept

Samtidig bruk av abatacept og Enbrel 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. 4.4).

Kombinasjonsbehandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med voksne pasienter som fikk Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel og i tre uker etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det er ikke vist fosterskade eller skade på neonatal rotte grunnet etanercept i utviklings- toksisitetstudier 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. Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel før det har gått 16 uker etter morens siste dose med Enbrel.

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 eller bruke maskiner

Enbrel 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 Enbrel. TNF-antagonister, slik som Enbrel, 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 Enbrel. Rapportene har omfattet fatale og livstruende infeksjoner og sepsis. Det er også rapportert forskjellige kreftformer i forbindelse med bruk av Enbrel, 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 Enbrel. Det er også sjeldne rapporter om lupus, lupusrelaterte tilstander og vaskulitt.

Bivirkningstabell

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

For hver organsystemklasse 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 ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse-system	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)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (inkludert øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, cystitt, hudinfeksjon)*		Alvorlige infeksjoner (inkludert pneumoni, cellulitt, bakteriell artritt, sepsis og parasittinfeksjon)*	Tuberkulose, opportunistiske infeksjon (inkludert invasive sopp-, protoz-, 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)*

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)
Forstyrrelser i immunsystemet		Allergiske reaksjoner (se Hud- og underhudssykdommer), dannelse av autoantistoffer*	Vaskulitt (deriblant antinøytrofil cytoplasmaantistoff-positiv vaskulitt)	Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaksjoner (inkludert angioødem, bronkospasmer), sarkoidose		Forverring av symptomer på dermatomyositt
Nevrologiske sykdommer	Hodepine			CNS-demyeliniseringstilfeller som minner om multippel sklerose eller lokaliserte demyeliniseringsforhold som for eksempel optikusnevritt og transvers myelitt (se pkt. 4.4), perifere demyeliniseringstilfeller inkludert Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motor neuropati (se pkt. 4.4), 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	Angiødem, psoriasis (inkludert nytt utbrudd eller forverring og pustuløs, hovedsakelig i håndflater og fotsåler), urtikaria, psoriasislignende utslett	Steven-Johnsons syndrom, kutan vaskulitt (inkludert hypersensitivitetsvaskulitt), erythema multiforme, lichenoide reaksjoner	Toksisk epidermal nekrolyse	

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)
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 administrasjonsstedet	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 Enbrel i opptil omtrent 6 år i kliniske studier, deriblant 231 pasienter behandlet med Enbrel 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 Enbrel-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 Enbrel-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 Enbrel i åpne og dobbeltblinde studier i opptil 2,5 år.

Av en gruppe på 7416 pasienter som ble behandlet med Enbrel 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 Enbrel 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 behandlingsgruppen 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 Enbrel, 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 Enbrel i opp til 48 måneder. Disse inkluderte abscesser (ulike steder), bakteriem, 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 Enbrel alene, metotreksat alene eller Enbrel i kombinasjon med metotreksat, var hyppigheten av alvorlige infeksjoner sammenlignbar mellom behandlingsgruppene. Det kan allikevel ikke utelukkes at kombinasjonen Enbrel 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 Enbrel og pasienter som fikk placebo i placebokontrollerte studier med opptil 24 ukers varighet. De alvorlige infeksjonene som Enbrel-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 Enbrel. Patogener rapportert inkluderer bakterier, mykobakterier (inkludert tuberkulose), virus og sopp. Noen infeksjoner oppsto innen få uker etter behandlingsstart med Enbrel 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 Enbrel kan øke dødeligheten hos pasienter med etablert sepsis.

Opportunistiske infeksjoner har blitt rapportert i forbindelse med Enbrel, 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 Enbrel. 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 Enbrel (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 Enbrel sammenlignet med 4 % av pasientene som fikk placebo) og ved *Crithidia luciliae* assay (3 % av pasientene behandlet med Enbrel sammenlignet med ingen av pasientene som fikk placebo). Andelen av pasientene behandlet med Enbrel som utviklet antikardiolipin antistoffer økte tilsvarende sammenlignet med pasienter som fikk placebo. Det er ukjent hvordan langtidsbehandling med Enbrel 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 Enbrel og anakinra enn blant pasienter som fikk behandling med Enbrel alene, og 2 % (3/139) av pasientene utviklet nøytropeni (absolutt nøytrofittall < 1000/mm³). En pasient som led av nøytropeni, utviklet cellulitis som forsvant etter sykehusinnleggelse (se pkt. 4.4 og 4.5).

Økte nivåer av leverenzymer

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 leverenzymer 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 leverenzymer 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).

Pediatrisk 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 bløddeler og post-operative 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 Enbrel i løpet av 3 måneder av studien (del 1 åpen studie), og frekvensen og alvorlighetsgraden 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel subkutan to ganger per uke i tre uker ved et uhell, uten å oppleve uventede bivirkninger. Det foreligger ingen kjent antidot mot Enbrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere, ATC-kode: L04AB01

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 reseptorene 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 molekyler undergrupper (f.eks. cytokiner, adhesjonsmolekyler eller proteinaser) som er induert eller regulert av TNF.

Klinisk sikkerhet og effekt

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, fire studier hos voksne med plakkpsoriasis, tre studier med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og en studie hos barn med plakkpsoriasis.

Voksne pasienter med revmatoid artritt

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

Ca. 15 % av pasientene som fikk Enbrel oppnådde en ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre enn 5 % av pasientene i placeboarmen. Hos pasientene som fikk Enbrel 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. Enbrel 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 Enbrel sammenlignet med kontroller ved 3 og 6 måneder.

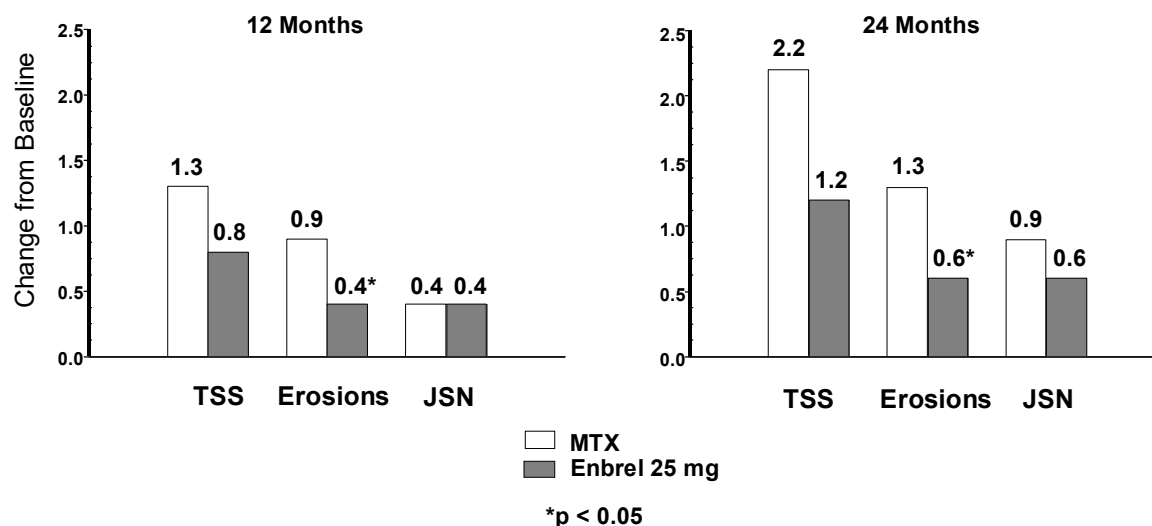
Etter seponering av Enbrel, kom symptomer på artritt generelt tilbake innen en måned. Basert på resultater fra åpne studier, resulterte gjenintroduksjon av behandling med Enbrel etter seponeringer i opptil 24 måneder i responser av samme størrelsesorden som hos pasienter som fikk Enbrel-behandling uten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

Effekten av Enbrel 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 Enbrel ble administrert subkutant (SC) to ganger i uken i opp til 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 opp til 24 måneder. Den kliniske forbedringen med Enbrel 25 mg med virkning etter 2 uker var den samme som man hadde sett i tidligere studier, og ble vedlikeholdt i opp til 24 måneder. Ved utgangspunktet hadde pasientene en moderat grad av handikap med en gjennomsnittlig HAQ-score på 1,4 til 1,5. Behandling med Enbrel 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 utgangspunktet og etter henholdsvis 6, 12 og 24 måneder. Dosen på 10 mg Enbrel hadde gjennomgående mindre effekt på den strukturelle skade enn dosen på 25 mg. Dosen på 25 mg Enbrel var signifikant bedre enn metotreksat hva gjelder erosjonsscore etter både 12 og 24 måneder. Forskjellene mellom metotreksat

og Enbrel 25 mg var ikke statistisk signifikante med hensyn på TSS og JSN. Resultatene er skissert i figuren nedenfor.

Radiografisk progresjon: Sammenligning av Enbrel 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 Enbrel alene (25 mg to ganger i uken), metotreksat alene (7,5-20 mg ukentlig, median dose 20 mg) eller en kombinasjon av Enbrel 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 Enbrel i kombinasjon med metotreksat, hadde signifikant høyere ACR 20-, ACR 50- og ACR 70-responser 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 Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder.

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

Endepunkt	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + 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 ved utgangspunktet ^b	5,5	5,7	5,5
Score ved uke 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisjon (forbedring) ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Utgangspunktet	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.

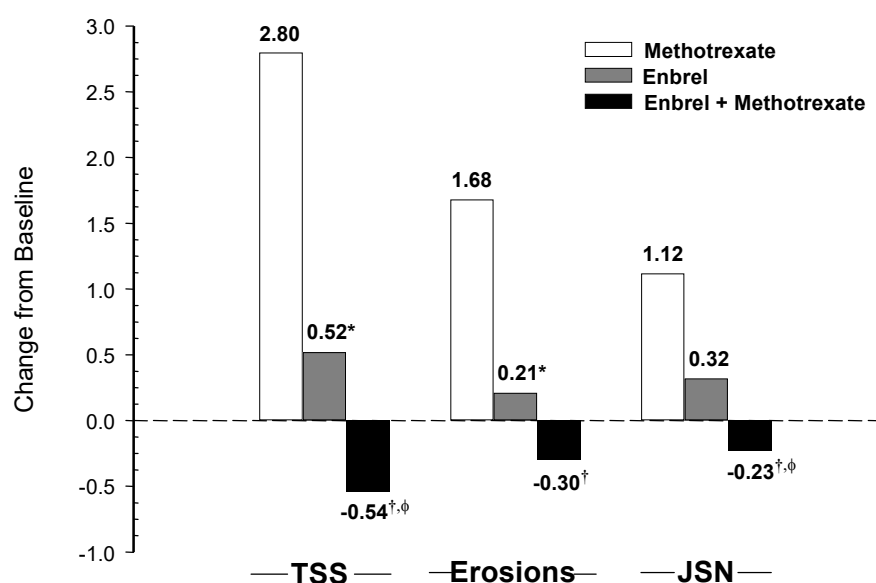
b: Verdier for DAS er gjennomsnitt.

c: Remisjon er definert som DAS < 1,6

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

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

Radiografisk progresjon: Sammenligning av Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel 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 Enbrel vs. metotreksat, † = p < 0,05 for sammenligninger av Enbrel + metotreksat vs.

metotreksat og $\phi = p < 0,05$ for sammenligninger av Enbrel + metotreksat vs. Enbrel.

Det ble også observert signifikante fordeler med Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder. Tilsvarende ble de signifikante fordelene med Enbrel 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-endring $\leq 0,5$) ved 24 måneder høyere i gruppene behandlet med Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel alene og metotreksat alene (henholdsvis 62 %, 50 % og 36 %; $p < 0,05$). Forskjellen mellom Enbrel 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 Enbrel (to 25 mg SC 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 Enbrel én gang per uke, og 153 pasienter fikk 25 mg Enbrel to ganger per uke. Sikkerhets- og effektprofilene for de to Enbrel-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 Enbrel 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 Enbrel (basert på dosefinnende studier hos pasienter med revmatoid artritt) 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**

	Prosentandel pasienter	
	Placebo	Enbrel ^a
Psoriasisartritt-respons	n = 104	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 Enbrel subkutant to ganger per uke

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

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

Blant pasientene med psoriasisartritt som fikk Enbrel, var den kliniske responsen et faktum ved første visitt (4 uker), og den ble holdt ved like gjennom seks måneders behandling. Enbrel 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 Enbrel 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-endring $\leq 0,5$) ved 12 måneder høyere i Enbrel-gruppen sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 73 % mot 47 %, $p \leq 0,001$). Effekten av Enbrel 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		
	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Tid		
Måned 12	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09) ^a

SE = standard feil.

a. $p = 0.0001$.

Enbrel-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 Enbrel 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 Enbrel ved Bekhterevs sykdom ble vurdert i tre randomiserte, dobbeltblinde studier som sammenlignet to ganger ukentlig administrasjon av 25 mg Enbrel og placebo. Totalt 401 pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), hvorav 203 ble behandlet med Enbrel, ble inkludert. 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 Enbrel (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 gjenstående 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 Enbrel 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	Enbrel 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, Enbrel vs. placebo		
b: p=0,002, Enbrel vs. placebo		

Blant pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) som fikk Enbrel, 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 utgangspunktet som hos de som ikke fikk annen behandling ved utgangspunktet.

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

I en fjerde studie ble sikkerhet og effekt av 50 mg Enbrel (to 25 mg subkutane injeksjoner) administrert én gang per uke og 25 mg Enbrel administrert to ganger per uke, vurdert i en

dobbelblind, 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 Enbrel hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt (nr-AxSpa) ble vurdert i en randomisert, 12-ukers dobbeltblindet, placebokontrollert studie. Studie 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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*	Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Justert gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet var 3,8 for pasienter behandlet med Enbrel ($n = 95$) 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 Enbrel.

Enbrel viste statistisk signifikant større forbedring fra utgangspunktet til uke 12 sammenlignet med placebo, i de fleste vurderinger av helse relatert 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 Enbrel, var et faktum ved første visitt (2 uker) og ble opprettholdt gjennom 2 år med behandling. Forbedringer i helse relatert 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Pasienter som opplevde oppblussing av sykdommen ble behandlet på nytt med Enbrel 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 Enbrel.

Det viktigste sekundære målet for studie 2 var å anslå når oppblussingen ville starte etter seponering av Enbrel, 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 Enbrel-behandlingen.

Median tid til oppblussing etter seponering av Enbrel 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 Enbrel-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 Enbrel 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

Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel med andre systemiske behandlinger. Sikkerhet og effekt av Enbrel 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 utgangspunktet) ved 12 uker.

Studie 1 var en fase 2-studie med pasienter over 18 år med aktiv, men klinisk stabil plakkpsoriasis som involverte ≥ 10 % av kroppsoverflaten. Etthundreogtolv (112) pasienter ble randomisert til å

motta enten en dose på 25 mg Enbrel (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. Enbrel 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 Enbrel-dosene. Etter 12 ukers behandling begynte pasientene i placebogruppen behandling med blindet Enbrel (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 Enbrel eller placebo to ganger per uke i 12 uker og deretter fikk alle pasienter åpen behandling med 25 mg Enbrel 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 Enbrel eller placebo én gang per uke i 12 uker og deretter fikk alle pasienter åpen behandling med 50 mg Enbrel én gang per uke i ytterligere 12 uker.

I studie 1 hadde pasientgruppen behandlet med Enbrel 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 Enbrel-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

Respons (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----			-----Studie 4-----			
	Placebo n = 166 wk 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 wk 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 wk 12	-----Enbrel-----	
		25 mg to ggr/uke		50 mg to ggr/uke			25 mg to	50 mg to		50 mg en	50 mg en
		n = 162 wk 12	n = 162 wk 24 ^a	n = 164 wk 12	n = 164 wk 24 ^a		n = 196 wk 12	n = 196 wk 12		n = 96 wk 12	n = 90 wk 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 Enbrel 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 plakksoriasis som fikk Enbrel, 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 (PASI $\geq$ 150 % i forhold til utgangspunktet) og tid til relapse (definert som tap av minst halvparten av forbedringen som ble oppnådd mellom utgangspunktet 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 oppblussing eller psoriasisrelaterte alvorlige uønskede hendelser. Data tydet på at pasienter som initialt responderte på behandling, hadde fordel av gjentatt behandling med Enbrel.

I studie 3 opprettholdt hovedandelen av pasientene (77 %) som initialt var randomisert til 50 mg to ganger per uke og fikk Enbrel-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 Enbrel-behandlede gruppen PASI 75 ved uke 12 (38 %) sammenlignet med den placo-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 Enbrel ble administrert uten opphold, ble den kliniske responsen opprettholdt og sikkerheten var sammenlignbar med korttidsstudier.

En analyse av kliniske data avslørte ingen utgangspunktets sykdomskaraktistika 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 Enbrel

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

Hos pasienter behandlet med godkjente doser etanercept i kliniske studier i opptil 12 måneder, var kumulative rater for anti-etanercept antistoffer omtrent 6 % for pasienter med revmatoid artritt, 7,5 % for pasienter med psoriasisartritt, 2 % for pasienter med ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom), 7 % for pasienter med psoriasis, 9,7 % for pasienter med pediatrik psoriasis og 4,8 % for pasienter med juvenil idiopatisk artritt.

Andelen pasienter som utviklet antistoffer mot etanercept i langtidsstudier (opptil 3,5 år) øker over tid, som forventet. På grunn av at antistoffene er forbigående av natur, var likevel nyforekomsten av antistoffer, som ble detektert ved hvert evalueringstidspunkt, vanligvis mindre enn 7 % hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasis.

I en psoriasisstudie med lang varighet der pasienter brukte 50 mg to ganger i uken i 96 uker var nyforekomst av antistoffer observert ved hvert evalueringstidspunkt opptil omtrent 9 %.

Pediatrik populasjon

Barn med juvenil idiopatisk artritt

Sikkerheten og effekten av Enbrel 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-steriod 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) Enbrel subkutant to ganger per uke. I del 2 ble pasienter med en klinisk respons ved dag 90, randomisert til å fortsette med Enbrel eller til placebo i fire måneder og ble

vurdert for oppblussing av sykdommen. Respons ble målt ved å bruke ACR Pedi 30, definert som $\geq 30\%$ forbedring av minst tre av seks og $\geq 30\%$ forverring av ikke mer enn en av seks JRA kjernekriterier, inkludert telling av aktive ledd, bevegelseshemming, legens og pasientens/foreldres helhetsvurdering, funksjonsvurdering og erytrocytt sedimentasjonsrate (ESR). Oppblussing av sykdom ble definert som en $\geq 30\%$ forverring av tre av seks JRA kjernekriterier og $\geq 30\%$ 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 Enbrel et oppbluss 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 oppbluss ≥ 116 dager for pasienter som fikk Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel i inntil 10 år. Hyppighet av alvorlige bivirkninger og alvorlige infeksjoner økte ikke ved langtidseksponering.

Langtidssikkerheten ved bruk av Enbrel alene ($n=103$), Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel, 7 (6 %) hadde trukket seg fra behandlingen på grunn av lav/inaktiv sykdom, 5 (5 %) hadde startet Enbrel på nytt etter en tidligere seponering fra behandlingen, og 45 (41 %) hadde stoppet Enbrel (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 Enbrel, 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 $\geq 30\%$ forverring av minst tre av seks ACR Pedi-komponenter og $\geq 30\%$ 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 Enbrel 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 Enbrel-behandling hos dem som ikke responderer innen 3 måneder etter oppstart med Enbrel. Det er heller ikke utført studier for å vurdere effektene av reduksjon av den anbefalte dosen med Enbrel etter langtidsbruk av Enbrel hos pasienter med JIA.

Barn med plakkpsoriasis

Effekten av Enbrel 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 $\geq 10\%$ av BSA og PASI ≥ 12). Kvalifiserte pasienter hadde tidligere fått lysterapi eller systemisk behandling, eller var utilstrekkelig kontrollert på topikal behandling.

Pasienter fikk Enbrel 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 Enbrel en positiv effektrespons (for eksempel PASI 75) enn de som ble randomisert til placebo.

Pediatrisk plakkpsoriasis utfall ved 12 uker		
	Enbrel 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

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

Etter den 12-ukers dobbeltblinde behandlingsperioden fikk alle pasienter Enbrel 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 Enbrel. Med fortsatt behandling vedvarte responser i opp til 48 uker.

Sikkerhet og effekt ved langvarig bruk av Enbrel 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 den 48-ukers-studien som er omtalt ovenfor. Langtidserfaringen med Enbrel var vanligvis sammenlignbar med den opprinnelige 48-ukers-studien 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 nedbrytningsprodukter så vel som modersubstansen.

Absorpsjon

Etanercept absorberes sakte fra SC 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 Enbrel gitt subkutan hos friske frivillige, er gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, og arealet under kurven var $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{t/ml}$.

Gjennomsnittlige serumkonsentrasjonsprofiler ved steady-state hos pasienter som ble behandlet med 50 mg Enbrel én gang per uke ($n=21$) og pasienter som ble behandlet med 25 mg Enbrel 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 mgt/l og 316 mgt/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 mikrogram $\times$ t/ml og 474 mikrogram $\times$ t/ml for 50 mg Enbrel én

gang per uke (N=154) og 25 mg to ganger per uke (N=148).

Distribusjon

En biekspensiell 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 Enbrel hos pasienter med revmatoid artritt, med 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.

Pediatrik populasjon

Barn med juvenil idiopatisk artritt

I studien på juvenil idiopatisk artritt med polyartikulært forløp, fikk 69 pasienter (i alderen 4 til 17 år) Enbrel 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.

Barn med plakkpsoriasis

Pasienter med pediatrik 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 mikrogram/ml ved 12, 24 og 48 uker. Disse gjennomsnittlige konsentrasjonene hos pasienter med pediatrik 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 Enbrel ble påvist i toksikologiske studier. Enbrel 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 Enbrel på grunn av utviklingen av nøytraliserende antistoffer hos gnagere.

Enbrel 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. Enbrel 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 av legemidlet som var over 27 ganger høyere enn den oppnådd hos mennesker ved anbefalt dose på 25 mg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver

Mannitol (E421)
Sakkarose
Trometamol

Oppløsningsvæske

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

4 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er vist for 6 timer ved temperaturer på opptil 25 °C etter rekonstituering. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerte legemidlet anvendes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke overskride 6 timer ved temperaturer på opptil 25 °C, med mindre tilberedningen er gjort under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Enbrel kan oppbevares ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker og skal deretter ikke avkjøles igjen. Enbrel skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av fire ukers oppbevaring utenfor kjøleskap.

For oppbevaringsbetingelser for det rekonstituerte legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare hetteglass (2 ml, type I glass) med gummipropp, aluminiumforsegling og «flip-off» kapsel av plast. Enbrel leveres med en ferdigfylt sprøyte inneholdende vann til injeksjonsvæsker. Sprøyten er av type I glass. Kanyleheten inneholder tørr naturgummi (lateks) (se pkt. 4.4). Eskene inneholder 4, 8 eller 24 hetteglass med Enbrel med 4,8 eller 24 ferdigfylte sprøyter med oppløsningsvæske, 4, 8 eller 24 kanyler, 4, 8 eller 24 hetteglassadaptore og 8, 16 eller 48 spritservietter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Enbrel rekonstitueres med 1 ml vann til injeksjonsvæsker før bruk og administreres ved subkutan injeksjon. Enbrel inneholder ikke konserveringsmidler, og tilberedningen med vann til injeksjonsvæsker bør derfor gis så raskt som mulig og innen 6 timer etter rekonstituering. Oppløsningen skal være klar og fargeløs til svakt gul eller svakt brun, uten klumper, flak eller partikler. Noe hvitt skum kan bli værende igjen i hetteglasset – dette er normalt. Enbrel skal ikke brukes hvis alt pulveret i hetteglasset ikke løser seg opp innen 10 minutter. Begynn på nytt med et annet hetteglass dersom dette er tilfelle.

Instruksjoner for tilberedning og administrering av rekonstituert Enbrel hetteglass er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, pkt. 7, "Bruksanvisning".

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. februar 2000
Dato for siste fornyelse: 26. november 2009

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

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept.

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte 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.

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt gul eller svakt brun.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Enbrel 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.

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

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

Enbrel 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. Enbrel 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, AS)

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-steroidale 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 Enbrel 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 Enbrel bør få Enbrel pasientkort.

Enbrel er tilgjengelig i styrkene 10 mg, 25 mg og 50 mg.

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose er 25 mg Enbrel administrert to ganger per uke. Alternativt er det vist at 50 mg administrert én gang per uke er sikkert og effektivt (se pkt. 5.1).

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

Anbefalt dose er 25 mg Enbrel 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 av Enbrel er 25 mg 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 50 mg én gang per uke. Behandling med Enbrel 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 Enbrel 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

Dosetilpasning er ikke nødvendig.

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

For pediatriske pasienter er dosen av Enbrel 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 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 Enbrel hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Juvenil idiopatisk artritt

Anbefalt dose er 0,4 mg/kg (opp til 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.

Styrken 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).

Enbrel 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 (opp til 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 Enbrel er indisert, bør ovennevnte veiledning for behandlingsvarighet følges. Dosen bør være 0,8 mg/kg (opp til maksimum 50 mg per dose) én gang per uke.

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

Administrasjonsmåte

Enbrel administreres ved subkutan injeksjon (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 Enbrel skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres (eller noteres) i pasientjournalen.

Infeksjoner

Pasienter skal utredes for infeksjoner før, under og etter behandling med Enbrel, 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 Enbrel (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 Enbrel må overvåkes nøye. Dersom pasienten utvikler en alvorlig infeksjon, bør behandlingen med Enbrel avsluttes. Sikkerhet og effekt av Enbrel hos pasienter med kroniske infeksjoner er ikke blitt evaluert. Forsiktighet bør utvises når Enbrel 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 Enbrel.

Før oppstart av behandling med Enbrel, 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 immunosuppressiv behandling. Passende screeningtester, for eksempel tuberkulin hudtest og røntgenbilde av brystet, bør utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan forekomme). 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 Enbrel ikke igangsettes. Hvis inaktiv ("latent") tuberkulose diagnostiseres må behandling for latent tuberkulose startes med anti-tuberkulosebehandling før oppstart med Enbrel, og i overensstemmelse med lokale retningslinjer. I denne situasjonen skal nytte/risiko- forholdet av Enbrel-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 Enbrel-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, Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Enbrel bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt hepatitt C.

Samtidig behandling med anakinra

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

Samtidig behandling med abatacept

Samtidig bruk av abatacept og Enbrel 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 Enbrel har vært rapportert som vanlige. Allergiske reaksjoner har inkludert angioødem og urtikaria. Alvorlige reaksjoner har forekommet. Dersom alvorlig allergisk eller anafylaktisk reaksjon oppstår, bør Enbrel-behandlingen avbrytes umiddelbart og nødvendig behandling igangsettes.

Kanyleheten til den ferdigfylte sprøyten inneholder lateks (tørr naturgummi) som kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner ved håndtering av eller administrering til personer med kjent eller mulig lateksallergi.

Immunsuppresjon

Siden TNF medierer inflammasjon og modulerer cellulære immunresponser, eksisterer muligheten for at TNF-antagonister, inkludert Enbrel, påvirker vertens forsvar mot infeksjoner og malignitet. I en studie med 49 voksne revmatoid artritt-pasienter behandlet med Enbrel, 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 Enbrel-behandlingen midlertidig, og vurderes for profylaktisk behandling

med Varicella Zoster Immunglobulin.

Sikkerhet og effekt av Enbrel 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 $\leq$ 18 år), inkludert Enbrel. 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 Enbrel. Tilfeller av Merkel-celle-karsinom er svært sjeldent rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med Enbrel. 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 Enbrel sammenlignet med kontrollpasienter, særlig hos pasienter med psoriasis.

Vaksinasjoner

Levende vaksiner bør ikke gis samtidig med Enbrel. Det finnes ingen tilgjengelige data på sekundær overføring av infeksjoner med levende vaksiner hos pasienter som får Enbrel. 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 Enbrel, i stand til å aktivere effektiv B-celleimmunrespons mot pneumokokkpolysakkaridvaksinen, men aggregattitre var moderat lavere, og sammenlignet med pasienter som ikke fikk Enbrel, oppnådde få pasienter dobbel økning i titre. Den kliniske signifikansen av dette er ikke kjent.

Dannelse av autoantistoffer

Behandling med Enbrel 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 Enbrel. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som behandles med Enbrel 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, blekhet) mens de behandles med Enbrel, skal de omgående ta kontakt med lege. Slike pasienter bør undersøkes øyeblikkelig, inkludert full blodtelling. Hvis bloddyskrasi bekreftes, bør Enbrel seponeres.

Nevrologiske forstyrrelser

Det har vært sjeldne rapporter om CNS demyeliniseringsforstyrrelser hos pasienter som behandles med Enbrel (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 Enbrel-behandling hos pasienter med multippel sklerose, har kliniske studier med andre TNF-antagonister hos pasienter med multippel sklerose vist økning i sykdomsaktivitet. En nøye vurdering av risiko/nytte, inkludert en nevrologisk vurdering, er anbefalt når Enbrel 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 Enbrel og metotreksat i noen uventede sikkerhetsobservasjoner, og sikkerhetsprofilen av Enbrel gitt i kombinasjon med metotreksat var tilsvarende profiler rapportert i studier med Enbrel eller metotreksat alene. Langtidsstudier med hensyn på sikkerheten av kombinasjonen pågår. Langvarig sikkerhet av Enbrel i kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) har ikke blitt fastslått.

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

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

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 Enbrel brukes hos pasienter som også har kongestiv hjertesvikt (CHF). Det foreligger post-marketing rapporter om forverring av CHF, med og uten identifiserbare utløsende faktorer hos pasienter som tar Enbrel. 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 Enbrel 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 Enbrel, 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 Enbrel eller placebo for moderat til alvorlig alkoholisk hepatitt, var Enbrel ikke effektiv og dødelighetsraten hos pasienter som ble behandlet med Enbrel var signifikant høyere etter 6 måneder. Som en følge av dette skal Enbrel ikke brukes hos pasienter for behandling av alkoholisk hepatitt.

Leger bør utvise forsiktighet ved bruk av Enbrel hos pasienter som også har moderat til alvorlig alkoholisk hepatitt.

Wegeners granulomatose

Enbrel ble ikke vist å være effektiv behandling for Wegeners granulomatose i en placebo-kontrollert studie med 89 voksne pasienter som fikk Enbrel 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 Enbrel, sammenlignet med kontrollgruppen. Enbrel anbefales ikke til behandling av Wegeners granulomatose.

Hypoglykemi hos pasienter som får behandling for diabetes

Hypoglykemi har blitt rapportert etter initiering av Enbrel 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 Enbrel, 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 Enbrel igangsettes (se Vaksinasjoner ovenfor).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter. Pasienter som er på en natriumfattig diett, kan informeres om at dette legemidlet er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjonsbehandling med anakinra

Det ble observert større forekomst av alvorlige infeksjoner blant voksne pasienter behandlet med Enbrel og anakinra i kombinasjon sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun Enbrel 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 nøyтроpeni blant pasienter som ble behandlet med Enbrel og anakinra sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun Enbrel (se pkt. 4.4 og 4.8). Kombinasjonen av Enbrel og anakinra har ikke vist økte kliniske fordeler og anbefales derfor ikke.

Kombinasjonsbehandling med abatacept

Samtidig bruk av abatacept og Enbrel 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. 4.4).

Kombinasjonsbehandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med voksne pasienter som fikk Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel og i tre uker etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det er ikke vist fosterskade eller skade på neonatal rotte grunnet etanercept i utviklings- toksisitetstudier 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. Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel før det har gått 16 uker etter morens siste dose med Enbrel.

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 eller bruke maskiner

Enbrel 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 Enbrel. TNF-antagonister, slik som Enbrel, 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 Enbrel. Rapportene har omfattet fatale og livstruende infeksjoner og sepsis. Det er også rapportert forskjellige kreftformer i forbindelse med bruk av Enbrel, 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 Enbrel. Det er også sjeldne rapporter om lupus, lupusrelaterte tilstander og vaskulitt.

Bivirkningstabell

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

For hver organsystemklasse 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 ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); 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 infeksjon (inkludert invasive sopp-, protoz-, 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, nøyтроpeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hemofagocytisk histiocytose (makrofag aktiverings-syndrom)*
Forstyrrelser i immunsystemet		Allergiske reaksjoner (se Hud- og underhudssykdommer), dannelsen av autoantistoffer*	Vaskulitt (deriblant antinøyтроfil 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), kramper		
Øyesykdommer			Uveitt, skleritt			
Hjertesykdommer			Forverring av kongestiv hjertesvikt (se pkt. 4.4)	Nytt utbrudd av kongestiv hjertesvikt (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)
Sykdommer i respirasjons- organer, 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 underhudssykdo- mmer		Kløe, utslett	Angiødem, psoriasis (inkludert nytt utbrudd eller forverring og pustuløs, hovedsakelig i håndflater og fotsåler), urtikaria, psoriasislignende utslett	Steven-Johnsons syndrom, kutan vaskulitt (inkludert hypersensitivitets vaskulitt), erythema multiforme, lichenoid 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						Glomerulo- nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonss- stedet	Reaksjoner på injeksjonsst- edet (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 Enbrel i opptil omtrent 6 år i kliniske studier, deriblant 231 pasienter behandlet med Enbrel 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 Enbrel-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 Enbrel-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 Enbrel i åpne og dobbeltblinde studier i opptil 2,5 år.

Av en gruppe på 7416 pasienter som ble behandlet med Enbrel 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 Enbrel 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 behandlingsgruppen 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 Enbrel, 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 Enbrel i opp til 48 måneder. Disse inkluderte abscesser (ulike steder), bakteriem, 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 Enbrel alene, metotreksat alene eller Enbrel i kombinasjon med metotreksat, var hyppigheten av alvorlige infeksjoner sammenlignbar mellom behandlingsgruppene. Det kan allikevel ikke utelukkes at kombinasjonen Enbrel 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 Enbrel og pasienter som fikk placebo i placebokontrollerte studier med opptil 24 ukers varighet. De alvorlige infeksjonene som Enbrel-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 Enbrel. Patogener rapportert inkluderer bakterier, mykobakterier (inkludert tuberkulose), virus og sopp. Noen infeksjoner oppsto innen få uker etter behandlingsstart med Enbrel 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 Enbrel kan øke dødeligheten hos pasienter med etablert sepsis.

Opportunistiske infeksjoner har blitt rapportert i forbindelse med Enbrel, 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 Enbrel. 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 Enbrel (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 Enbrel sammenlignet med 4 % av pasientene som fikk placebo) og ved *Crithidia luciliae* assay (3 % av pasientene behandlet med Enbrel sammenlignet med ingen av pasientene som fikk placebo). Andelen av pasientene behandlet med Enbrel som utviklet antikardiolipin antistoffer økte tilsvarende sammenlignet med pasienter som fikk placebo. Det er ukjent hvordan langtidsbehandling med Enbrel 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 Enbrel og anakinra enn blant pasienter som fikk behandling med Enbrel alene, og 2 % (3/139) av pasientene utviklet nøytropeni (absolutt nøytrofiltall $< 1000/\text{mm}^3$). En 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).

Pediatrisk 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel subkutan to ganger per uke i tre uker ved et uhell, uten å oppleve uventede bivirkninger. Det foreligger ingen kjent antidot mot Enbrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere, ATC-kode: L04AB01

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 molekyler undergrupper (f.eks. cytokiner, adhesjonsmolekyler eller proteinaser) som er induisert eller regulert av TNF.

Klinisk sikkerhet og effekt

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, fire studier hos voksne med plakkpsoriasis, tre studier med juvenil idiopatisk artritt og en studie hos barn med plakkpsoriasis.

Voksne pasienter med revmatoid artritt

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

Ca. 15 % av pasientene som fikk Enbrel oppnådde en ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre enn 5 % av pasientene i placeboarmen. Hos pasientene som fikk Enbrel 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. Enbrel 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 Enbrel sammenlignet med kontroller ved 3 og 6 måneder.

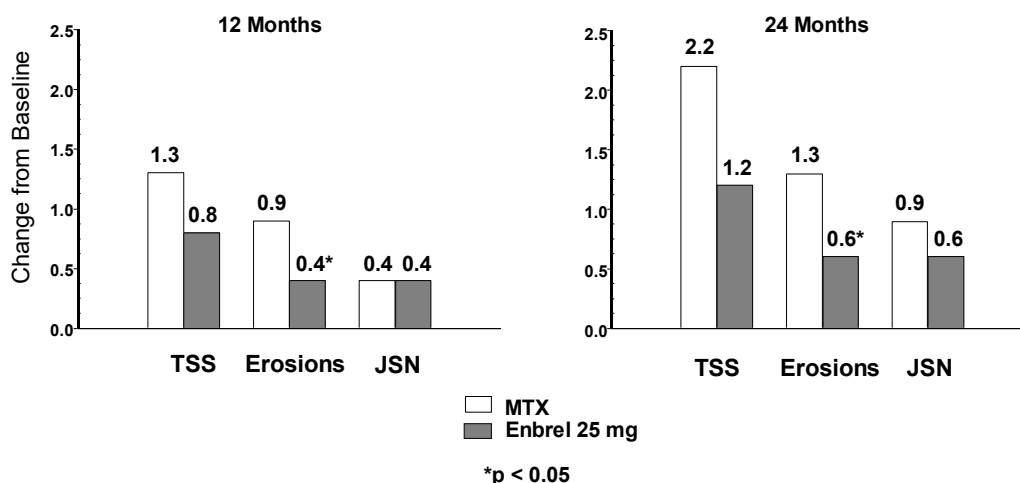
Etter seponering av Enbrel, kom symptomer på artritt generelt tilbake innen en måned. Basert på resultater fra åpne studier, resulterte gjenintroduksjon av behandling med Enbrel etter seponeringer i

opptil 24 måneder i responser av samme størrelsesorden som hos pasienter som fikk Enbrel-behandling uten opphold. Forsatt vedvarende responser er sett i opptil 10 år i åpne forlengelsesbehandlingsstudier når pasienter mottok Enbrel uten opphold.

Effekten av Enbrel 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 Enbrel ble administrert subkutant (SC) to ganger i uken i opp til 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 opp til 24 måneder. Den kliniske forbedringen med Enbrel 25 mg med virkning etter 2 uker var den samme som man hadde sett i tidligere studier, og ble vedlikeholdt i opp til 24 måneder. Ved utgangspunktet hadde pasientene en moderat grad av handikap med en gjennomsnittlig HAQ-score på 1,4 til 1,5. Behandling med Enbrel 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 utgangspunktet og etter henholdsvis 6, 12 og 24 måneder. Dosen på 10 mg Enbrel hadde gjennomgående mindre effekt på den strukturelle skade enn dosen på 25 mg. Dosen på 25 mg Enbrel var signifikant bedre enn metotreksat hva gjelder erosjonsscore etter både 12 og 24 måneder. Forskjellene mellom metotreksat og Enbrel 25 mg var ikke statistisk signifikante med hensyn på TSS og JSN. Resultatene er skissert i figuren nedenfor.

Radiografisk progresjon: Sammenligning av Enbrel 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 Enbrel alene (25 mg to ganger i uken), metotreksat alene (7,5-20 mg ukentlig, median dose 20 mg) eller en kombinasjon av Enbrel 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 Enbrel i kombinasjon med metotreksat, hadde signifikant høyere ACR 20-, ACR 50- og ACR 70-responser 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 Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder.

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

Endepunkt	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + 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 ved utgangspunktet ^b	5,5	5,7	5,5
Score ved uke 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisjon (forbedring) ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Utgangspunktet	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.

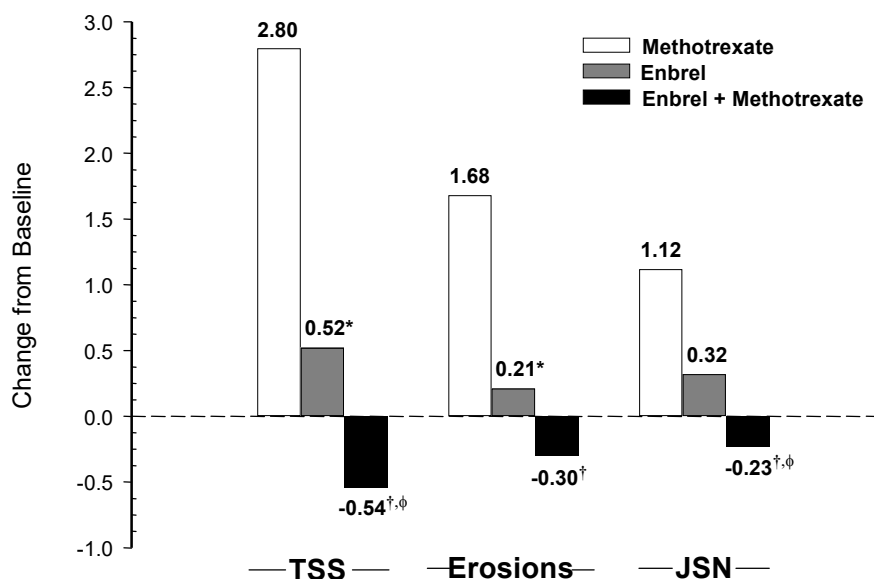
b: Verdier for DAS er gjennomsnitt.

c: Remisjon er definert som DAS < 1,6

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

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

Radiografisk progresjon: Sammenligning av Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel 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 Enbrel vs. metotreksat, [†] = $p < 0,05$ for sammenligninger av Enbrel + metotreksat vs. metotreksat og ϕ = $p < 0,05$ for sammenligninger av Enbrel + metotreksat vs. Enbrel.

Det ble også observert signifikante fordeler med Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder. Tilsvarende ble de signifikante fordelene med Enbrel 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-ændring $\leq 0,5$) ved 24 måneder høyere i gruppene behandlet med Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel alene og metotreksat alene (henholdsvis 62 %, 50 % og 36 %; $p < 0,05$). Forskjellen mellom Enbrel 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 Enbrel (to 25 mg SC 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 Enbrel én gang per uke, og 153 pasienter fikk 25 mg Enbrel to ganger per uke. Sikkerhets- og effektprofilene for de to Enbrel-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 Enbrel 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 Enbrel (basert på dosefinnende studier hos pasienter med revmatoid artritt) eller placebo ble administrert subkutant to ganger i uken i seks måneder. Ved

avslutningen av den dobbeltblinde studien kunne pasienter delta i en langsiktig, 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		
	Prosentandel pasienter Placebo	Enbrel ^a
Psoriasisartritt-respons	n = 104	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 Enbrel subkutant to ganger per uke

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

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

Blant pasientene med psoriasisartritt som fikk Enbrel, var den kliniske responsen et faktum ved første visitt (4 uker), og den ble holdt ved like gjennom seks måneders behandling. Enbrel 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 Enbrel 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-endring $\leq 0,5$) ved 12 måneder høyere i Enbrel-gruppen sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 73 % mot 47 %, $p \leq 0,001$). Effekten av Enbrel 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. $p = 0,0001$.

Enbrel-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 Enbrel hos pasienter med ankyloserende spondylittlignende og arthrititis 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 Enbrel ved Bekhterevs sykdom ble vurdert i tre randomiserte, dobbeltblinde studier som sammenlignet to ganger ukentlig administrasjon av 25 mg Enbrel og placebo. Totalt 401 pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), hvorav 203 ble behandlet med Enbrel, ble inkludert. Den største av disse studiene (n=277) inkluderte pasienter mellom 18 og 70 år som hadde aktiv 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 Enbrel (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 gjenstående 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 Enbrel 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	Enbrel 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: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo		
b: $p=0,002$, Enbrel vs. placebo		

Blant pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) som fikk Enbrel, 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 utgangspunktet som hos de som ikke fikk annen behandling ved utgangspunktet.

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

I en fjerde studie ble sikkerhet og effekt av 50 mg Enbrel (to 25 mg subkutane injeksjoner) administrert én gang per uke og 25 mg Enbrel administrert to ganger per uke, vurdert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 356 pasienter med aktiv 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 Enbrel hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt (nr-AxSpa) ble vurdert i en randomisert, 12-ukers dobbeltblindet, placebokontrollert studie. Studie 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 Enbrel 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-domeneene og fravær av forverring i det gjenværende domenet. Den dobbeltblinde fasen ble etterfulgt av en åpen fase hvor alle pasientene fikk Enbrel 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 Enbrel 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*	Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Justert gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet var 3,8 for pasienter behandlet med Enbrel ($n = 95$) 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 Enbrel.

Enbrel viste statistisk signifikant større forbedring fra utgangspunktet 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 Enbrel, 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 spondyloartriti.

Studie 2

Denne åpne multisenterstudien i fase 4 med 3 perioder undersøkte seponering av og ny behandling med Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Pasienter som opplevde oppblussing av sykdommen ble behandlet på nytt med Enbrel 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 Enbrel.

Det viktigste sekundære målet for studie 2 var å anslå når oppblussingen ville starte etter seponering av Enbrel, 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 Enbrel-behandlingen.

Median tid til oppblussing etter seponering av Enbrel 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 Enbrel-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 Enbrel 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

Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel med andre systemiske behandlinger. Sikkerhet og effekt av Enbrel 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 utgangspunktet) ved 12 uker.

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

Studie 2 vurderte 652 pasienter med kronisk plakkpsoriasis ved hjelp av samme inklusjonskriterier som studie 1, men i tillegg med et minimumspsoriasisområde og alvorlighetsgrad (PASI) på 10 ved screening. Enbrel 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 Enbrel-dosene. Etter 12 ukers behandling begynte pasientene i placebogruppen behandling med blindet Enbrel (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 Enbrel eller placebo to ganger per uke i 12 uker og deretter fikk alle pasienter åpen behandling med 25 mg Enbrel 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 Enbrel eller placebo én gang per uke i 12 uker og deretter fikk alle pasienter åpen behandling med 50 mg Enbrel én gang per uke i ytterligere 12 uker.

I studie 1 hadde pasientgruppen behandlet med Enbrel 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 Enbrel-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

	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----			-----Studie 4-----			
	-				--			--			
	Place bo n = 166 wk 12	-----Enbrel----- --				Place bo n = 193 wk 12	-----Enbrel----- --		Place bo n = 46 wk 12	-----Enbrel-----	
		25 mg to ggr/uke n = 1 6 2 w k 1 2 2	50 mg to ggr/uke n = 1 6 4 w k 1 2 4 ^a	25 mg to ggr/u ke n = 196 wk 12	50 mg to ggr/u ke n = 196 wk 12		50 mg en ggr/uk e n = 96 wk 12	50 mg en ggr/uk e n = 90 wk 24 ^a			
Respon s (%)											
PASI 50	14	5 8 *	7 0	7 4 7	9	64*	77*	9	69*	83	
PASI 75,	4	3 4 *	4 4 *	4 9 9	3	34*	49*	2	38*	71	
DSGA ^b , klar eller nesten klar	5	3 4 *	4 3 9 *	5 5	4	39*	57*	4	39*	64	

*p ≤ 0,0001 sammenlignet med placebo

- Ingen statistiske sammenligninger med placebo ble gjort ved uke 24 i studiene 2 og 4 da den originale placebogruppen fikk Enbrel 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke fra uke 13 til uke 24.
- 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 Enbrel, 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 (PASI ≥ 150 % i forhold til utgangspunktet) og tid til relapse (definert som tap av minst halvparten av forbedringen som ble oppnådd mellom utgangspunktet 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 reboundoppblussing eller psoriasisrelaterte alvorlige uønskede hendelser. Data tydet på at pasienter som initialt responderte på behandling, hadde fordel av gjentatt behandling med Enbrel.

I studie 3 opprettholdt hovedandelen av pasientene (77 %) som initialt var randomisert til 50 mg to ganger per uke og fikk Enbrel-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 Enbrel-behandlede gruppen PASI 75 ved

uke 12 (38 %) sammenlignet med den placo-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 Enbrel ble administrert uten opphold, ble den kliniske responsen opprettholdt og sikkerheten var sammenlignbar med korttidsstudier.

En analyse av kliniske data avslørte ingen utgangspunktet sykdomskaraktistika 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 Enbrel

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

Hos pasienter behandlet med godkjente doser etanercept i kliniske studier i opptil 12 måneder, var kumulative rater for anti-etanercept antistoffer omtrent 6 % for pasienter med revmatoid artritt, 7,5 % for pasienter med psoriasisartritt, 2 % for pasienter med ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom), 7 % for pasienter med psoriasis, 9,7 % for pasienter med pediatrik psoriasis og 4,8 % for pasienter med juvenil idiopatisk artritt.

Andelen pasienter som utviklet antistoffer mot etanercept i langtids studier (opptil 3,5 år) øker over tid, som forventet. På grunn av at antistoffene er forbigående av natur, var likevel nyforekomsten av antistoffer, som ble detektert ved hvert evalueringstidspunkt, vanligvis mindre enn 7 % hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasis.

I en psoriasisstudie med lang varighet der pasienter brukte 50 mg to ganger i uken i 96 uker var nyforekomst av antistoffer observert ved hvert evalueringstidspunkt opptil omtrent 9 %.

Pediatrik populasjon

Barn med juvenil idiopatisk artritt

Sikkerheten og effekten av Enbrel 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) Enbrel subkutant to ganger per uke. I del 2 ble pasienter med en klinisk respons ved dag 90, randomisert til å fortsette med Enbrel eller til placebo i fire måneder og ble vurdert for oppblussing 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, bevegelseshemming, legens og pasientens/foreldres helhetsvurdering, funksjonsvurdering og erytrocytt sedimentasjonsrate (ESR). Oppblussing 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 Enbrel et oppbluss 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 oppbluss ≥ 116 dager for pasienter som fikk Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel i inntil 10 år. Hyppighet av alvorlige bivirkninger og alvorlige infeksjoner økte ikke ved langtidseksponering.

Langtidssikkerheten ved bruk av Enbrel alene (n=103), Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel, 7 (6 %) hadde trukket seg fra behandlingen på grunn av lav/inaktiv sykdom, 5 (5 %) hadde startet Enbrel på nytt etter en tidligere seponering fra behandlingen, og 45 (41 %) hadde stoppet Enbrel (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 Enbrel, 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 Enbrel 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 Enbrel-behandling hos dem som ikke responderer innen 3 måneder etter oppstart med Enbrel. Det er heller ikke utført studier for å vurdere effektene av reduksjon av den anbefalte dosen med Enbrel etter langtidsbruk av Enbrel hos pasienter med JIA.

Barn med plakkpsoriasis

Effekten av Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel en positiv effektrespons (for eksempel PASI 75) enn de som ble randomisert til placebo.

Pediatrisk plakkpsoriasis utfall ved 12 uker

	Enbrel 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

^a p < 0,0001 sammenlignet med placebo

Etter den 12-ukers dobbeltblinde behandlingsperioden fikk alle pasienter Enbrel 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 Enbrel. Med fortsatt behandling vedvarte responser i opp til 48 uker.

Sikkerhet og effekt ved langvarig bruk av Enbrel 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 Enbrel 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 nedbrytningsprodukter så vel som modersubstansen.

Absorpsjon

Etanercept absorberes sakte fra SC 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 Enbrel gitt subkutant hos friske frivillige, er gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, og arealet under kurven var $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{t/ml}$.

Gjennomsnittlige serumkonsentrasjonsprofiler ved steady-state hos pasienter som ble behandlet med 50 mg Enbrel én gang per uke (n=21) og pasienter som ble behandlet med 25 mg Enbrel 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 mgt/l og 316 mgt/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 mikrogram×t/ml og 474 mikrogram×t/ml for 50 mg Enbrel 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 Enbrel 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

Barn med juvenil idiopatisk artritt

I studien på juvenil idiopatisk artritt med polyartikulært forløp, fikk 69 pasienter (i alderen 4 til 17 år) Enbrel 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.

Barn 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 mikrogram/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 Enbrel ble påvist i toksikologiske studier. Enbrel ble vurdert som non-gentoksisk etter en hel rekke *in vitro* og *in vivo* tester. Karsinogenisitetsstudier og standardvurderinger av fertilitet og postnatal toksisitet, ble ikke utført med Enbrel på grunn av utviklingen av nøytraliserende antistoffer hos gnagere.

Enbrel 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. Enbrel avdekket ikke dosebegrensende toksisitet eller målorgantoksitet 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 av legemidlet som var over 27 ganger høyere enn den oppnådd hos mennesker ved anbefalt dose på 25 mg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sakkarose
Natriumklorid
L-argininhydroklorid
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumhydrogenfosfatdihydrat
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

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Enbrel kan oppbevares ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker og skal deretter ikke avkjøles igjen. Enbrel skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av fire ukers oppbevaring utenfor kjøleskap.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Klare glassprøyter (type I glass) med kanyler i rustfritt stål, kanylehette i gummi og plaststempel. Eskene inneholder 4, 8, 12 eller 24 ferdigfylte sprøyter med Enbrel og 4, 8, 12 eller 24 spritservietter. Kanyleheten inneholder tørr naturgummi (lateks) (se pkt. 4.4). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Klare glassprøyter (type I glass) med kanyler i rustfritt stål, kanylehette i gummi og plaststempel. Eskene inneholder 2, 4 eller 12 ferdigfylte sprøyter med Enbrel og 2, 4 eller 12 spritservietter. Kanyleheten inneholder tørr naturgummi (lateks) (se pkt. 4.4). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før injeksjon bør Enbrel ferdigfylte sprøyter til engangsbruk få oppnå romtemperatur (omtrent 15 til 30 minutter). Kanyleheten skal ikke fjernes mens den ferdigfylte sprøyten når romtemperatur. Oppløsningen skal være klar til lett blakket, fargeløs til svakt gul eller svakt brun 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

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

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

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. februar 2000
Dato for siste fornyelse: 26. november 2009

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

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver ferdigfylte penn inneholder 25 mg etanercept.

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning 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.

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt gul eller svakt brun.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Enbrel 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.

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

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

Enbrel 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. Enbrel 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, AS)

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 Enbrel 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 Enbrel bør få ett Enbrel pasientkort.

Enbrel ferdigfylt penn er tilgjengelig i 25 mg og 50 mg styrker. Andre formuleringer av Enbrel er tilgjengelig i styrkene 10 mg, 25 mg og 50 mg.

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose er 25 mg Enbrel administrert to ganger per uke. Alternativt er det vist at 50 mg administrert én gang per uke er sikkert og effektivt (se pkt. 5.1).

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

Anbefalt dose er 25 mg Enbrel 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 av Enbrel er 25 mg 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 50 mg én gang per uke. Behandling med Enbrel 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 Enbrel 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

Dosetilpasning er ikke nødvendig.

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

For pediatriske pasienter er dosen av Enbrel 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 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 Enbrel hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Juvenil idiopatisk artritt

Anbefalt dose er 0,4 mg/kg (opp til 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.

Styrken 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 i alderen 4 år og eldre, ved ukentlig subkutan administrering av 0,8 mg/kg (se pkt. 5.1).

Enbrel 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 (opp til 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 Enbrel er indisert, bør ovennevnte veiledning for behandlingsvarighet følges. Dosen bør være 0,8 mg/kg (opp til maksimum 50 mg per dose) én gang per uke.

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

Administrasjonsmåte

Enbrel administreres ved subkutan injeksjon (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 Enbrel skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres (eller noteres) i pasientjournalen.

Infeksjoner

Pasienter skal utredes for infeksjoner før, under og etter behandling med Enbrel, 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 Enbrel (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 Enbrel må overvåkes nøye. Dersom pasienten utvikler en alvorlig infeksjon, bør behandlingen med Enbrel avsluttes. Sikkerhet og effekt av Enbrel hos pasienter med kroniske infeksjoner er ikke blitt evaluert. Forsiktighet bør utvises når Enbrel 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 Enbrel.

Før oppstart av behandling med Enbrel, 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 immunosuppressiv behandling. Passende screeningtester, for eksempel tuberkulin hudtest og røntgenbilde av brystet, bør utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan forekomme). 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 Enbrel ikke igangsettes. Hvis inaktiv ("latent") tuberkulose diagnostiseres må behandling for latent tuberkulose startes med anti-tuberkulosebehandling før oppstart med Enbrel, og i overensstemmelse med lokale retningslinjer. I

denne situasjonen skal nytte/risiko- forholdet av Enbrel-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 Enbrel-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, Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Enbrel bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt hepatitt C.

Samtidig behandling med anakinra

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

Samtidig behandling med abatacept

Samtidig bruk av abatacept og Enbrel 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

Kanyleheten på den ferdigfylte pennen inneholder lateks (tørr naturgummi) som kan forårsake hypersensitivitetsreaksjoner når det håndteres eller når Enbrel administreres til personer med kjent eller mulig latekssensitivitet.

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

Immunsuppresjon

Siden TNF medierer inflammasjon og modulerer cellulære immunresponser, eksisterer muligheten for at TNF-antagonister, inkludert Enbrel, påvirker vertens forsvar mot infeksjoner og malignitet. I en studie med 49 voksne revmatoid artritt-pasienter behandlet med Enbrel, 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 Enbrel-behandlingen midlertidig, og vurderes for profylaktisk behandling med Varicella Zoster Immunglobulin.

Sikkerhet og effekt av Enbrel 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 hematopoetiske 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 Enbrel. 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 Enbrel. Tilfeller av Merkel-celle-karsinom er svært sjeldent rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med Enbrel. 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 Enbrel sammenlignet med kontrollpasienter, særlig hos pasienter med psoriasis.

Vaksinasjoner

Levende vaksiner bør ikke gis samtidig med Enbrel. Det finnes ingen tilgjengelige data på sekundær overføring av infeksjoner med levende vaksiner hos pasienter som får Enbrel. 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 Enbrel, i stand til å aktivere effektiv B-celleimmunrespons mot pneumokokkpolysakkaridvaksinen, men aggregattitere var moderat lavere, og sammenlignet med pasienter som ikke fikk Enbrel, oppnådde få pasienter dobbel økning i titere. Den kliniske signifikansen av dette er ikke kjent.

Dannelse av autoantistoffer

Behandling med Enbrel 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 Enbrel. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som behandles med Enbrel 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, blekhet) mens de behandles med Enbrel, skal de omgående ta kontakt med lege. Slike pasienter bør undersøkes øyeblikkelig, inkludert full blodtelling. Hvis bloddyskrasi bekreftes, bør Enbrel seponeres.

Nevrologiske forstyrrelser

Det har vært sjeldne rapporter om CNS demyeliniseringsforstyrrelser hos pasienter som behandles med Enbrel (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 Enbrel-behandling hos pasienter med multippel sklerose, har kliniske studier med andre TNF-antagonister hos pasienter med multippel sklerose vist økning i sykdomsaktivitet. En nøye vurdering av risiko/nytte, inkludert en nevrologisk vurdering, er anbefalt når Enbrel 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 Enbrel og metotreksat i noen uventede sikkerhetsobservasjoner, og sikkerhetsprofilen av Enbrel gitt i kombinasjon med metotreksat var tilsvarende profiler rapportert i studier med Enbrel eller metotreksat alene. Langtidsstudier med hensyn på sikkerheten av kombinasjonen pågår. Langvarig sikkerhet av Enbrel i kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) har ikke blitt fastslått.

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

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

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 Enbrel brukes hos pasienter som også har kongestiv hjertesvikt (CHF). Det foreligger post-marketing rapporter om forverring av CHF, med og uten identifiserbare utløsende faktorer hos pasienter som tar Enbrel. 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 Enbrel 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 Enbrel, 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 Enbrel eller placebo for moderat til alvorlig alkoholisk hepatitt, var Enbrel ikke effektiv og dødelighetsraten hos pasienter som ble behandlet med Enbrel var signifikant høyere etter 6 måneder.

Som en følge av dette skal Enbrel ikke brukes hos pasienter for behandling av alkoholisk hepatitt. Leger bør utvise forsiktighet ved bruk av Enbrel hos pasienter som også har moderat til alvorlig alkoholisk hepatitt.

Wegeners granulomatose

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

Hypoglykemi hos pasienter som får behandling for diabetes

Hypoglykemi har blitt rapportert etter initiering av Enbrel 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 Enbrel, 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 Enbrel igangsettes (se Vaksinasjoner ovenfor).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per doseenheter. Pasienter som er på en natriumfattig diett, kan informeres om at dette legemidlet er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjonsbehandling med anakinra

Det ble observert større forekomst av alvorlige infeksjoner blant voksne pasienter behandlet med Enbrel og anakinra i kombinasjon sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun Enbrel 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 Enbrel og anakinra sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun Enbrel (se pkt. 4.4 og 4.8). Kombinasjonen av Enbrel og anakinra har ikke vist økte kliniske fordeler og anbefales derfor ikke.

Kombinasjonsbehandling med abatacept

Samtidig bruk av abatacept og Enbrel 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. 4.4).

Kombinasjonsbehandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med voksne pasienter som fikk Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel og i tre uker etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det er ikke vist fosterskade eller skade på neonatal rotte grunnet etanercept i utviklings- toksisitetstudier 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. Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel før det har gått 16 uker etter morens siste dose med Enbrel.

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 eller bruke maskiner

Enbrel 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 Enbrel. TNF-antagonister, slik som Enbrel, 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 Enbrel. Rapportene har omfattet fatale og livstruende infeksjoner og sepsis. Det er også rapportert forskjellige kreftformer i forbindelse med bruk av Enbrel, 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 Enbrel. Det er også sjeldne rapporter om lupus, lupusrelaterte tilstander og vaskulitt.

Bivirkningstabell

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

For hver organsystemklasse 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 ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); 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 infeksjon (inkludert invasive sopp-, protoz-, 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, nøyтроpeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hemofagocytisk histiocytose (makrofag aktiverings-syndrom)*
Forstyrrelser i immunsystemet		Allergiske reaksjoner (se Hud- og underhudssykdommer), dannelse av autoantistoffer*	Vaskulitt (deriblant antinøyтроfil 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), kramper		

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)
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	Angiødem, psoriasis (inkludert nytt utbrudd eller forverring og pustuløs, hovedsakelig i håndflater og fotsåler), urtikaria, psoriasislignende utslett	Steven-Johnsons syndrom, kutan vaskulitt (inkludert hypersensitivitets vaskulitt), erythema multiforme, lichenoid 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 administrasjonssedet	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 Enbrel i opptil omtrent 6 år i kliniske studier, deriblant 231 pasienter behandlet med Enbrel 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 Enbrel-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 Enbrel-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 Enbrel i åpne og dobbeltblinde studier i opptil 2,5 år.

Av en gruppe på 7416 pasienter som ble behandlet med Enbrel 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 Enbrel 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 behandlingsgruppen 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 Enbrel, 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 Enbrel i opp til 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 Enbrel alene, metotreksat alene eller Enbrel i kombinasjon med metotreksat, var hyppigheten av alvorlige infeksjoner sammenlignbar mellom behandlingsgruppene. Det kan allikevel ikke utelukkes at kombinasjonen Enbrel 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 Enbrel og pasienter som fikk placebo i placebokontrollerte studier med opptil 24 ukers varighet. De alvorlige infeksjonene som Enbrel-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 Enbrel. Patogener rapportert inkluderer bakterier, mykobakterier (inkludert tuberkulose), virus og sopp. Noen infeksjoner oppsto innen få uker etter behandlingsstart med Enbrel 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 Enbrel kan øke dødeligheten hos pasienter med etablert sepsis.

Opportunistiske infeksjoner har blitt rapportert i forbindelse med Enbrel, 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 Enbrel. 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 Enbrel (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 Enbrel sammenlignet med 4 % av pasientene som fikk placebo) og ved *Crithidia luciliae* assay (3 % av pasientene behandlet med Enbrel sammenlignet med ingen av pasientene som fikk placebo). Andelen av pasientene behandlet med Enbrel som utviklet antikardiolipin antistoffer økte tilsvarende sammenlignet med pasienter som fikk placebo. Det er ukjent hvordan langtidsbehandling med Enbrel 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 Enbrel og anakinra enn blant pasienter som fikk behandling med Enbrel alene, og 2 % (3/139) av pasientene utviklet nøytropeni (absolutt nøytrofiltall $< 1000/\text{mm}^3$). En 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 leverenzymer 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).

Pediatrisk 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 pediatrisk 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 Enbrel subkutant to ganger per uke i tre uker ved et uhell, uten å oppleve uventede bivirkninger. Det foreligger ingen kjent antidot mot Enbrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere, ATC-kode: L04AB01

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 molekyler undergrupper (f.eks. cytokiner, adhesjonsmolekyler eller proteinaser) som er induert eller regulert av TNF.

Klinisk sikkerhet og effekt

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, fire studier hos voksne med plakkpsoriasis, tre studier med juvenil idiopatisk artritt og en studie hos barn med plakkpsoriasis.

Voksne pasienter med revmatoid artritt

Effekten av Enbrel 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 Enbrel eller placebo ble administrert subkutant 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 Enbrel ved 3 og 6 måneder enn hos pasienter behandlet med placebo (ACR 20: Enbrel 62 % og 59 % og placebo 23 % og 11 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; ACR 50: Enbrel 41 % og 40 % og placebo 8 % og 5 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; $p < 0,01$ Enbrel vs. placebo ved alle målingstider for både ACR 20- og ACR 50-

responser).

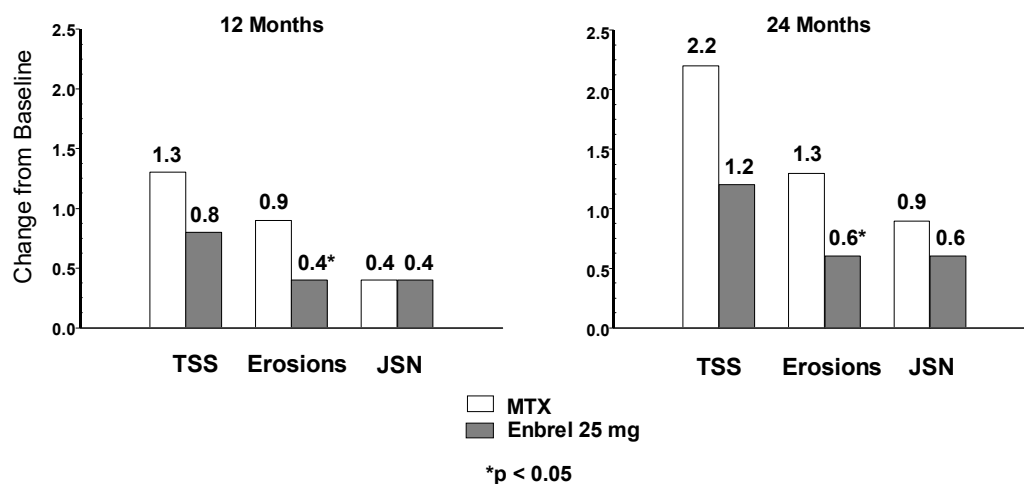
Ca. 15 % av pasientene som fikk Enbrel oppnådde en ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre enn 5 % av pasientene i placeboarmen. Hos pasientene som fikk Enbrel kom de kliniske responsene generelt 1 til 2 uker etter behandlingsstart og forekom nesten alltid innen 3 måneder. En doserespons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

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

Effekten av Enbrel 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 Enbrel ble administrert subkutan (SC) to ganger i uken i opp til 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 opp til 24 måneder. Den kliniske forbedringen med Enbrel 25 mg med virkning etter 2 uker var den samme som man hadde sett i tidligere studier, og ble vedlikeholdt i opp til 24 måneder. Ved utgangspunktet hadde pasientene en moderat grad av handikap med en gjennomsnittlig HAQ-score på 1,4 til 1,5. Behandling med Enbrel 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 utgangspunktet og etter henholdsvis 6, 12 og 24 måneder. Dosen på 10 mg Enbrel hadde gjennomgående mindre effekt på den strukturelle skade enn dosen på 25 mg. Dosen på 25 mg Enbrel var signifikant bedre enn metotreksat hva gjelder erosjonsscore etter både 12 og 24 måneder. Forskjellene mellom metotreksat og Enbrel 25 mg var ikke statistisk signifikante med hensyn på TSS og JSN. Resultatene er skissert i figuren nedenfor.

Radiografisk progresjon: Sammenligning av Enbrel 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 Enbrel alene (25 mg to ganger i uken), metotreksat alene (7,5-20 mg ukentlig, median dose 20 mg) eller en kombinasjon av Enbrel 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 Enbrel i kombinasjon med metotreksat, hadde signifikant høyere ACR 20-, ACR 50- og ACR 70-responser 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 Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder.

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

Endepunkt	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + 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 ved utgangspunktet ^b	5,5	5,7	5,5
Score ved uke 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisjon (forbedring) ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Utgangspunktet	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.

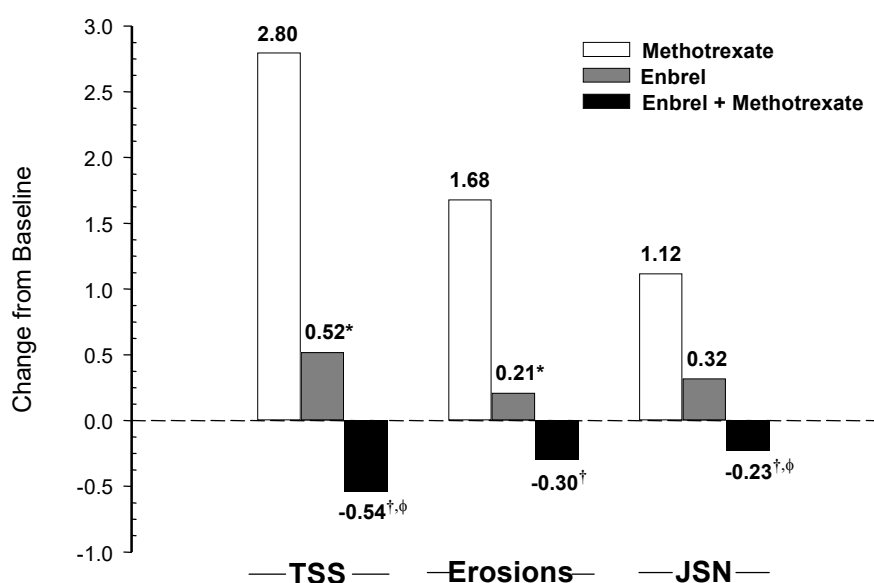
b: Verdier for DAS er gjennomsnitt.

c: Remisjon er definert som DAS < 1,6

Parvis sammenligning p-verdier: [†] = p < 0,05 for sammenligninger av Enbrel + metotreksat vs. metotreksat og ^ϕ = p < 0,05 for sammenligninger av Enbrel + metotreksat vs. Enbrel.

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

Radiografisk progresjon: Sammenligning av Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel 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 Enbrel vs. metotreksat, [†] = p < 0,05 for sammenligninger av Enbrel + metotreksat vs. metotreksat

og $\phi = p < 0,05$ for sammenligninger av Enbrel + metotreksat vs. Enbrel.

Det ble også observert signifikante fordeler med Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder. Tilsvarende ble de signifikante fordelene med Enbrel 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-endring $\leq 0,5$) ved 24 måneder høyere i gruppene behandlet med Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel alene og metotreksat alene (henholdsvis 62 %, 50 % og 36 %; $p < 0,05$). Forskjellen mellom Enbrel 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 Enbrel (to 25 mg SC 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 Enbrel én gang per uke, og 153 pasienter fikk 25 mg Enbrel to ganger per uke. Sikkerhets- og effektprofilene for de to Enbrel-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 Enbrel ble funnet å være bioekvivalent med to samtidige injeksjoner à 25 mg/ml.

Voksne pasienter med psoriasisartritt

Effekten av Enbrel 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 à ≤ 25 mg/uke metotreksat. Doser à 25 mg Enbrel (basert på dosefinnende studier hos pasienter med revmatoid artritt) 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**

	Prosentandel pasienter	
	Placebo	Enbrel ^a
Psoriasisartritt-respons	n = 104	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 Enbrel subkutan to ganger per uke

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

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

Blant pasientene med psoriasisartritt som fikk Enbrel, var den kliniske responsen et faktum ved første visitt (4 uker), og den ble holdt ved like gjennom seks måneders behandling. Enbrel 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 Enbrel 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-ændring $\leq 0,5$) ved 12 måneder høyere i Enbrel-gruppen sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 73 % mot 47 %, $p \leq 0,001$). Effekten av Enbrel 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

	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Tid		
Måned 12	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09) ^a

SE = standard feil.

a. $p = 0,0001$.

Enbrel-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 Enbrel 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 Enbrel ved Bekhterevs sykdom ble vurdert i tre randomiserte, dobbeltblinde studier som sammenlignet to ganger ukentlig administrasjon av 25 mg Enbrel og placebo. Totalt 401 pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), hvorav 203 ble behandlet med Enbrel, ble inkludert. 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 Enbrel (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 $\geq 20\%$ 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 gjenstående 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 Enbrel 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	
	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
Ankyloserende spondylitt-respons		
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: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo		
b: $p = 0,002$, Enbrel vs. placebo		

Blant pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) som fikk Enbrel, 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 utgangspunktet som hos dem som ikke fikk annen behandling ved utgangspunktet.

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

I en fjerde studie ble sikkerhet og effekt av 50 mg Enbrel (to 25 mg subkutane injeksjoner)

administrert én gang per uke og 25 mg Enbrel 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 Enbrel hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt (nr-AxSpa) ble vurdert i en randomisert, 12-ukers dobbeltblindet, placebokontrollert studie. Studie 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 Enbrel 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-domeneene og fravær av forverring i det gjenværende domenet. Den dobbeltblinde fasen ble etterfulgt av en åpen fase hvor alle pasientene fikk Enbrel 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 Enbrel 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*	Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Justert gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet var 3,8 for pasienter behandlet med Enbrel ($n = 95$) 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 Enbrel.

Enbrel viste statistisk signifikant større forbedring fra utgangspunktet 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 Enbrel, 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Pasienter som opplevde oppblussing av sykdommen ble behandlet på nytt med Enbrel 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 Enbrel.

Det viktigste sekundære målet for studie 2 var å anslå når oppblussingen ville starte etter seponering av Enbrel, 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 Enbrel-behandlingen.

Median tid til oppblussing etter seponering av Enbrel 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 Enbrel-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 Enbrel 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

Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel med andre systemiske behandlinger. Sikkerhet og effekt av Enbrel 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 utgangspunktet) ved 12 uker.

Studie 1 var en fase 2-studie med pasienter over 18 år med aktiv, men klinisk stabil plakkpsoriasis som involverte ≥ 10 % av kroppsoverflaten. Etthundreogtolv (112) pasienter ble randomisert til å

motta enten en dose på 25 mg Enbrel (n=57) eller placebo (n=55) to ganger per uke i 24 uker.

Studie 2 vurderte 652 pasienter med kronisk plakkpsoriasis ved hjelp av samme inklusjonskriterier som studie 1, men i tillegg med et minimumspsoriasisområde og alvorlighetsgrad (PASI) på 10 ved screening. Enbrel 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 Enbrel-dosene. Etter 12 ukers behandling begynte pasientene i placebogruppen behandling med blindet Enbrel (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 Enbrel eller placebo to ganger per uke i 12 uker og deretter fikk alle pasienter åpen behandling med 25 mg Enbrel 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 Enbrel eller placebo én gang per uke i 12 uker og deretter fikk alle pasienter åpen behandling med 50 mg Enbrel én gang per uke i ytterligere 12 uker

I studie 1 hadde pasientgruppen behandlet med Enbrel 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 Enbrel-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

Respon s (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----			-----Studie 4-----			
	-				--			--			
	Place bo n = 166 wk 12	-----Enbrel-----				Place bo n = 193 wk 12	-----Enbrel-----		Place bo n = 46 wk 12	-----Enbrel-----	
		--					--				
		25 mg to ggr/uke n = 1 6 2 w k 1 2		50 mg to ggr/uke n = 1 6 4 w k 2 4 ^a			25 mg to ggr/u ke n = 196 wk 12	50 mg to ggr/u ke n = 196 wk 12		50 mg en ggr/uk e n = 96 wk 12	50 mg en ggr/uk e n = 90 wk 24 ^a
n		n	n	n	n		n	n		n	n
PASI 50	14	5 8 *	7 0	7 4 7	9	64*	77*	9	69*	83	
PASI 75,	4	3 4 *	4 4 *	4 9 9	3	34*	49*	2	38*	71	
DSGA ^b , klar eller nesten klar	5	3 4 *	4 3 9 *	5 5	4	39*	57*	4	39*	64	

*p ≤ 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 Enbrel 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 Enbrel, 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 (PASI ≥ 150 % i forhold til utgangspunktet) og tid til relapse (definert som tap av minst halvparten av forbedringen som ble oppnådd mellom utgangspunktet 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 reboundoppblussing eller psoriasisrelaterte alvorlige uønskede hendelser. Data tydet på at pasienter som initialt responderte på behandling, hadde fordel av gjentatt behandling med Enbrel.

I studie 3 opprettholdt hovedandelen av pasientene (77 %) som initialt var randomisert til 50 mg to ganger per uke og fikk Enbrel-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 Enbrel-behandlede gruppen PASI 75 ved

uke 12 (38 %) sammenlignet med den placo-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 Enbrel ble administrert uten opphold, ble den kliniske responsen opprettholdt og sikkerheten var sammenlignbar med korttidsstudier.

En analyse av kliniske data avslørte ingen utgangspunktet sykdomskaraktistika 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 Enbrel

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

Hos pasienter behandlet med godkjente doser etanercept i kliniske studier i opptil 12 måneder, var kumulative rater for anti-etanercept antistoffer omtrent 6 % for pasienter med revmatoid artritt, 7,5 % for pasienter med psoriasisartritt, 2 % for pasienter med ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom), 7 % for pasienter med psoriasis, 9,7 % for pasienter med pediatrik psoriasis og 4,8 % for pasienter med juvenil idiopatisk artritt.

Andelen pasienter som utviklet antistoffer mot etanercept i langtidsstudier (opptil 3,5 år) øker over tid, som forventet. På grunn av at antistoffene er forbigående av natur, var likevel nyforekomsten av antistoffer, som ble detektert ved hvert evalueringstidspunkt, vanligvis mindre enn 7 % hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasis.

I en psoriasisstudie med lang varighet der pasienter brukte 50 mg to ganger uken i 96 uker var nyforekomsten av antistoffer observert ved hvert evalueringstidspunkt opptil omtrent 9 %.

Pediatrik populasjon

Barn med juvenil idiopatisk artritt

Sikkerheten og effekten av Enbrel 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) Enbrel subkutant to ganger per uke. I del 2 ble pasienter med en klinisk respons ved dag 90, randomisert til å fortsette med Enbrel eller til placebo i fire måneder og ble vurdert for oppblussing 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, bevegelseshemming, legens og pasientens/foreldres helhetsvurdering, funksjonsvurdering og erytrocytt sedimentasjonsrate (ESR). Oppblussing 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 Enbrel et oppbluss 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 oppbluss ≥ 116 dager for pasienter som fikk Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel i inntil 10 år. Hyppighet av alvorlige bivirkninger og alvorlige infeksjoner økte ikke ved langtidseksponering.

Langtidssikkerheten ved bruk av Enbrel alene (n=103), Enbrel pluss metotreksat (n=294) eller metotreksat alene (n=197) ble vurdert i opptil 3 år på bakgrunn av et register på 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 hyppigere rapportert 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 Enbrel 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 Enbrel, 7 (6 %) hadde trukket seg fra behandlingen på grunn av lav/inaktiv sykdom, 5 (5 %) hadde startet Enbrel på nytt etter en tidligere seponering fra behandlingen, og 45 (41 %) hadde stoppet Enbrel (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 Enbrel, 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 Enbrel 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 Enbrel-behandling hos dem som ikke responderer innen 3 måneder etter oppstart med Enbrel. Det er heller ikke utført studier for å vurdere effektene av reduksjon av den anbefalte dosen med Enbrel etter langtidsbruk av Enbrel hos pasienter med JIA.

Barn med plakkpsoriasis

Effekten av Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel en positiv effektrespons (for eksempel PASI 75) enn dem som ble randomisert til placebo.

Pediatrisk plakkpsoriasis utfall ved 12 uker

	Enbrel 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

^a p < 0,0001 sammenlignet med placebo

Etter den 12-ukers dobbeltblinde behandlingsperioden fikk alle pasienter Enbrel 0,8 mg/kg (opp til 50 mg) én gang per uke i ytterligere 24 uker. Responser observert i den åpne fasen var lik dem 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 Enbrel. Med fortsatt behandling vedvarte responser i opp til 48 uker.

Sikkerhet og effekt ved langvarig bruk av Enbrel 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 Enbrel 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 SC 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 Enbrel gitt subkutant hos friske frivillige, er gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, og arealet under kurven var $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{t/ml}$.

Gjennomsnittlige serumkonsentrasjonsprofiler ved steady-state hos pasienter som ble behandlet med 50 mg Enbrel én gang per uke (n=21) og pasienter som ble behandlet med 25 mg Enbrel 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 mgt/l og 316 mgt/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 mikrogram×t/ml og 474 mikrogram×t/ml for 50 mg Enbrel 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 Enbrel 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

Barn med juvenil idiopatisk artritt

I studien på juvenil idiopatisk artritt med polyartikulært forløp, fikk 69 pasienter (i alderen 4 til 17 år) Enbrel 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.

Barn 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 mikrogram/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 Enbrel ble påvist i toksikologiske studier. Enbrel ble vurdert som non-gentoksisk etter en hel rekke *in vitro* og *in vivo* tester. Karsinogenisitetsstudier og standardvurderinger av fertilitet og postnatal toksisitet, ble ikke utført med Enbrel på grunn av utviklingen av nøytraliserende antistoffer hos gnagere.

Enbrel induerte 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. Enbrel 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 av legemidlet som var over 27 ganger høyere enn den oppnådd hos mennesker ved anbefalt dose på 25 mg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Sakkarose
Natriumklorid
L-argininhydroklorid
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumhydrogenfosfatdihydrat
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

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Enbrel kan oppbevares ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker og skal deretter ikke avkjøles igjen. Enbrel skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av fire ukers oppbevaring utenfor kjøleskap.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Ferdigfylt penn som inneholder en 25 mg ferdigfylt sprøyte med Enbrel. Sprøyten inne i pennen består av klart type I-glass med en kanyle (27G) i rustfritt stål, kanylehette i gummi og plaststempel. Kanylehetten inneholder tørr naturgummi (et lateksderivat). Se pkt. 4.4.

Eskene inneholder 4, 8 eller 24 ferdigfylte penner med Enbrel og 4, 8 eller 24 spritservietter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Ferdigfylt penn som inneholder en 50 mg ferdigfylt sprøyte med Enbrel. Sprøyten inne i pennen består av klart type I-glass med en kanyle (27G) i rustfritt stål, kanylehette i gummi og plaststempel. Kanylehetten inneholder tørr naturgummi (et lateksderivat). Se pkt. 4.4.

Eskene inneholder 2, 4 eller 12 ferdigfylte penner med Enbrel og 2, 4 eller 12 spritservietter. Ikke

alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Før injeksjon bør Enbrel ferdigfylte penner til engangsbruk få oppnå romtemperatur (omtrent 15 til 30 minutter). Kanylehetten skal ikke fjernes mens den ferdigfylte pennen når romtemperatur. Ved å se gjennom det klare inspeksjonsvinduet skal oppløsningen være klar til lett blakket, fargeløs til svakt gul eller svakt brun 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

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/99/126/023

EU/1/99/126/024

EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/99/126/019

EU/1/99/126/020

EU/1/99/126/021

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. februar 2000

Dato for siste fornyelse: 26. november 2009

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

Enbrel 10 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning til barn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 10 mg etanercept. Etter rekonstituering inneholder løsningen 10 mg/ml 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

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske).

Pulveret er hvitt. Oppløsningsvæsken er en klar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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.

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 Enbrel bør initieres og overvåkes av spesialister med erfaring i diagnostisering og behandling av juvenil idiopatisk artritt eller pediatrik plakkpsoriasis. Pasienter som behandles med Enbrel bør få Enbrel pasientkort.

Dosering

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Styrken 10 mg er for barn som har fått forskrevet 10 mg eller mindre. Hvert hetteglass Enbrel 10 mg skal brukes ved bare ett tilfelle for én pasient, og rester i hetteglasset skal kasseres.

Juvenil idiopatisk artritt

Anbefalt dose er 0,4 mg/kg (opp til 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.

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).

Enbrel 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 (opp til 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 Enbrel er indisert, bør ovennevnte veiledning for behandlingsvarighet følges. Dosen bør være 0,8 mg/kg (opp til maksimum 50 mg per dose) én gang per uke.

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

Administrasjonsmåte

Enbrel administreres ved subkutan injeksjon. Enbrel pulver til oppløsning må rekonstitueres i 1 ml oppløsningsvæske før bruk (se pkt. 6.6).

Instruksjoner for tilberedning og administrering av rekonstituert Enbrel hetteglass 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 Enbrel skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres (eller noteres) i pasientjournalen.

Infeksjoner

Pasienter skal utredes for infeksjoner før, under og etter behandling med Enbrel, 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 Enbrel (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 Enbrel må overvåkes nøye. Dersom pasienten utvikler en alvorlig infeksjon, bør behandlingen med Enbrel avsluttes. Sikkerhet og effekt av Enbrel hos pasienter med kroniske infeksjoner er ikke blitt evaluert. Forsiktighet bør utvises når Enbrel 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 Enbrel.

Før oppstart av behandling med Enbrel, 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 immunosuppressiv behandling. Passende screeningtester, for eksempel tuberkulin hudtest og røntgenbilde av brystet, bør utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan forekomme). 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 Enbrel ikke igangsettes. Hvis inaktiv ("latent") tuberkulose diagnostiseres må behandling for latent tuberkulose startes med anti-tuberkulosebehandling før oppstart med Enbrel, og i overensstemmelse med lokale retningslinjer. I denne situasjonen skal nytte/risiko- forholdet av Enbrel-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 Enbrel 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, Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Enbrel bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt hepatitt C.

Samtidig behandling med anakinra

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

Samtidig behandling med abatacept

Samtidig bruk av abatacept og Enbrel 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 Enbrel har vært rapportert som vanlige. Allergiske reaksjoner har inkludert angioødem og urtikaria. Alvorlige reaksjoner har forekommet. Dersom alvorlig allergisk eller anafylaktisk reaksjon oppstår, bør Enbrel-behandlingen avbrytes umiddelbart og nødvendig behandling igangsettes.

Kanyleheten i gummi til sprøyten med oppløsningsvæske inneholder lateks (tørr naturgummi) som kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner ved håndtering av eller administrering av Enbrel til personer med kjent eller mulig lateksallergi.

Immunsuppresjon

Siden TNF medierer inflammasjon og modulerer cellulære immunresponser, eksisterer muligheten for at TNF-antagonister, inkludert Enbrel, påvirker vertens forsvar mot infeksjoner og malignitet. I en studie med 49 voksne revmatoid artritt-pasienter behandlet med Enbrel, 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 Enbrel-behandlingen midlertidig, og vurderes for profylaktisk behandling med Varicella Zoster Immunglobulin.

Sikkerhet og effekt av Enbrel 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 Enbrel. 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 Enbrel. Tilfeller av Merkel-celle-karsinom er svært sjeldent rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med Enbrel. 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 Enbrel sammenlignet med kontrollpasienter, særlig hos pasienter med psoriasis.

Vaksinasjoner

Levende vaksiner bør ikke gis samtidig med Enbrel. Det finnes ingen tilgjengelige data på sekundær overføring av infeksjoner med levende vaksiner hos pasienter som får Enbrel. 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 Enbrel, i stand til å aktivere effektiv B-celleimmunrespons mot pneumokokkpolysakkaridvaksinen, men aggregattitre var moderat lavere, og sammenlignet med pasienter som ikke fikk Enbrel, oppnådde få pasienter dobbel økning i titre. Den kliniske signifikansen av dette er ikke kjent.

Dannelse av autoantistoffer

Behandling med Enbrel 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 Enbrel. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som behandles med Enbrel 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, blekhet) mens de behandles med Enbrel, skal de omgående ta kontakt med lege. Slike pasienter bør undersøkes øyeblikkelig, inkludert full blodtelling. Hvis bloddyskrasi bekreftes, bør Enbrel seponeres.

Nevrologiske forstyrrelser

Det har vært sjeldne rapporter om CNS demyeliniseringsforstyrrelser hos pasienter som behandles med Enbrel (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 Enbrel-behandling hos pasienter med multippel sklerose, har kliniske studier med andre TNF-antagonister hos pasienter med multippel sklerose vist økning i sykdomsaktivitet. En nøyve vurdering av risiko/nytte, inkludert en nevrologisk

vurdering, er anbefalt når Enbrel 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 voksne pasienter med revmatoid artritt, resulterte ikke kombinasjonsbehandling med Enbrel og metotreksat i noen uventede sikkerhetsobservasjoner, og sikkerhetsprofilen av Enbrel gitt i kombinasjon med metotreksat var tilsvarende profiler rapportert i studier med Enbrel eller metotreksat alene. Langtidsstudier med hensyn på sikkerheten av kombinasjonen pågår. Langvarig sikkerhet av Enbrel i kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) har ikke blitt fastslått.

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

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

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 Enbrel brukes hos pasienter som også har kongestiv hjertesvikt (CHF). Det foreligger post-marketing rapporter om forverring av CHF, med og uten identifiserbare utløsende faktorer hos pasienter som tar Enbrel. 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 Enbrel 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 Enbrel, 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 Enbrel eller placebo for moderat til alvorlig alkoholisk hepatitt, var Enbrel ikke effektiv og dødelighetsraten hos pasienter som ble behandlet med Enbrel var signifikant høyere etter 6 måneder. Som en følge av dette skal Enbrel ikke brukes hos pasienter for behandling av alkoholisk hepatitt. Leger bør utvise forsiktighet ved bruk av Enbrel hos pasienter som også har moderat til alvorlig alkoholisk hepatitt.

Wegeners granulomatose

Enbrel ble ikke vist å være effektiv behandling for Wegeners granulomatose i en placebo-kontrollert studie med 89 voksne pasienter som fikk Enbrel 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 Enbrel, sammenlignet med kontrollgruppen. Enbrel anbefales ikke til behandling av Wegeners granulomatose.

Hypoglykemi hos pasienter som får behandling for diabetes

Hypoglykemi har blitt rapportert etter initiering av Enbrel 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 Enbrel, 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 Enbrel igangsettes (se Vaksinasjoner ovenfor).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjonsbehandling med anakinra

Det ble observert større forekomst av alvorlige infeksjoner blant voksne pasienter behandlet med Enbrel og anakinra i kombinasjon sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun Enbrel 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 Enbrel og anakinra sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun Enbrel (se pkt. 4.4 og 4.8). Kombinasjonen av Enbrel og anakinra har ikke vist økte kliniske fordeler og anbefales derfor ikke.

Kombinasjonsbehandling med abatacept

Samtidig bruk av abatacept og Enbrel 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. 4.4).

Kombinasjonsbehandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med voksne pasienter som fikk Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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

Enbrel og i tre uker etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det er ikke vist fosterskade eller skade på neonatal rotte grunnet etanercept i utviklings- toksisitetstudier 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. Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel før det har gått 16 uker etter morens siste dose med Enbrel.

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 eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Pediatrisk 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 (se nedenfor, Bivirkninger hos voksne). 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 gikk over 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 post-operative 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 Enbrel 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 Enbrel hos voksne pasienter med revmatoid artritt, og flesteparten av bivirkningene var milde. Flere av bivirkningene ble rapportert oftere hos de 69 pasientene med juvenil idiopatisk artritt som fikk Enbrel 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), buksmerter (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.

Voksne

Bivirkninger hos voksne

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 Enbrel. TNF-antagonister, slik som Enbrel, 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 Enbrel. Rapportene har omfattet fatale og livstruende infeksjoner og sepsis. Det er også rapportert forskjellige kreftformer i forbindelse med bruk av Enbrel, 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 Enbrel. Det er også sjeldne rapporter om lupus, lupusrelaterte tilstander og vaskulitt.

Bivirkningstabell

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

For hver organsystemklasse 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 ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); 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 infeksjon (inkludert invasive sopp-, protoz-, 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 (deriblant antinøytrofil cytoplasmaantistoff-positiv vaskulitt)	Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaksjoner (inkludert angioødem, bronkospasmer), sarkoidose		Forverring av symptomer på dermatomyositt
Nevrologiske sykdommer	Hodepine			CNS-demyeliniseringstilfeller som minner om multippel sklerose eller lokaliserte demyeliniseringsforhold som for eksempel optikusnevritt og transvers myelitt (se pkt. 4.4), perifere demyeliniseringstilfeller inkludert Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motor nevpoti (se pkt. 4.4), kramper		
Øyesykdommer			Uveitt, skleritt			
Hjertesykdommer			Forverring av kongestiv hjertesvikt (se pkt. 4.4)	Nytt utbrudd av kongestiv hjertesvikt (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)
Sykdommer i respirasjons- organer, 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 underhudssykdo- mmer		Kløe, utslett	Angiødem, psoriasis (inkludert nytt utbrudd eller forverring og pustuløs, hovedsakelig i håndflater og fotsåler), urtikaria, psoriasislignende utslett	Steven-Johnsons syndrom, kutan vaskulitt (inkludert hypersensitivitetsvas- kulitt), erythema multiforme, lichenoid 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						Glomerulo- nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonss- tedet	Reaksjoner på injeksjonsst- edet (inkludert blødninger, hematom, erytem, kløe, smerte, hevelse)*	Pyreksi				

*se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger under.

† Se vennligst underavsnittet "Bivirkninger hos barn med juvenil idiopatisk artritt" over.

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 Enbrel i opptil omtrent 6 år i kliniske studier, deriblant 231 pasienter behandlet med Enbrel i kombinasjon med metotreksat i den toårige aktiv-kontrollerte studien. Observerte rater og nyforekomst 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 Enbrel-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 Enbrel-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 Enbrel i åpne og dobbeltblinde studier i opptil 2,5 år.

Av en gruppe på 7416 pasienter som ble behandlet med Enbrel 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 Enbrel 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 behandlingsgruppen 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 Enbrel, 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 Enbrel i opp til 48 måneder. Disse inkluderte abscesser (ulike steder), bakteriem, 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 Enbrel alene, metotreksat alene eller Enbrel i kombinasjon med metotreksat, var hyppigheten av alvorlige infeksjoner sammenlignbar mellom behandlingsgruppene. Det kan allikevel ikke utelukkes at kombinasjonen Enbrel 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 Enbrel og pasienter som fikk placebo i placebokontrollerte studier med opptil 24 ukers varighet. De alvorlige infeksjonene som Enbrel-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 Enbrel. Patogener rapportert inkluderer bakterier, mykobakterier (inkludert tuberkulose), virus og sopp. Noen infeksjoner oppsto innen få uker etter behandlingsstart med Enbrel 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 Enbrel kan øke dødeligheten hos pasienter med etablert sepsis.

Opportunistiske infeksjoner har blitt rapportert i forbindelse med Enbrel, 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 Enbrel. 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 Enbrel (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 Enbrel sammenlignet med 4 % av pasientene som fikk placebo) og ved *Crithidia luciliae* assay (3 % av pasientene behandlet med Enbrel sammenlignet med ingen av pasientene som fikk placebo). Andelen av pasientene behandlet med Enbrel som utviklet antikardiolipin antistoffer økte tilsvarende sammenlignet med pasienter som fikk placebo. Det er ukjent hvordan langtidsbehandling med Enbrel 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 Enbrel og anakinra enn blant pasienter som fikk behandling med Enbrel 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).

Pediatrisk populasjon

Se over; Sammendrag av sikkerhetsprofilen.

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 Enbrel subkutan to ganger per uke i tre uker ved et uhell, uten å oppleve uventede bivirkninger. Det foreligger ingen kjent antidot mot Enbrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor alfa (TNF-a)-hemmere, ATC-kode: L04AB01

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 reseptorene 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 molekyler undergrupper (f.eks. cytokiner, adhesjonsmolekyler eller proteinaser) som er induert eller regulert av TNF.

Klinisk sikkerhet og effekt

Dette avsnittet presenterer data fra tre studier med juvenil idiopatisk artritt, en studie hos barn med plakkpsoriasis, fire studier hos voksne med revmatoid artritt og fire studier hos voksne med plakkpsoriasis.

Pediatriisk populasjon

Barn med polyartikulær idiopatisk artritt

Sikkerheten og effekten av Enbrel ble vurdert i en todelt studie med 69 barn som hadde polyartikulært forløp av juvenil idiopatisk artritt med 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 refraktære eller intolerante overfor metotreksat ble inkludert; pasienter forble på en stabil dose av ett ikke-steriod antiinflammatorisk legemiddel og/eller prednison ($< 0,2$ mg/kg/dag eller maksimalt 10 mg). I del 1 fikk alle pasientene 0,4 mg/kg (maksimalt 25 mg per dose) Enbrel subkutant to ganger per uke. I del 2 ble pasienter med klinisk respons ved dag 90, randomisert til å fortsette med Enbrel eller placebo i fire måneder og ble vurdert med hensyn til oppblussing 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 ett av seks JRA kjernekriterier, inkludert telling av aktive ledd, bevegelseshemming, legens og pasientens/foreldrenes helhetsvurdering, funksjonsvurdering og erytrocytt sedimentasjonsrate (ESR). Oppblussing av sykdom ble definert som en ≥ 30 % forverring av tre av seks JRA kjernekriterier og ≥ 30 % forbedring av ikke mer enn ett av seks JRA kjernekriterier og et minimum av to aktive ledd.

I del 1 av studien hadde 51 av 69 (74 %) pasienter klinisk respons og gikk inn i del 2. I del 2 opplevde 6 av de 25 (24 %) pasientene som fortsatte med Enbrel et oppbluss 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 oppbluss ≥ 116 dager for pasienter som fikk Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel i inntil 10 år. Hyppighet av alvorlige uønskede hendelser og alvorlige infeksjoner økte ikke ved langtidseksponering.

Langtidssikkerheten ved bruk av Enbrel alene ($n=103$), Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel, 7 (6 %) hadde trukket seg fra behandlingen på grunn av lav/inaktiv sykdom, 5 (5 %) hadde startet Enbrel på nytt etter en tidligere seponering fra behandlingen, og 45 (41 %) hadde stoppet Enbrel (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 Enbrel, 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 Enbrel 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 Enbrel-behandling hos dem som ikke responderer innen 3 måneder etter oppstart med Enbrel. Det er heller ikke utført studier for å vurdere effektene av reduksjon av den anbefalte dosen med Enbrel etter langtidsbruk av Enbrel hos pasienter med JIA.

Barn med plakkpsoriasis

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

Pasienter fikk Enbrel 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 Enbrel en positiv effektrespons (for eksempel PASI 75) enn dem som ble randomisert til placebo.

Pediatrik plakkpsoriasis utfall ved 12 uker		
	Enbrel 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		
^a p < 0,0001 sammenlignet med placebo		

Etter den 12-ukers dobbeltblinde behandlingsperioden fikk alle pasienter Enbrel 0,8 mg/kg (opp til 50 mg) én gang per uke i ytterligere 24 uker. Responser observert i den åpne fasen var lik dem 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 Enbrel. Med fortsatt behandling vedvarte responser i opp til 48 uker.

Sikkerhet og effekt ved langvarig bruk av Enbrel 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 Enbrel var vanligvis sammenlignbar med den opprinnelige 48-ukersstudien og avslørte ikke nye sikkerhetsfunn.

Voksne pasienter med revmatoid artritt

Effekten av Enbrel 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 Enbrel eller placebo ble administrert subkutant 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 Enbrel ved 3 og 6 måneder enn hos pasienter behandlet med placebo (ACR 20: Enbrel 62 % og 59 % og placebo 23 % og 11 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; ACR 50: Enbrel 41 % og 40 % og placebo 8 % og 5 % ved henholdsvis

3 og 6 måneder; $p < 0,01$ Enbrel vs. placebo ved alle målingstider for både ACR 20- og ACR 50-responser).

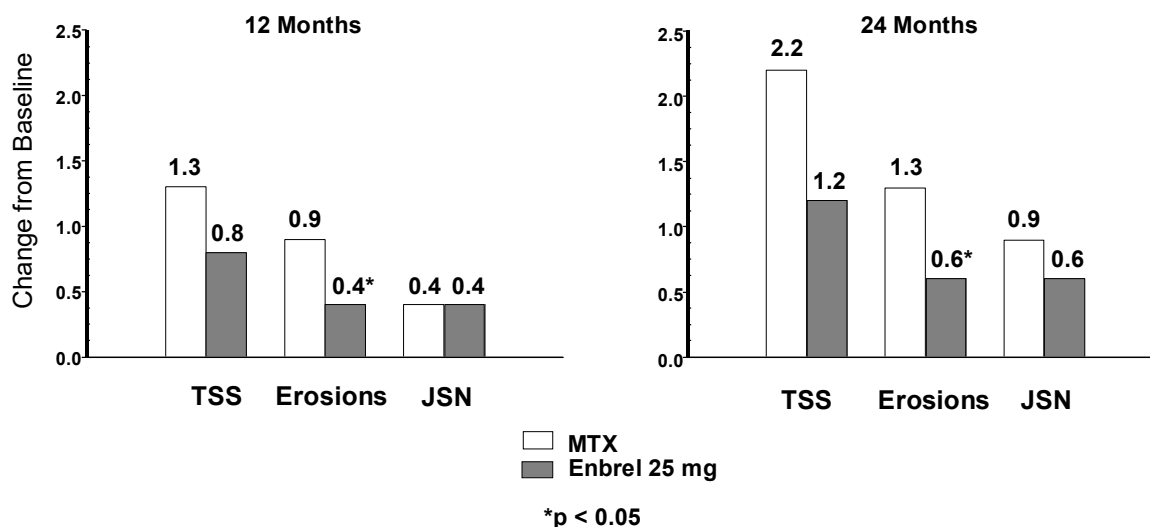
Ca. 15 % av pasientene som fikk Enbrel oppnådde en ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre enn 5 % av pasientene i placeboarmen. Hos pasientene som fikk Enbrel kom de kliniske responsene generelt 1 til 2 uker etter behandlingsstart og forekom nesten alltid innen 3 måneder. En doserespons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

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

Effekten av Enbrel 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 Enbrel ble administrert subkutan (SC) to ganger i uken i opp til 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 opp til 24 måneder. Den kliniske forbedringen med Enbrel 25 mg med virkning etter 2 uker var den samme som man hadde sett i tidligere studier, og ble vedlikeholdt i opp til 24 måneder. Ved utgangspunktet hadde pasientene en moderat grad av handikap med en gjennomsnittlig HAQ-score på 1,4 til 1,5. Behandling med Enbrel 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 utgangspunktet og etter henholdsvis 6, 12 og 24 måneder. Dosen på 10 mg Enbrel hadde gjennomgående mindre effekt på den strukturelle skade enn dosen på 25 mg. Dosen på 25 mg Enbrel var signifikant bedre enn metotreksat hva gjelder erosjonsscore etter både 12 og 24 måneder. Forskjellene mellom metotreksat og Enbrel 25 mg var ikke statistisk signifikante med hensyn på TSS og JSN. Resultatene er skissert i figuren nedenfor.

Radiografisk progresjon: Sammenligning av Enbrel 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 Enbrel alene (25 mg to ganger i uken), metotreksat alene (7,5-20 mg ukentlig, median dose 20 mg) eller en kombinasjon av Enbrel 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 Enbrel i kombinasjon med metotreksat, hadde signifikant høyere ACR 20-, ACR 50- og ACR 70-responser 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 Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder.

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

Endepunkt	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + 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 ved utgangspunktet ^b	5,5	5,7	5,5
Score ved uke 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisjon (forbedring) ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ			
Utgangspunktet	1,7	1,7	1,8

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

Endepunkt	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + metotreksat (n = 231)
Uke 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

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

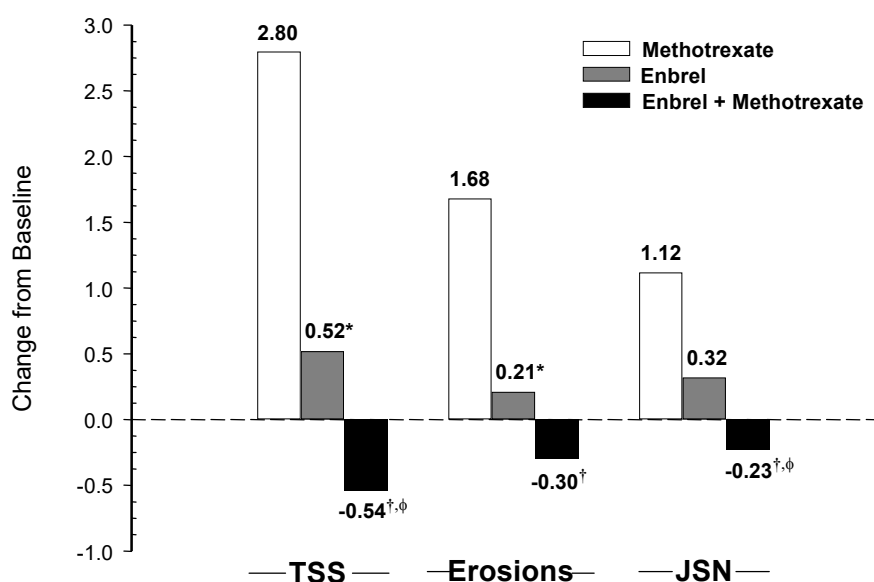
b: Verdier for DAS er gjennomsnitt.

c: Remisjon er definert som DAS < 1,6

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

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

Radiografisk progresjon: Sammenligning av Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel 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 Enbrel vs. metotreksat, † = p < 0,05 for sammenligninger av Enbrel + metotreksat vs. metotreksat og ϕ = p < 0,05 for sammenligninger av Enbrel + metotreksat vs. Enbrel.

Det ble også observert signifikante fordeler med Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder. Tilsvarende ble de signifikante fordelene med Enbrel 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-endring ≤ 0,5) ved 24 måneder høyere i gruppene behandlet med Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel alene og metotreksat alene (henholdsvis 62 %, 50 % og 36 %; p < 0,05). Forskjellen mellom Enbrel 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 Enbrel (to 25 mg SC 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 Enbrel én gang per uke, og 153 pasienter fikk 25 mg Enbrel to ganger per uke. Sikkerhets- og effektprofilene for de to Enbrel-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 plakkpsoriasis

Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel med andre systemiske behandlinger. Sikkerhet og effekt av Enbrel 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 utgangspunktet) ved 12 uker.

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

Studie 2 vurderte 652 pasienter med kronisk plakkpsoriasis ved hjelp av samme inklusjonskriterier som studie 1, men i tillegg med et minimumspsoriasisområde og alvorlighetsgrad (PASI) på 10 ved screening. Enbrel 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 Enbrel-dosene. Etter 12 ukers behandling begynte pasientene i placebogruppen behandling med blindet Enbrel (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 Enbrel eller placebo to ganger per uke i 12 uker og deretter fikk alle pasienter åpen behandling med 25 mg Enbrel 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 Enbrel eller placebo én gang per uke i 12 uker og deretter fikk alle pasienter åpen behandling med 50 mg Enbrel én gang per uke i ytterligere 12 uker.

I studie 1 hadde pasientgruppen behandlet med Enbrel 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 Enbrel-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

	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----			-----Studie 4-----		
	-----Enbrel-----				-----Enbrel-----			-----Enbrel-----		
	--				--			--		
Respon s (%)	Place bo n = 166 wk 12	25 mg to ggr/uke n = =	50 mg to ggr/uke n = =		Place bo n = 193 wk 12	25 mg to ggr/u ke n = 196 wk 12	50 mg to ggr/u ke n = 196 wk 12	Place bo n = 46 wk 12	50 mg en ggr/uk e n = 96 wk 12	50 mg en ggr/uk e n = 90 wk 24 ^a
		1 6 2 w k 1 2	1 6 4 w k 2 4 ^a							
PASI 50	14	5 8 *	7 0 *		9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75,	4	3 4 *	4 4 *		3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , klar eller nesten klar	5	3 4 *	4 3 9 *		4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 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 Enbrel 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 Enbrel, 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 (PASI ≥ 150 % i forhold til utgangspunktet) og tid til relapse (definert som tap av minst halvparten av forbedringen som ble oppnådd mellom utgangspunktet 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 oppblussing eller psoriasisrelaterte alvorlige uønskede hendelser. Data tydet på at pasienter som initialt responderte på behandling, hadde fordel av gjentatt behandling med Enbrel.

I studie 3 opprettholdt hovedandelen av pasientene (77 %) som initialt var randomisert til 50 mg to ganger per uke og fikk Enbrel-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 Enbrel-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 Enbrel ble administrert uten opphold, ble den kliniske responsen opprettholdt og sikkerheten var sammenlignbar med korttidsstudier.

En analyse av kliniske data avslørte ingen utgangspunktet sykdomskaraktistika 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 Enbrel

Antistoffer mot Enbrel har blitt detektert i sera hos noen pasienter behandlet med etanercept. Alle disse antistoffene har vært ikke-nøytraliserende og er vanligvis forbigående. Det er tilsynelatende ingen korrelasjon mellom antistoffutvikling og klinisk respons eller uønskede hendelser.

Hos pasienter behandlet med godkjente doser etanercept i kliniske studier i opptil 12 måneder, var kumulative rater for anti-etanercept antistoffer omtrent 6 % for pasienter med revmatoid artritt, 7,5 % for pasienter med psoriasisartritt, 2 % for pasienter med ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom), 7 % for pasienter med psoriasis, 9,7 % for pasienter med pediatrik psoriasis og 4,8 % for pasienter med juvenil idiopatisk artritt.

Andelen pasienter som utviklet antistoffer mot etanercept i langtids studier (opptil 3,5 år) øker over tid, som forventet. På grunn av at antistoffene er forbigående av natur, var likevel nyforekomsten av antistoffer, som ble detektert ved hvert evalueringstidspunkt, vanligvis mindre enn 7 % hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasis.

I en psoriasisstudie med lang varighet der pasienter brukte 50 mg to ganger uken i 96 uker var nyforekomsten av antistoffer observert ved hvert evalueringstidspunkt opptil omtrent 9 %.

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.

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.

Pediatrik populasjon

Barn med juvenil idiopatisk artritt

I studien på juvenil idiopatisk artritt med polyartikulært forløp, fikk 69 pasienter (i alderen 4 til 17 år) Enbrel 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. Dosesimulering indikerer at mens eldre barn (10-17 år) vil ha serumnivåer omtrent som voksne, vil yngre barn ha betydelig lavere nivåer.

Barn med plakkpsoriasis

Pasienter med pediatrik 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 mikrogram/ml ved 12, 24 og 48 uker. Disse gjennomsnittlige konsentrasjonene hos pasienter med pediatrik 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.

Voksne

Absorpsjon

Etanercept absorberes sakte fra SC 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 Enbrel gitt subkutant hos friske frivillige, er gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, og arealet under kurven var $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{t/ml}$.

Gjennomsnittlige serumkonsentrasjonsprofiler ved steady-state hos pasienter som ble behandlet med 50 mg Enbrel én gang per uke ($n=21$) og pasienter som ble behandlet med 25 mg Enbrel 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 mgt/l og 316 mgt/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 mikrogram $\times$ t/ml og 474 mikrogram $\times$ t/ml for 50 mg Enbrel 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 Enbrel hos pasienter med revmatoid artritt, med 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.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Enbrel induserte ikke letalitet eller synlige tegn på toksisitet hos mus eller rotter etter en enkeltdose på 2000 mg/kg gitt subkutant eller etter en enkeltdose på 1000 mg/kg gitt intravenøst. Enbrel avdekket ikke dosebegrensende toksisitet eller målorgantoksitet 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 av legemidlet som var over 27 ganger høyere enn den oppnådd hos mennesker ved anbefalt dose på 25 mg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Pulver

Mannitol (E421)
Sakkarose
Trometamol

Oppløsningsvæske

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.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerte legemidlet anvendes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er vist for 6 timer ved maksimalt 25 °C etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Enbel kan oppbevares ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker, og skal deretter ikke avkjøles igjen. Enbrel skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av fire ukers oppbevaring utenfor kjøleskap.

For oppbevaringsbetingelser for det rekonstituerte legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare hetteglass (2 ml, type I glass) med gummipropp, aluminiumforsegling og «flip-off» kapsel av plast. Enbrel leveres med ferdigfylte sprøyter som inneholder vann for injeksjonsvæsker. Sprøytene er av type I glass. Kanyلهetten inneholder tørr naturgummi (lateks) (se pkt. 4.4). Esken inneholder 4 hetteglass med Enbrel, 4 ferdigfylte sprøyter med vann for injeksjonsvæsker, 4 kanyler, 4 hetteglass-adaptore og 8 spritservietter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Enbrel rekonstitueres med 1 ml vann til injeksjonsvæsker før bruk og administreres ved subkutan injeksjon. Oppløsningen skal være klar og fargeløs til svakt gul eller svakt brun, uten klumper, flak eller partikler. Noe hvitt skum kan bli værende igjen i hetteglasset – dette er normalt. Enbrel skal ikke brukes hvis alt pulveret i hetteglasset ikke løser seg opp innen 10 minutter. Begynn på nytt med

et annet hetteglass dersom dette er tilfelle.

Instruksjoner for tilberedning og administrering av rekonstituert Enbrel hetteglass er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, pkt. 7, "Bruksanvisning".

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/126/022

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for førstemarkedsføringstillatelse: 3. februar 2000

Dato for siste fornyelse: 26. november 2009

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

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser

Hver kassett til dosedispenser inneholder 25 mg etanercept.

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser

Hver kassett til dosedispenser 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.

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt gul eller svakt brun.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikasjoner

Revmatoid artritt

Enbrel 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.

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

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

Enbrel 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. Enbrel 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, AS)

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 (NSAID).

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 Enbrel 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 Enbrel bør få pasientkort.

Enbrel i kassett til dosedispenser er tilgjengelig i styrkene 25 mg og 50 mg. Andre Enbrel-formuleringer er tilgjengelig i styrker på 10 mg, 25 mg og 50 mg.

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose er 25 mg Enbrel administrert to ganger per uke. Alternativt er det vist at 50 mg administrert én gang per uke er sikkert og effektivt (se pkt. 5.1).

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

Anbefalt dose er 25 mg Enbrel 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 av Enbrel er 25 mg 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 50 mg én gang per uke. Behandling med Enbrel 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 Enbrel 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

Dosetilpasning er ikke nødvendig.

Eldre

Dosetilpasning er ikke nødvendig. Dosering og administrasjonsmåte er den samme som for voksne 18–64 år.

Pediatrisk populasjon

For pediatriske pasienter er dosen av Enbrel 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 spesifikke indikasjoner). Pasienter som veier 62,5 kg eller mer, kan gis dosen ved bruk av en ferdigfylt sprøyte med fast dose, ferdigfylt penn eller kassett til dosedispenser.

Sikkerhet og effekt av Enbrel hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Juvenil idiopatisk artritt

Anbefalt dose er 0,4 mg/kg (opp til 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.

Styrken 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).

Enbrel 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 (opp til maksimum 50 mg per dose) én gang per uke i inntil 24 uker. Behandling bør seponeres hos pasienter som ikke responderer etter 12 uker.

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

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

Administrasjonsmåte

Subkutan bruk

Det totale innholdet (0,5 ml for en dosestyrke på 25 mg eller 1 ml for en dosestyrke på 50 mg) i kassetten til dosedispenseren skal administreres ved hjelp av SMARTCLIC injeksjonsenhet kun til subkutan injeksjon. Egnede injeksjonssteder vil inkludere buken eller øvre del av låret. Dersom noen andre injiserer deg, kan overarmens ytre område også brukes.

Enbrel injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser er tiltenkt engangsbruk sammen med SMARTCLIC-enheten. Når pasientene har mottatt god opplæring i injeksjonsteknikk, kan de bruke SMARTCLIC-enheten til selvinjeksjon ved hjelp av kassett til dosedispenser til engangsbruk hvis legen mener dette er greit, og pasientene vil få medisinsk oppfølging etter behov. Legen bør i samråd med pasienten diskutere hvilket injeksjonsalternativ som er best egnet.

Instruksjoner vedrørende bruk mot slutten av pakningsvedlegget og i brukerhåndboken som følger med SMARTCLIC-enheten bør følges ved administrasjon (se avsnitt 6.6). 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 ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Sepsis eller risiko for utvikling av sepsis.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres (eller noteres) i pasientjournalen.

Infeksjoner

Pasienter skal utredes for infeksjoner før, under og etter behandling med Enbrel, 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 Enbrel (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 Enbrel må overvåkes nøye. Dersom pasienten utvikler en alvorlig infeksjon, bør behandlingen med Enbrel avsluttes. Sikkerhet og effekt av Enbrel hos pasienter med kroniske infeksjoner er ikke blitt evaluert. Forsiktighet bør utvises når Enbrel 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 Enbrel.

Før oppstart av behandling med Enbrel, 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 immunosuppressiv behandling. Passende screeningtester, for eksempel tuberkulin hudtest og røntgenbilde av brystet, bør utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan forekomme). 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 Enbrel ikke igangsettes. Hvis inaktiv ("latent") tuberkulose diagnostiseres må behandling for latent tuberkulose startes med anti-tuberkulosebehandling før oppstart med Enbrel, og i overensstemmelse med lokale retningslinjer. I denne situasjonen skal nytte/risiko-forholdet av Enbrel-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 Enbrel-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, Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel. Enbrel bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt hepatitt C.

Kombinasjonsbehandling med anakinra

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

Samtidig behandling med abatacept

Samtidig bruk av abatacept og Enbrel 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 Enbrel har vært rapportert som vanlige. Allergiske reaksjoner har inkludert angioødem og urtikaria. Alvorlige reaksjoner har forekommet. Dersom alvorlig allergisk eller anafylaktisk reaksjon oppstår, bør Enbrel-behandlingen avbrytes umiddelbart og nødvendig behandling igangsettes.

Kanyleheten til kassett til dosedispenser inneholder lateks (tørr naturgummi) som kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner ved håndtering av eller administrering til personer med kjent eller mulig lateksallergi.

Kanyleheten til kassett til dosedispenser med ferdigfylt sprøyte inneholder lateks (tørr naturgummi). Pasienter eller omsorgspersoner bør kontakte lege eller helsepersonell før bruk av Enbrel dersom kanyleheten vil bli håndtert av, eller dersom Enbrel vil bli gitt til, noen med kjent eller mulig overfølsomhet (allergi) mot lateks.

Immunsuppresjon

Siden TNF medierer inflammasjon og modulerer cellulære immunresponser, eksisterer muligheten for at TNF-antagonister, inkludert Enbrel, påvirker vertens forsvar mot infeksjoner og malignitet. I en studie med 49 voksne revmatoid artritt-pasienter behandlet med Enbrel, 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 Enbrel-behandlingen midlertidig, og vurderes for profylaktisk behandling med Varicella Zoster Immunglobulin.

Sikkerhet og effekt av Enbrel 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 hematopoetiske 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 TNFantagonist 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 Enbrel. 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 TNFantagonister kan ikke utelukkes.

Hudkreft

Melanom og non-melanom hudkreft (NMSC) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med TNFantagonister, inkludert Enbrel. Tilfeller av Merkel-celle-karsinom er svært sjeldent rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med Enbrel. 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 Enbrel sammenlignet med kontrollpasienter, særlig hos pasienter med psoriasis.

Vaksinasjoner

Levende vaksiner bør ikke gis samtidig med Enbrel. Det finnes ingen tilgjengelige data på sekundær overføring av infeksjoner med levende vaksiner hos pasienter som får Enbrel. 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 Enbrel, i stand til å aktivere effektiv B-celleimmunrespons mot pneumokokkpolysakkaridvaksinen, men aggregattitre var moderat lavere, og sammenlignet med pasienter som ikke fikk Enbrel, oppnådde få pasienter dobbel økning i titre. Den kliniske signifikansen av dette er ikke kjent.

Dannelse av autoantistoffer

Behandling med Enbrel 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 Enbrel. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som behandles med Enbrel 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, blekhet) mens de behandles med Enbrel, skal de omgående ta kontakt med lege. Slike pasienter bør undersøkes øyeblikkelig, inkludert full blodtelling. Hvis bloddyskrasi bekreftes, bør Enbrel seponeres.

Nevrologiske forstyrrelser

Det har vært sjeldne rapporter om CNS demyeliniseringsforstyrrelser hos pasienter som behandles med Enbrel (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 Enbrel-behandling hos pasienter med multippel sklerose, har kliniske studier med andre TNF-antagonister hos pasienter med multippel sklerose vist økning i sykdomsaktivitet. En nøye vurdering av risiko/nytte, inkludert en nevrologisk vurdering, er anbefalt når Enbrel 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 Enbrel og metotreksat i noen uventede sikkerhetsobservasjoner, og sikkerhetsprofilen av Enbrel gitt i kombinasjon med metotreksat var tilsvarende profiler rapportert i studier med Enbrel eller metotreksat alene. Langtidsstudier med hensyn på sikkerheten av kombinasjonen pågår. Langvarig sikkerhet av Enbrel i kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) har ikke blitt fastslått.

Bruk av Enbrel 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 Enbrel brukes hos pasienter som også har kongestiv hjertesvikt (CHF). Det foreligger post-marketing rapporter om forverring av CHF, med og uten identifiserbare utløsende faktorer hos pasienter som tar Enbrel. 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 Enbrel 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 Enbrel, 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 Enbrel eller placebo for moderat til alvorlig alkoholisk hepatitt, var Enbrel ikke effektiv og dødelighetsraten hos pasienter som ble behandlet med Enbrel var signifikant høyere etter 6 måneder. Som en følge av dette skal Enbrel ikke brukes hos pasienter for behandling av alkoholisk hepatitt. Leger bør utvise forsiktighet ved bruk av Enbrel hos pasienter som også har moderat til alvorlig alkoholisk hepatitt.

Wegeners granulomatose

Enbrel ble ikke vist å være effektiv behandling for Wegeners granulomatose i en placebo-kontrollert studie med 89 voksne pasienter som fikk Enbrel i tillegg til standardbehandling (inkludert syklofosfamid 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 Enbrel, sammenlignet med kontrollgruppen. Enbrel anbefales ikke til behandling av Wegeners granulomatose.

Hypoglykemi hos pasienter som får behandling for diabetes

Hypoglykemi har blitt rapportert etter initiering av Enbrel 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 Enbrel, 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 Enbrel igangsettes (se Vaksinasjoner ovenfor).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter. Pasienter som er på en natriumfattig diett, kan informeres om at dette legemidlet er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjonsbehandling med anakinra

Det ble observert større forekomst av alvorlige infeksjoner blant voksne pasienter behandlet med Enbrel og anakinra i kombinasjon sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun Enbrel 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 Enbrel og anakinra sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun Enbrel (se pkt. 4.4 og 4.8). Kombinasjonen av Enbrel og anakinra har ikke vist økte kliniske fordeler og anbefales derfor ikke.

Samtidig behandling med abatacept

Samtidig bruk av abatacept og Enbrel 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. 4.4).

Kombinasjonsbehandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med voksne pasienter som fikk Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel og i tre uker etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det er ikke vist fosterskade eller skade på neonatal rotte grunnet etanercept i utviklings- toksisitetstudier 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. Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel før det har gått 16 uker etter morens siste dose med Enbrel.

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

Enbrel 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 Enbrel. TNF-antagonister, slik som Enbrel, 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 Enbrel. Rapportene har omfattet fatale og livstruende infeksjoner og sepsis. Det er også rapportert forskjellige kreftformer i forbindelse med bruk av Enbrel, 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 Enbrel. Det er også sjeldne rapporter om lupus, lupusrelaterte tilstander og vaskulitt.

Bivirkningstabell

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

For hver organsystemklasse 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 ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse-system	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)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (inkludert øvre luftveis-infeksjon, bronkitt, cystitt, hud-infeksjon)*		Alvorlige infeksjoner (inkludert pneumoni, cellulitt, bakteriell artritt, sepsis og parasittinfeksjon)*	Tuberkulose, opportunistisk infeksjon (inkludert invasive sopp-, protoz-, bakterielle, atypiske mykobakterielle, virale infeksjoner og Legionella)*		Reaktivering av hepatitt B, listeria
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)			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 immun-systemet		Allergiske reaksjoner (se Hud- og underhuds-sykdommer), dannelse av autoantistoffer*	Vaskulitt (deriblant antinøytrofil cytoplasma-antistoff-positiv vaskulitt)	Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaksjoner (inkludert angioødem, bronkospasmer), sarkoidose		Forverring av symptomer på dermatomyositt

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)
Nevrologiske sykdommer	hodepine			CNS-demyeliniserings-tilfeller som minner om multipel sklerose eller lokaliserte demyeliniseringsforhold 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), 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 leverenzymene*	Autoimmun hepatitt*		
Hud- og underhudsykdommer		Kløe, utslett	Angiødem, psoriasis (inkludert nytt utbrudd eller forverring og pustuløs, hovedsakelig i håndflater og fotsåler), urtikaria, psoriasis-lignende utslett	Steven-Johnsons syndrom, kutan vaskulitt (inkludert hypersensitivitetsvaskulitt), erythema multiforme, lichenoid reaksjoner	Toksisk epidermal nekrolyse	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Kutan lupus erythematosus, subakutt kutan lupus erythematosus, lupus-lignende		

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)
				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 nye maligniteter av ulike typer, ble observert hos 4114 pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med Enbrel i opptil omtrent 6 år i kliniske studier, deriblant 231 pasienter behandlet med Enbrel i kombinasjon med metotreksat i den toårige aktivkontrollerte 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 Enbrel-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 Enbrel-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 Enbrel i åpne og dobbeltblinde studier i opptil 2,5 år.

Av en gruppe på 7416 pasienter som ble behandlet med Enbrel 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 Enbrel 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 behandlingsgruppen 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 Enbrel, 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 Enbrel i opp til 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 aktivkontrollerte studien hvor pasientene ble behandlet med enten Enbrel alene, metotreksat alene eller Enbrel i kombinasjon med metotreksat, var hyppigheten av alvorlige infeksjoner sammenlignbar mellom behandlingsgruppene. Det kan allikevel ikke utelukkes at kombinasjonen Enbrel 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 Enbrel og pasienter som fikk placebo i placebokontrollerte studier med opptil 24 ukers varighet. De alvorlige infeksjonene som Enbrel-behandlede pasienter opplevde, inkluderte cellulitt, gastroenteritt, pneumoni, kolecystitt, osteomyelitt, gastritt, appendisitt, streptokokkfasciitt, myositt, septisk sjokk, divertikulitt og abscess. I de åpne og dobbeltblinde psoriasisartrittstudiene rapporterte én pasient om en alvorlig infeksjon (pneumoni).

Alvorlige og dødelige infeksjoner har blitt rapportert ved bruk av Enbrel. Patogener rapportert inkluderer bakterier, mykobakterier (inkludert tuberkulose), virus og sopp. Noen infeksjoner oppsto innen få uker etter behandlingsstart med Enbrel 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 Enbrel kan øke dødeligheten hos pasienter med etablert sepsis.

Opportunistiske infeksjoner har blitt rapportert i forbindelse med Enbrel, 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 Enbrel. 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 Enbrel (11 %) enn i gruppen som fikk placebo (5 %). Prosentandelen av pasienter som utviklet ny positiv antidobbelttrådet DNA-antistoffer var også høyere ved radioimmunoassay (15 % av pasientene behandlet med Enbrel sammenlignet med 4 % av pasientene som fikk placebo) og ved *Crithidia luciliae* assay (3 % av pasientene behandlet med Enbrel sammenlignet med ingen av pasientene som fikk placebo). Andelen av pasientene behandlet med Enbrel som utviklet antikardiolipin antistoffer økte tilsvarende sammenlignet med pasienter som fikk placebo. Det er ukjent hvordan langtidsbehandling med Enbrel 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.

Kombinasjonsbehandling med anakinra

Det ble i studier observert større hyppighet av alvorlige infeksjoner blant voksne pasienter som fikk samtidig behandling med Enbrel og anakinra enn blant pasienter som fikk behandling med Enbrel 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 leverenzymer

I de dobbelblindeperiodene av kontrollerte kliniske studier med etanercept på tvers av alle indikasjoner var frekvensen (insidensandelen) av bivirkninger i form av økte nivåer av leverenzymer 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 leverenzymer 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel subkutan to ganger per uke i tre uker ved et uhell, uten å oppleve uventede bivirkninger. Det foreligger ingen kjent antidot mot Enbrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, *Tumornekrosefaktor alfa (TNF α)hemmere*, ATC-kode: L04AB01

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-medierte cellulære respons ved å gjøre TNF biologisk inaktiv. Etanercept kan også påvirke biologiske responser kontrollert av ytterligere molekyler 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, fire studier hos voksne med plakkpsoriasis, tre studier med juvenil idiopatisk artritt og en studie hos barn med plakkpsoriasis.

Voksne pasienter med revmatoid artritt

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

Ca. 15 % av pasientene som fikk Enbrel oppnådde en ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre enn 5 % av pasientene i placeboarmen. Hos pasientene som fikk Enbrel 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. Enbrel 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 Enbrel sammenlignet med kontroller ved 3 og 6 måneder.

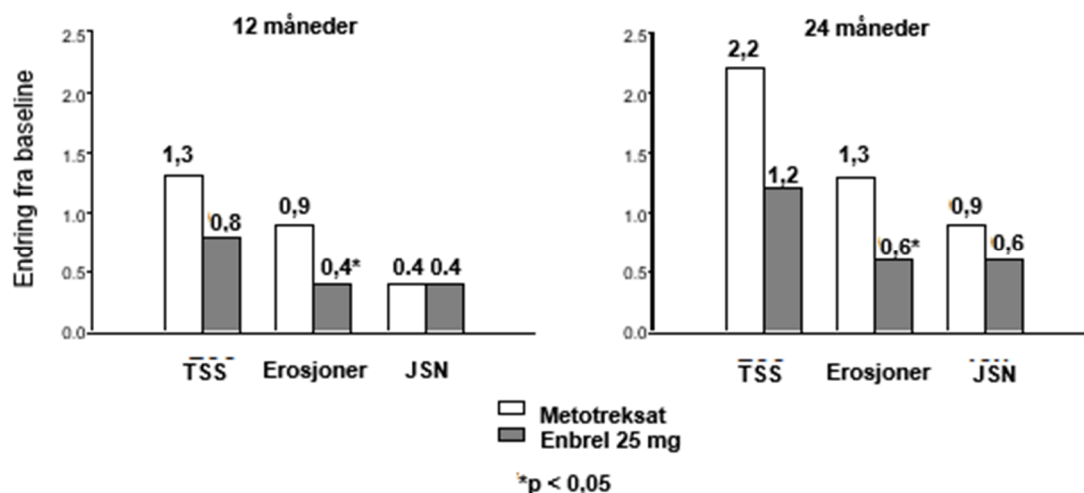
Etter seponering av Enbrel, kom symptomer på artritt generelt tilbake innen en måned. Basert på resultater fra åpne studier, resulterte gjenintroduksjon av behandling med Enbrel etter seponeringer i opptil 24 måneder i responser av samme størrelsesorden som hos pasienter som fikk Enbrel-behandling uten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

Effekten av Enbrel 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 Enbrel ble administrert subkutant (SC) to ganger i uken i opp til 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 opp til 24 måneder. Den kliniske forbedringen med Enbrel 25 mg med virkning etter 2 uker var den samme som man hadde sett i tidligere studier, og ble vedlikeholdt i opp til 24 måneder. Ved baseline hadde pasientene en moderat grad av handikap med en gjennomsnittlig HAQ-score på 1,4 til 1,5. Behandling med Enbrel 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 utgangspunktet og etter henholdsvis 6, 12 og 24 måneder. Dosen på 10 mg Enbrel hadde gjennomgående mindre effekt på den strukturelle skade enn dosen på 25 mg. Dosen på 25 mg Enbrel var signifikant bedre enn metotreksat hva gjelder erosjonsscore etter både 12 og 24 måneder. Forskjellene mellom metotreksat

og Enbrel 25 mg var ikke statistisk signifikante med hensyn på TSS og JSN. Resultatene er skissert i figuren nedenfor.

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



I en annen aktivkontrollert, dobbeltblind, randomisert studie, ble klinisk effekt, sikkerhet og radiografisk progresjon hos revmatoid artritt-pasienter behandlet med Enbrel alene (25 mg to ganger i uken), metotreksat alene (7,5–20 mg ukentlig, median dose 20 mg) eller en kombinasjon av Enbrel 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 Enbrel i kombinasjon med metotreksat, hadde signifikant høyere ACR 20-, ACR 50- og ACR 70-responser 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 Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder.

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

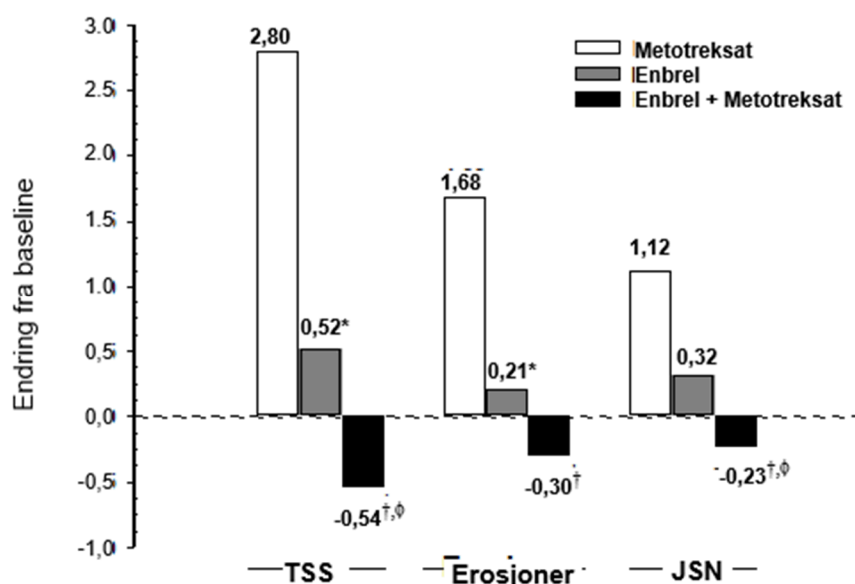
Endepunkt	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + metotreksat (n = 231)
ACR-responser^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,ϕ}
DAS			
Score ved utgangspunktet ^b	5,5	5,7	5,5
Score ved uke 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisjon (forbedring)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

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

Endepunkt	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + metotreksat (n = 231)
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 Enbrel + metotreksat vs. metotreksat og ϕ = p < 0,05 for sammenligninger av Enbrel + metotreksat vs. Enbrel.			

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

Radiografisk progresjon: Sammenligning av Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel 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 Enbrel vs. metotreksat, † = p < 0,05 for sammenligninger av Enbrel + metotreksat vs. metotreksat og ϕ = p < 0,05 for sammenligninger av Enbrel + metotreksat vs. Enbrel.

Det ble også observert signifikante fordeler med Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder. Tilsvarende ble de signifikante fordelene med Enbrel 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-endring 0,5) ved 24 måneder høyere i gruppene behandlet med Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med Enbrel alene og metotreksat alene (henholdsvis 62 %, 50 % og 36 %; p < 0,05). Forskjellen mellom Enbrel 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 Enbrel (to 25 mg SC 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 Enbrel én gang per uke, og 153 pasienter fikk 25 mg Enbrel to ganger per uke. Sikkerhets- og effektprofilene for de to Enbrel-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. En enkelt 50 mg/ml injeksjon med Enbrel ble vurdert å være bioekvivalent med to samtidige injeksjoner på 25 mg/ml.

Voksne pasienter med psoriasisartritt

Effekten av Enbrel 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 Enbrel (basert på dosefinnende studier hos pasienter med revmatoid artritt) eller placebo ble administrert subkutant to ganger i uken i seks måneder. Ved avslutningen av den dobbeltblinde studien kunne pasienter delta i en langsiktig, 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		
	Prosentandel pasienter	
Psoriasisartritt-respons	Placebo n = 104	Enbrel ^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 Enbrel subkutant to ganger per uke		
b: p < 0,001, Enbrel vs. placebo		
c: p < 0,01, Enbrel vs. placebo		

Blant pasientene med psoriasisartritt som fikk Enbrel, var den kliniske responsen et faktum ved første visitt (4 uker), og den ble holdt ved like gjennom seks måneders behandling. Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel-gruppen sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 73 % mot 47 %, $p \leq 0,001$). Effekten av Enbrel 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. $p = 0,0001$

Enbrel-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 Enbrel hos pasienter med ankyloserende spondylittlignende og arthrititis 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 Enbrel ved Bekhterevs sykdom ble vurdert i tre randomiserte, dobbeltblinde studier som sammenlignet to ganger ukentlig administrasjon av 25 mg Enbrel og placebo. Totalt 401 pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), hvorav 203 ble behandlet med Enbrel, ble inkludert. Den største av disse studiene ($n=277$) inkluderte pasienter mellom 18 og 70 år som hadde aktiv 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 Enbrel (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 gjenstående 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 Enbrel 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	Enbrel 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, Enbrel vs. placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. placebo		

Blant pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) som fikk Enbrel, 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 utgangspunktet som hos de som ikke fikk annen behandling ved utgangspunktet.

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

I en fjerde studie ble sikkerhet og effekt av 50 mg Enbrel (to 25 mg subkutane injeksjoner) administrert én gang per uke og 25 mg Enbrel administrert to ganger per uke, vurdert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 356 pasienter med aktiv 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 Enbrel hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt (nr-AxSpa) ble vurdert i en randomisert, 12-ukers dobbeltblindet, placebokontrollert studie. Studie 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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*	Enbrel 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: $p < 0,01$ og c: $p < 0,05$, mellom Enbrel 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 Enbrel. Justert gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet var 3,8 for pasienter behandlet med Enbrel ($n = 95$) versus 0,8 for pasienter behandlet med placebo ($n=105$) ($p < 0,001$). Ved uke 104 var gjennomsnittlig endring i SPARCC-score fra utgangspunktet 4,64 for SIJ ($n = 153$) og 1,40 for ryggrad ($n=154$), som målt ved MR hos alle pasienter behandlet med Enbrel.

Enbrel viste statistisk signifikant større forbedring fra utgangspunktet 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 Enbrel, 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 så nærmere på seponering av og ny behandling med Enbrel 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 Enbrel 50 mg ukentlig i tillegg til faste NSAID-er 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), med 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 en utilstrekkelig respons på eller intoleranse mot to eller flere NSAID. I 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 de NSAID de hadde tatt. Primært mål på effekt var oppblussing (definert som en ASDAS-senkning (erytrocyttedimentasjonsrate, ESR) større enn eller lik 2,1) innen 40 uker etter seponering av Enbrel. Pasienter som opplevde oppblussing av sykdommen, ble behandlet på nytt med Enbrel 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 sett fikk 75 % (86/115) pasienter oppblussing av sykdommen i løpet av 40 uker etter seponering av Enbrel.

Det viktigste sekundære målet for studie 2 var å anslå når oppblussingen ville starte etter seponering av Enbrel, 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 Enbrel-behandlingen.

Median tid til oppblussing etter seponering av Enbrel 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 de tilsvarende 40 ukene som i periode 2 i studie 2. Tiden frem til oppblussing var statistisk signifikant kortere hos pasientene som seponerte Enbrel-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 Enbrel 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 plakksoriasis

Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel med andre systemiske behandlinger. Sikkerhet og effekt av Enbrel 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 utgangspunktet) 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 Enbrel ($n=57$) 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. Enbrel 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 Enbrel-dosene. Etter 12 ukers behandling begynte pasientene i placebogruppen behandling med blindet Enbrel (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 Enbrel eller placebo to ganger per uke i 12 uker og deretter fikk alle pasienter åpen behandling med 25 mg Enbrel 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 Enbrel eller placebo én gang per uke i 12 uker og deretter fikk alle pasienter åpen behandling med 50 mg Enbrel én gang per uke i ytterligere 12 uker.

I studie 1 hadde pasientgruppen behandlet med Enbrel signifikant høyere andel av pasienter med PASI 75-respons ved uke 12 (30 %) sammenlignet med den gruppen behandlet med placebo (2 %) ($p < 0,0001$). Ved 24 uker hadde 56 % av pasientene i Enbrel-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

	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----			-----Studie 4-----		
	-----Enbrel-----				-----Enbrel-----			-----Enbrel-----		
	Placebo n = 166 wk 12	25 mg to ggr/uke n = =	50 mg to ggr/uke n = =		Placebo n = 193 wk 12	25 mg to ggr/uke n = 196 wk 12	50 mg to ggr/uke n = 196 wk 12	Placebo n = 46 wk 12	50 mg én gang ggr/uke n = 96 wk 12	50 mg én gang ggr/uke n = 90 wk 24 ^a
Respons (%)		1 6 2 w k 1 2	1 6 2 w k 2 4 ^a							
PASI 50	14	5 8 *	7 0 *		9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	3 4 *	4 4 *		3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , klar eller nesten klar	5	3 4 *	4 3 9 *		4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 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 Enbrel 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 Enbrel, 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 (PASI ≥ 150 % i forhold til utgangspunktet) og tid til relapse (definert som tap av minst halvparten av forbedringen som ble oppnådd mellom utgangspunktet 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 reboundoppblussing eller psoriasisrelaterte alvorlige uønskede hendelser. Data tydet på at pasienter som initialt responderte på behandling, hadde fordel av gjentatt behandling med Enbrel.

I studie 3 opprettholdt hovedandelen av pasientene (77 %) som initialt var randomisert til 50 mg to ganger per uke og fikk Enbrel-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 Enbrel-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 Enbrel ble administrert uten opphold, ble den kliniske responsen opprettholdt og sikkerheten var sammenlignbar med korttidsstudier.

En analyse av kliniske data avslørte ingen utgangspunktet 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 Enbrel

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

Hos pasienter behandlet med godkjente doser etanercept i kliniske studier i opptil 12 måneder, var kumulative rater for anti-etanercept antistoffer omtrent 6 % for pasienter med revmatoid artritt, 7,5 % for pasienter med psoriasisartritt, 2 % for pasienter med ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom), 7 % for pasienter med psoriasis, 9,7 % for pasienter med pediatrik psoriasis og 4,8 % for pasienter med juvenil idiopatisk artritt.

Andelen pasienter som utviklet antistoffer mot etanercept i langtids studier (opptil 3,5 år) øker over tid, som forventet. På grunn av at antistoffene er forbigående av natur, var likevel nyforekomsten av antistoffer, som ble detektert ved hvert evalueringstidspunkt, vanligvis mindre enn 7 % hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasis.

I en psoriasisstudie med lang varighet der pasienter brukte 50 mg to ganger i uken i 96 uker var nyforekomst av antistoffer observert ved hvert evalueringstidspunkt opptil omtrent 9 %.

Pediatrik populasjon

Barn med juvenil idiopatisk artritt

Sikkerheten og effekten av Enbrel 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) Enbrel subkutant to ganger per uke. I del 2 ble pasienter med en klinisk respons ved dag 90, randomisert til å fortsette med Enbrel eller til placebo i fire måneder og ble vurdert for oppblussing 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, bevegelseshemming, legens og pasientens/foreldres helhetsvurdering, funksjonsvurdering og erytrocytt sedimentasjonsrate (ESR). Oppblussing 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 Enbrel et oppbluss 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 oppbluss ≥ 116 dager for pasienter som fikk Enbrel 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 Enbrel 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 pediatrike pasienter fra ovennevnte studie (pasientene var ≥ 4 år gamle ved tidspunkt for inklusjon) å få Enbrel i inntil 10 år. Hyppighet av

alvorlige bivirkninger og alvorlige infeksjoner økte ikke ved langtidsseponering.

Langtidssikkerheten ved bruk av Enbrel alene (n=103), Enbrel 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 Enbrel 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 samsvarer 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 Enbrel, 7 (6 %) hadde trukket seg fra behandlingen på grunn av lav/inaktiv sykdom, 5 (5 %) hadde startet Enbrel på nytt etter en tidligere seponering fra behandlingen, og 45 (41 %) hadde stoppet Enbrel (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 Enbrel, 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 Enbrel 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 Enbrel-behandling hos dem som ikke responderer innen 3 måneder etter oppstart med Enbrel. Det er heller ikke utført studier for å vurdere effektene av reduksjon av den anbefalte dosen med Enbrel etter langtidsbruk av Enbrel hos pasienter med JIA.

Barn med plakkpsoriasis

Effekten av Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel en positiv effektrespons (for eksempel PASI 75) enn de som ble randomisert til placebo.

Pediatrisk plakkpsoriasis utfall ved 12 uker

	Enbrel 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

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

Etter den 12-ukers dobbeltblinde behandlingsperioden fikk alle pasienter Enbrel 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 Enbrel. Med fortsatt behandling vedvarte responser i opp til 48 uker.

Sikkerhet og effekt ved langvarig bruk av Enbrel 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 Enbrel 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 SC 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 Enbrel gitt subkutant hos friske frivillige, er gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, og arealet under kurven var $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{t/ml}$.

Gjennomsnittlige serumkonsentrasjonsprofiler ved steady-state hos pasienter som ble behandlet med 50 mg Enbrel én gang per uke ($n=21$) og pasienter som ble behandlet med 25 mg Enbrel 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 mgt/l og 316 mgt/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 mikrogram $\times$ t/ml and 474 mikrogram $\times$ t/ml for 50 mg Enbrel én gang per uke ($N=154$) og 25 mg to ganger per uke ($N=148$).

Distribusjon

En biekspensiell 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 Enbrel 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

Barn med juvenil idiopatisk artritt

I studien på juvenil idiopatisk artritt med polyartikulært forløp, fikk 69 pasienter (i alderen 4 til 17 år) Enbrel 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.

Barn 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 mikrogram/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 Enbrel ble påvist i toksikologiske studier. Enbrel ble vurdert som non-gentoksisk etter en hel rekke *in vitro* og *in vivo* tester. Karsinogenisitetsstudier og standardvurderinger av fertilitet og postnatal toksisitet, ble ikke utført

med Enbrel på grunn av utviklingen av nøytraliserende antistoffer hos gnagere.

Enbrel induerte 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. Enbrel 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 av legemidlet som var over 27 ganger høyere enn den oppnådd hos mennesker ved anbefalt dose på 25 mg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sakkarose
Natriumklorid
L-argininhydroklorid
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumhydrogenfosfatdihydrat
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

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Enbrel kan oppbevares ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker og skal deretter ikke avkjøles igjen. Enbrel skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av fire ukers oppbevaring utenfor kjøleskap.

Oppbevar kassetter til dosedispenser i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser

Kassett til dosedispenser med integrert Enbrel 25 mg ferdigfylt sprøyte. Den ferdigfylte sprøyten i kassetten til dosedispenseren består av klart type 1-glass med en kanyle (27G) i rustfritt stål, stiv kanylehette og gummipropp. Den stive kanylehetten til den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (et lateksderivat). Se pkt. 4.4.

Eskene inneholder 4, 8 eller 24 kassetter til dosedispenser med Enbrel med 8, 16 eller 48 spritservietter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser

Kassett til dosedispenser med integrert Enbrel 50 mg ferdigfylt sprøyte. Den ferdigfylte sprøyten i kassetten til dosedispenseren består av klart type 1-glass med en kanyle (27G) i rustfritt stål, stiv kanylehette og gummipropp. Den stive kanylehetten til den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (et lateksderivat). Se pkt. 4.4.

Eskene inneholder 2, 4 eller 12 kassetter til dosedispenser med Enbrel med 4, 8 eller 24 spritservietter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Før injeksjon bør Enbrel kassetter til dosedispenser få oppnå romtemperatur (omtrent 15 til 30 minutter). Kanylehetten skal ikke fjernes mens kassetten til dosedispenseren når romtemperatur. Ved å se gjennom det klare inspeksjonsvinduet skal oppløsningen være klar til lett blakket, fargeløs til svakt gul eller svakt brun og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler.

Instruksjoner for forberedelse og administrering av Enbrel kassett til dosedispenser er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget og i brukerhåndboken som følger med SMARTCLIC-enheten.

Dette legemidlet (kassett til dosedispenser) er kun til engangsbruk sammen med SMARTCLIC-enheten.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser

EU/1/99/126/027

EU/1/99/126/028

EU/1/99/126/029

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser

EU/1/99/126/030

EU/1/99/126/031

EU/1/99/126/032

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. februar 2000

Dato for siste fornyelse: 26. november 2009

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 AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
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 AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irland

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

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).

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 nyinformasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen 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, samt å sikre sporbarhet av legemidlet etanercept.

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

- Pasientkort
 - Pasientkort gjøres tilgjengelig for leger som forskriver etanercept, for utdeling til pasienter som får etanercept. Dette kortet gir følgende viktig sikkerhetsinformasjon til pasienter:
 - Behandling med etanercept kan øke risikoen for infeksjon og kongestiv hjertesvikt hos voksne
 - Tegn eller symptomer på disse tilstandene og når helsepersonell skal kontaktes
 - Instruksjoner om å registrere legemidlets handelsnavn og produksjonsnummer (batch/lot-nummer) for å sikre sporbarhet
 - Kontaktinformasjon til legen som har forskrevet etanercept

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**TEKST PÅ KARTONG – EU/1/99/126/002****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enbrel 25 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer i Enbrel er:
Pulver: Mannitol, sakkarose og trometamol.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning 4 hetteglass med pulver
8 spritservietter

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.

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

Etter tilberedning av Enbrel-oppløsningen, anbefales umiddelbar bruk (opptil maksimalt 6 timer).

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/126/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

Du vil også trenge 1 ml vann til injeksjonsvæsker og en sprøyte for å bruke Enbrel.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Enbrel 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

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

TEKST PÅ HETTEGLASSETIKETT – EU/1/99/126/002

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Enbrel 25 mg pulver til injeksjonvæske
etanercept
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP TEKST PÅ DOSERINGSBRETT – EU/1/99/126/002
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enbrel 25 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
etanercept

2. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**TEKST PÅ KARTONG – EU/1/99/126/003-005****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enbrel 25 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer i Enbrel er:

Pulver: Mannitol, sakkarose og trometamol

Oppløsningsvæske: Vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

4 hetteglass med pulver

4 ferdigfylte sprøyter à 1 ml oppløsningsvæske

4 injeksjonskanyler i rustfritt stål

4 hetteglassadaptere

8 spritservietter

8 hetteglass med pulver

8 ferdigfylte sprøyter à 1 ml oppløsningsvæske

8 injeksjonskanyler i rustfritt stål

8 hetteglassadaptere

16 spritservietter

24 hetteglass med pulver

24 ferdigfylte sprøyter à 1 ml oppløsningsvæske

24 injeksjonskanyler i rustfritt stål

24 hetteglassadaptere

48 spritservietter

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.

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

Etter tilberedning av Enbrel-oppløsningen, anbefales umiddelbar bruk (opptil maksimalt 6 timer).

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/126/003 4 hetteglass
EU/1/99/126/004 8 hetteglass
EU/1/99/126/005 24 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Enbrel 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

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

TEKST PÅ HETTEGLASSETIKETT – EU/1/99/126/003-005

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Enbrel 25 mg pulver til injeksjonvæske
etanercept
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

TEKST PÅ SPRØYTEETIKETT – EU/1/99/126/003-005

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske til Enbrel
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml vann til injeksjonsvæsker

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP TEKST PÅ DOSERINGSBRETT – EU/1/99/126/003-005
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enbrel 25 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
etanercept

2. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**TEKST PÅ KARTONG – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg ferdigfylt sprøyte)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte med Enbrel inneholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer i Enbrel er:
Sakkarose, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdihydrogenfosfatdihydrat,
dinatriumhydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

4 ferdigfylte sprøyter
4 spritservietter

8 ferdigfylte sprøyter
8 spritservietter

12 ferdigfylte sprøyter
12 spritservietter

24 ferdigfylte sprøyter
24 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

Anbefaling ved injeksjon:
Injiser oppløsningen etter at den har nådd romtemperatur (15 til 30 minutter etter at produktet er tatt
ut fra kjøleskapet).
Injiser sakte, med en vinkel på 45° til 90° mot huden.

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.

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

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

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/126/0134 ferdigfylte sprøyter
EU/1/99/126/0148 ferdigfylte sprøyter
EU/1/99/126/01524 ferdigfylte sprøyter
EU/1/99/126/02612 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Enbrel 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

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

TEKST PÅ ETIKETT, FERDIGFYLT SPRØYTE – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg ferdigfylt sprøyte)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske
etanercept
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

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**TEKST PÅ KARTONG – EU/1/99/126/016-018 (50 mg ferdigfylt sprøyte)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte med Enbrel inneholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer i Enbrel er:
Sakkarose, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdihydrogenfosfatdihydrat,
dinatriumhydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2 ferdigfylte sprøyter
2 spritservietter

4 ferdigfylte sprøyter
4 spritservietter

12 ferdigfylte sprøyter
12 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

Anbefaling ved injeksjon:
Injiser oppløsningen etter at den har nådd romtemperatur (15 til 30 minutter etter at produktet er tatt
ut fra kjøleskapet).
Injiser sakte, med en vinkel på 45° til 90° mot huden.

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.

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring

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

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/126/0162 ferdigfylte sprøyter
EU/1/99/126/0174 ferdigfylte sprøyter
EU/1/99/126/01812 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Enbrel 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

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

TEKST PÅ ETIKETT, FERDIGFYLT SPRØYTE – EU/1/99/126/016-018 (50 mg ferdigfylt sprøyte)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske
etanercept
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

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**TEKST PÅ KARTONG – EU/1/99/126/019-021 (50 mg ferdigfylt penn)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn med Enbrel inneholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer i Enbrel er:
Sakkarose, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumhydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn (MYCLIC)

2 MYCLIC ferdigfylte penner
2 spritservietter

4 MYCLIC ferdigfylte penner
4 spritservietter

12 MYCLIC ferdigfylte penner
12 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

Anbefaling ved injeksjon:
Injiser oppløsningen etter at den har nådd romtemperatur (15 til 30 minutter etter at produktet er tatt ut fra kjøleskapet).

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.

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

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

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/126/0192 ferdigfylte penner
EU/1/99/126/0204 ferdigfylte penner
EU/1/99/126/021 12 ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Enbrel 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

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

TEKST PÅ ETIKETT, FERDIGFYLT PENN – EU/1/99/126/019-021 (50 mg ferdigfylt penn)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
etanercept
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 mg/1 ml

6. ANNET

MYCLIC

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**TEKST PÅ KARTONG – EU/1/99/126/022 (Til barn)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enbrel 10 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning til barn
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 10 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer i Enbrel er:

Pulver: Mannitol, sakkarose og trometamol

Oppløsningsvæske: Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

4 hetteglass med pulver

4 ferdigfylte sprøyter à 1 ml oppløsningsvæske

4 injeksjonskanyler i rustfritt stål

4 hetteglassadaptore

8 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

Styrken 10 mg er for barn som har fått forskrevet 10 mg eller mindre. Følg legens instruksjoner.

Hvert hetteglass skal brukes for kun én dose til én pasient, og eventuelle rester av oppløsningen skal kasseres.

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.

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

Etter tilberedning av Enbrel-oppløsningen, anbefales umiddelbar bruk (opptil maksimalt 6 timer).

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/126/022

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Enbrel 10 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

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

TEKST PÅ HETTEGLASSETIKETT – EU/1/99/126/022 (Til barn)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Enbrel 10 mg pulver til injeksjonvæske
etanercept
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

TEKST PÅ SPRØYTEETIKETT – EU/1/99/126/022 (Til barn)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske til Enbrel
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml vann til injeksjonsvæsker

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
TEKST PÅ DOSERINGSBRETT – EU/1/99/126/022 (Til barn)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enbrel 10 mg
etanercept

**2. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**TEKST PÅ KARTONG – EU/1/99/126/023-025 (25 mg ferdigfylt penn)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn med Enbrel inneholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer i Enbrel er:
Sakkarose, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumhydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn (MYCLIC)

4 MYCLIC ferdigfylte penner
4 spritservietter

8 MYCLIC ferdigfylte penner
8 spritservietter

24 MYCLIC ferdigfylte penner
24 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

Anbefaling ved injeksjon:
Injiser oppløsningen etter at den har nådd romtemperatur (15 til 30 minutter etter at produktet er tatt ut fra kjøleskapet).

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.

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

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

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/126/023 4 ferdigfylte penner
EU/1/99/126/024 8 ferdigfylte penner
EU/1/99/126/025 24 ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Enbrel 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

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

TEKST PÅ ETIKETT, FERDIGFYLT PENN – EU/1/99/126/023-025 (25 mg ferdigfylt penn)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
etanercept
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

25 mg/0,5 ml

6. ANNET

MYCLIC

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**TEKST PÅ KARTONG – EU/1/99/126/027-029 (25 mg kassett til dosedispenser)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kassett til dosedispenser med Enbrel inneholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer i Enbrel er:
Sakkarose, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdihydrogenfosfatdihydrat,
dinatriumhydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser

4 kassetter til dosedispenser, til engangsbruk, kun til bruk i SMARTCLIC-enhet
8 spritservietter

8 kassetter til dosedispenser, til engangsbruk, kun til bruk i SMARTCLIC-enhet
16 spritservietter

24 kassetter til dosedispenser, til engangsbruk, kun til bruk i SMARTCLIC-enhet
48 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSSMÅTE OG _VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

Anbefaling ved injeksjon:
Injiser oppløsningen etter at den har nådd romtemperatur (15 til 30 minutter etter at produktet er tatt
ut fra kjøleskapet).

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.

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

Oppbevar kassetter til dosedispenser i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/126/027 4 kassetter til dosedispenser
EU/1/99/126/028 8 kassetter til dosedispenser
EU/1/99/126/029 24 kassetter til dosedispenser

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Enbrel 25 mg

17. 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

TEKST PÅ KARTONG – EU/1/99/126/030-032 (50 mg kassett til dosedispenser)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kassett til dosedispenser med Enbrel inneholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer i Enbrel er:
Sakkarose, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumhydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser

2 kassetter til dosedispenser, til engangsbruk, kun til bruk i SMARTCLIC-enhet
4 spritservietter

4 kassetter til dosedispenser, til engangsbruk, kun til bruk i SMARTCLIC-enhet
8 spritservietter

12 kassetter til dosedispenser, til engangsbruk, kun til bruk i SMARTCLIC-enhet
24 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

Anbefaling ved injeksjon:
Injiser oppløsningen etter at den har nådd romtemperatur (15 til 30 minutter etter at produktet er tatt ut fra kjøleskapet).

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.

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

Oppbevar kassetter til dosedispenser i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/126/030 2 kassetter til dosedispenser
EU/1/99/126/031 4 kassetter til dosedispenser
EU/1/99/126/032 12 kassetter til dosedispenser

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Enbrel 50 mg

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

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

TEKST PÅ KASSETT TIL DOSEDISPENSER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Enbrel 25 mg injeksjon
Enbrel 50 mg injeksjon
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml
1 ml

6. ANNET

Kanyleende

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Enbrel 25 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning 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 Enbrel.
- Spørlege, 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 barnet ditt 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:

Informasjonen i dette pakningsvedlegget er inndelt i følgende 7 avsnitt:

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

1. Hva Enbrel er og hva det brukes mot

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

Enbrel kan brukes hos voksne (over 18 år) ved moderat eller alvorlig **revmatoid artritt**, **psoriasisartritt**, alvorlig **aksial spondylartritt** inkludert **Bekhterevs sykdom** (ankyloserende spondylitt), og moderat til alvorlig **psoriasis** – i hvert tilfelle vanligvis når andre vanlig brukte behandlinger ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for deg.

For revmatoid artritt brukes Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel kan 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 Enbrel bremse den strukturelle leddskaden som sykdommen har forårsaket.

Enbrel 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
- Psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder
- For entesittrelatert artritt hos pasienter fra 12 års alder når annen vanlig brukt behandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem
- Alvorlig psoriasis hos pasienter fra 6 års alder som har hatt utilstrekkelig respons på (eller som ikke kan bruke) lysterapi eller andre systemiske behandlinger.

2. Hva du må vite før du bruker Enbrel

Bruk ikke Enbrel

- dersom du eller barnet ditt er allergisk overfor etanercept eller noen av de andre innholdsstoffene i Enbrel (listet opp i avsnitt 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaksjoner som tetthet i brystet, hvesende pust, svimmelhet eller utslett, skal Enbrel 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 Enbrel.

- **Allergiske reaksjoner:** Hvis du eller barnet ditt får allergiske reaksjoner som f.eks. tetthet i brystet, piping i brystet, svimmelhet eller utslett, skal du ikke injisere mer Enbrel 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 Enbrel.
- **Infeksjoner/diabetes:** Informér 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:** Informér legen din om nylige reiser utenfor Europa. Dersom du eller barnet ditt 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 Enbrel.
- **Tuberkulose:** Siden tilfeller av tuberkulose har vært rapportert hos pasienter behandlet med Enbrel, vil legen din undersøke for tegn og symptomer på tuberkulose før oppstart med Enbrel. 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, informér 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 Enbrel. Behandling med Enbrel 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 Enbrel.
- **Hepatitt C:** Informér legen din hvis du eller barnet har hepatitt C. Legen din kan ønske å overvåke behandlingen med Enbrel 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 Enbrel avbrytes.

- **Nervesystemet og øyesykdommer:** Informér legen din dersom du eller barnet har multippel sklerose eller optikusnevritt (betennelse på nervene i øynene) eller transvers myelitt (betennelse i ryggmargen). Legen din vil avgjøre om Enbrel er riktig behandling.
- **Kongestiv hjertesvikt:** Informér legen din dersom du eller barnet har eller har hatt kongestiv hjertesvikt da Enbrel må brukes med forsiktighet under disse forhold.
- **Kreft:** Informér legen din hvis du har eller har hatt lymfom (en form for blodkreft) eller noen andre kreftformer før du får Enbrel.
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 Enbrel kan ha økt risiko for å utvikle lymfom eller andre kreftformer.
Noen barne- og ungdomspasienter som har fått Enbrel eller andre legemidler som virker på samme måte som Enbrel, har utviklet kreft, inkludert uvanlige kreftformer, som noen ganger har ført til dødsfall.
Enkelte pasienter som har fått Enbrel har utviklet hudkreft. Informér legen din dersom du eller barnet utvikler forandringer i selve utseende av huden eller får utvekster på huden.
- **Vannkopper:** Informér legen din dersom du eller barnet blir utsatt for smitte av vannkopper under behandling med Enbrel. Legen din vil avgjøre om forebyggende behandling mot vannkopper bør gis.
- **Alkoholmisbruk:** Enbrel skal ikke brukes i behandlingen av hepatitt forårsaket av alkoholmisbruk. Informér legen din dersom du eller barn som er i din omsorg har hatt problemer med alkoholmisbruk.
- **Wegeners granulomatose:** Enbrel er ikke anbefalt for behandling av Wegeners granulomatose, en sjelden betennelsessykdom. Ta kontakt med legen din hvis du eller barnet ditt har Wegeners granulomatose.
- **Antidiabetiske legemidler:** Informér legen din dersom du eller barnet ditt har diabetes eller bruker legemidler for å behandle diabetes. Legen din vil avgjøre om du eller barnet behøver mindre antidiabetisk medisin under behandling med Enbrel.

Barn og ungdom

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

Enbrel skal vanligvis ikke brukes hos barn med polyartritt eller utvidet oligoartritt som er yngre enn 2 år, eller hos barn med entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt som er yngre enn 12 år, eller hos barn med psoriasis som er yngre enn 6 år.

Andre legemidler og Enbrel

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (inkludert anakinra, abatacept eller sulfasalazin), dette gjelder også reseptfrie legemidler. Du eller barnet bør ikke bruke Enbrel med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

Graviditet og amming

Enbrel skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du brukte Enbrel 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 Enbrel under graviditeten sammenlignet med mødre som ikke hadde fått Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel-behandling. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Enbrel under graviditet og amming før spedbarnet ditt får noen vaksine.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at bruk av Enbrel påvirker evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Enbrel

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

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

Dosering for 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 Enbrel.

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 Enbrel og hvorvidt gjentatt behandling er nødvendig. Dersom Enbrel ikke bedrer tilstanden din innen 12 uker, kan det være at legen ber deg slutte å ta legemidlet.

Bruk hos barn og ungdom

Den passende dosen og doseringshyppighet for barn eller ungdom vil variere avhengig av kroppsvekt og sykdom. Legen vil sørge for å gi deg detaljerte instruksjoner for tilberedning og tilmåling av passende dose for barnet.

Ved polyartritt eller utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder, eller entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder, er vanlig dose 0,4 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 25 mg per dose) gitt to ganger per uke, eller 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose) gitt én gang per uke.

Ved psoriasis hos pasienter fra alderen 6 år er vanlig dose Enbrel 0,8 mg per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose), og bør gis én gang per uke. Dersom Enbrel ikke har effekt på barnets tilstand etter 12 uker kan legen bestemme at du skal stoppe bruken av dette legemidlet.

Metode og injeksjonsmåte

Enbrel gis som en injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

Enbrel kan tas med eller uten mat eller drikke.

Pulveret må løses opp før bruk. **Detaljerte instruksjoner for tilberedning og injisering av Enbrel er gitt i pkt. 7, "Bruksanvisning".** Ikke bland Enbrel-oppløsningen sammen med noe annet legemiddel.

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

Dersom du tar for mye av Enbrel

Hvis du har brukt mer Enbrel 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 Enbrel

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, skal du ikke ta dobbel dose (to doser på samme dag) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Enbrel

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 Enbrel 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 varmfølelse 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 Enbrel, 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**, slik som høy feber, som kan være ledsaget av hoste, kortpustethet, frysninger, svakhet eller et varmt, rødt, smertefullt, sår 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 metthet 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
- 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). Informér legen din umiddelbart eller reis til legevakten på ditt lokale sykehus hvis noen av disse tegnene oppstår.

Enbrels 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, 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 lupus-lignende syndrom (symptomer kan være vedvarende utslett, feber, leddsmerte og tretthet), hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og hudavskalling, lichenoid reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller trådlignende, gråhvite linjer på slimhinner), 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).
- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer):
Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen.

- **Bivirkninger som kan forekomme hos et ukjent antall personer** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):
Merkel-celle-karsinom (en form for hudkreft), Kaposi sarkom (en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpesvirus 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), skade på de små filterne i nyrene, som fører til nedsatt nyrefunksjon (glomerulonefritt), forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett).

Bivirkninger som kan forekomme 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 Enbrel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter ”EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

Før tilberedning av Enbrel-oppløsningen kan Enbrel oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker, og deretter skal det ikke avkjøles igjen. Enbrel skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av 4 ukers oppbevaring utenfor kjøleskap. Det anbefales at du noterer datoen Enbrel ble tatt ut av kjøleskapet og datoen når Enbrel skal kasseres (ikke mer enn 4 uker fra datoen Enbrel ble tatt ut av kjøleskapet). Etter at Enbrel-oppløsningen er laget, anbefales umiddelbar bruk. Oppløsningen kan imidlertid brukes i opp til 6 timer når den oppbevares ved temperaturer på opptil 25 °C.

Ikke bruk dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.

Oppløsningen skal være klar, fargeløs til svakt gul eller svakt brun, uten klumper, flak eller partikler. Enbrel-oppløsning som ikke er injisert innen 6 timer må kastes.

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 Enbrel

Virkestoffet i Enbrel er etanercept. Hvert hetteglass med Enbrel 25 mg inneholder 25 mg etanercept.

Andre innholdsstoffer er:

Pulver: Mannitol (E421), sakkarose og trometamol.

Hvordan Enbrel ser ut og innholdet i pakningen

Enbrel 25 mg blir levert som et hvitt pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske). Hver eske inneholder 4 endose hetteglass og 8 spritservietter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

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

Dette punktet er delt inn i følgende underpunkter:

- a. Innledning
- b. Forberedelse før injeksjonen
- c. Forberedelse av Enbrel-dosen som skal injiseres
 - a) Tilsetning av vann til injeksjonsvæsker
- e. Opptrekking av Enbrel-oppløsningen fra hetteglasset
- f. Valg av injeksjonssted
- g. Forberedelse av injeksjonsstedet og injeksjon av Enbrel-oppløsningen
- h. Kassering av utstyr

a. Innledning

De følgende instruksjonene forklarer hvordan Enbrel tilberedes for injeksjon og hvordan Enbrel injiseres. Vennligst les denne bruksanvisningen nøye og følg den trinn for trinn. Legen din eller hans/hennes assistent vil instruere deg i teknikker for selvinjeksjon eller i å gi en injeksjon til et barn. Du må ikke ta legemidlet selv før du er sikker på å ha forstått hvordan du tilbereder injeksjonsløsningen og hvordan du gir en injeksjon.

Denne injeksjonen må ikke blandes med andre legemidler.

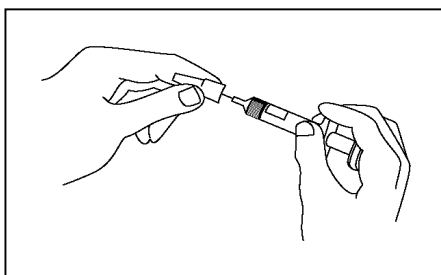
b. Forberedelse før injeksjonen

- Vask hendene grundig.
- Velg en ren, godt opplyst, flat arbeidsflate.
- Ta ut ENBREL hetteglasset fra kjøleskapet, og plassér det på en jevn flate.
- Du trenger også følgende utstyr:
 - En steril sprøyte og kanyler (25 gauge x 16 mm e.l.)*
 - Et hetteglass eller ampulle med vann til injeksjonsvæsker*
 - 2 spritservietter*
- Undersøk utløpsdato på både hetteglassetiketten for Enbrel og vann til injeksjonsvæsker. De bør ikke brukes etter den måned og år som er spesifisert.

c. Forberedelse av Enbrel-dosen som skal injiseres

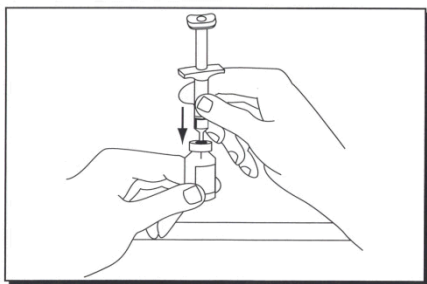
- Fjern plastkapselen fra Enbrel hetteglasset. **IKKE** fjern den grå proppen eller aluminiumsringen rundt toppen av hetteglasset.
- Bruk en ny spritserviett og rengjør den grå proppen på Enbrel hetteglasset. Etter rengjøring skal proppen ikke berøres med hendene dine.
- Sjekk at kanylen er påført sprøyten. Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du er usikker på hvordan kanylen festes til sprøyten.
- Fjern kanylehetten ved å trekke den bestemt rett av sprøyten. Du må ikke berøre kanylen eller la den berøre noen andre overflater (se figur 1). Pass på at hetten ikke bøyes eller vris ved fjerning for å unngå skade på kanylen.

Figur 1

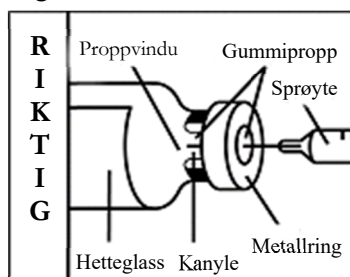


- Sjekk at sprøyten inneholder 1 ml vann til injeksjonsvæsker.
- Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du er usikker på hvordan du fyller sprøyten.
- Sjekk at sprøyten ikke inneholder luftbobler.
- Med Enbrel-hetteglasset stående på en jevn flate, f.eks. et bord, skyves sprøytespissen rett ned gjennom den midterste ringen i den grå proppen på hetteglasset (se figur 2). Dersom kanylen er plassert riktig, vil du føle en svak motstand og deretter et “popp” når kanylen går gjennom midten av proppen. Se etter kanylespissen på undersiden av proppen gjennom proppvinduet (se figur 3). Dersom kanylen ikke er plassert riktig, vil du føle en jevn motstand når kanylen trykkes gjennom proppen, og ikke noe “popp”. Kanylen skal ikke føres inn på skrå da dette kan føre til at kanylen bøyes og/eller tilføringen av oppløsningsvæsken til hetteglasset forhindres (se figur 4).

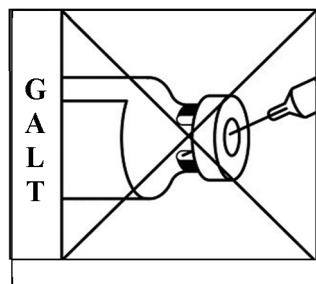
Figur 2



Figur 3



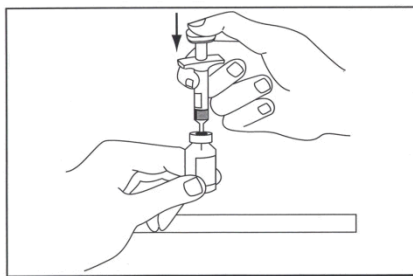
Figur 4



d. Tilsetning av vann til injeksjonsvæsker

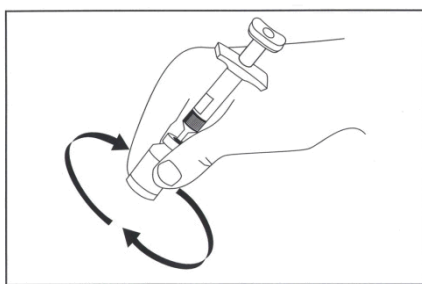
- Press stampelet **MEGET FORSIKTIG** inn inntil hele mengden oppløsningsvæske er i hetteglasset. Dette vil hjelpe til med å redusere skumdannelse (mange bobler) (se figur 5).

Figur 5



- La sprøyten være på plass. Beveg hetteglasset forsiktig i sirkler noen ganger for å løse opp pulveret (se figur 6). **IKKE rist** hetteglasset. Vent til alt pulveret er oppløst (vanligvis mindre enn 10 minutter). Oppløsningen skal være klar og fargeløs til svakt gul eller svakt brun, uten klumper, flak eller partikler. Noe hvitt skum kan bli igjen i hetteglasset - dette er normalt. **IKKE bruk** Enbrel dersom pulveret i hetteglasset ikke er oppløst innen 10 minutter. Start igjen med et nytt hetteglass med Enbrel, vann til injeksjonsvæsker, sprøyte, kanyle og spritservietter.

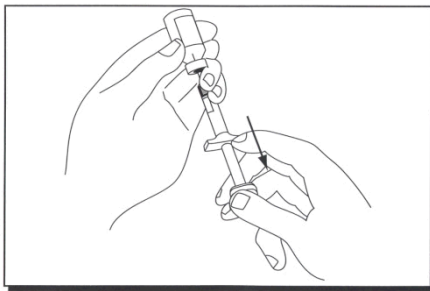
Figur 6



e. Opptrekking av Enbrel-oppløsningen fra hetteglasset

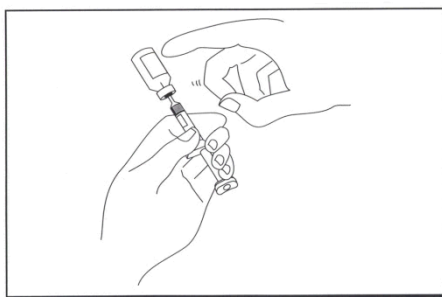
- Med kanylen fremdeles i hetteglasset, hold hetteglasset opp-ned ved øyenivå. Dra forsiktig stampelet tilbake for å suge opp væsken til sprøyten (se figur 7). Ettersom væsknivået faller i hetteglasset, kan det være nødvendig å trekke kanylen delvis ut for å ha enden av kanylen i væsken. Til voksne pasienter skal hele volumet trekkes opp. Til barn skal kun den mengde væske som legen har bestemt, trekkes opp.

Figur 7



- Med kanylen værende i hetteglasset, sjekk sprøyten for luftbobler. Slå forsiktig på sprøyten slik at luftboblene kommer til overflaten, nær kanylen (se figur 8). Trykk stempelet langsomt inn for å presse ut luftbobler fra sprøyten til hetteglasset. Dersom du ved et uhell presser væske tilbake til hetteglasset når du gjør dette, trekk forsiktig i stempelet for å dra væsken tilbake til sprøyten.

Figur 8



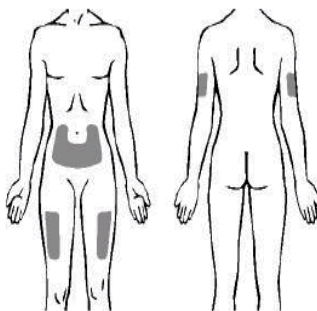
- Trekk kanylen fullstendig ut av hetteglasset. Igjen, ikke ta på kanylen eller la den berøre noe.

(Merk. Etter at du har fullført disse trinnene, kan det hende at en liten mengde væske er igjen i hetteglasset. Dette er normalt).

f. Valg av injeksjonssted

- De tre anbefalte injeksjonsstedene for Enbrel omfatter: (1) midt på låret foran; (2) buken, med unntak av et fem centimeters område rundt navlen og (3) ytre del av overarmene (se figur 9). Hvis du injiserer selv, bør du ikke bruke overarmenes ytre område.

Figur 9



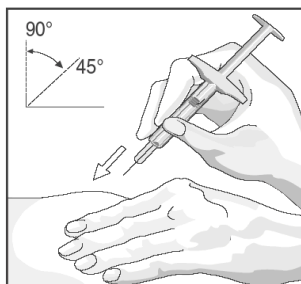
- Bytt sted mellom hver nye injeksjon. Sørg for at den nye injeksjonen gis minst 3 cm fra gammelt sted. Ikke injiser i områder hvor huden er øm, blåmerket, rød eller hard. Unngå områder med arr eller strekkmerker. (Det kan være en hjelp å notere tidligere injeksjonssteder.)
- Hvis du eller barnet har psoriasis, bør du prøve å unngå å injisere direkte i et opphevet, tykt,

rødt eller flassende hudområde ("psoriasis-lesjoner").

g. Forberedelse av injeksjonsstedet og injeksjon av Enbrel-oppløsningen

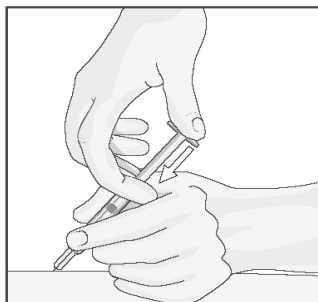
- Tørk av hudområdet der Enbrel skal injiseres, med en spritserviett ved å bruke en sirkulerende bevegelse. **IKKE TA** på dette området igjen før injeksjonen er gitt.
- Når det rengjorte hudområdet har tørket, klem og hold det fast med en hånd. Med den andre hånden holdes sprøyten som en blyant.
- Med en rask, kort bevegelse, stikkes kanylen helt inn i huden med en vinkel mellom 45° og 90° (se figur 10). Med øvelse vil du finne den vinkelen som er mest komfortabel for deg eller barnet. Vær forsiktig slik at du ikke trykker kanylen for sakte inn i huden, eller med stor kraft.

Figur 10



- Når kanylen er fullstendig innstukket i huden skal du slippe huden som du holder i. Hold sprøyten med den ledige hånden for å stabilisere den. Press deretter stempelet for å injisere alt legemidlet med en **langsom**, jevn hastighet (se figur 11).

Figur 11



- Når sprøyten er tom, fjernes kanylen fra huden i samme vinkel som ved innsetting.
- Press en bomullsdott på injeksjonsstedet i 10 sekunder. Svak blødning kan oppstå. **IKKE** gni injeksjonsstedet. Plaster er valgfritt.

h. Kassering av utstyr

- Sprøyte og kanyle skal **ALDRI** brukes om igjen. Sett **ALDRI** kappen tilbake på kanylen. Kast brukt sprøyte og kanyle etter retningslinjer fra lege, sykepleier eller apotek.

Hvis du har spørsmål, ta kontakt med lege, sykepleier eller apotek som har kunnskap om ENBREL.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Enbrel 25 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning 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 Enbrel.
- 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 barnet ditt 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:

Informasjonen i dette pakningsvedlegget er inndelt i følgende 7 avsnitt:

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

1. Hva Enbrel er og hva det brukes mot

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

Enbrel kan brukes hos voksne (over 18 år) ved moderat eller alvorlig **revmatoid artritt**, **psoriasisartritt**, alvorlig **aksial spondylartritt** inkludert **Bekhterevs sykdom** (ankyloserende spondylitt), og moderat til alvorlig **psoriasis** – i hvert tilfelle vanligvis når andre vanlig brukte behandlinger ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for deg.

For revmatoid artritt brukes Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel bremse den strukturelle leddskaden som sykdommen har forårsaket.

Enbrel 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
 - Psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder
- For entesittrelatert artritt hos pasienter fra 12 års alder når annen vanlig brukt behandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem
- Alvorlig psoriasis hos pasienter fra 6 års alder som har hatt utilstrekkelig respons på (eller som ikke kan bruke) lysterapi eller andre systemiske behandlinger.

2. Hva du må vite før du bruker Enbrel

Bruk ikke Enbrel

- dersom du eller barnet ditt er allergisk (overfølsom) overfor etanercept eller noen av de andre innholdsstoffene i Enbrel (listet opp i avsnitt 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaksjoner som tetthet i brystet, hvesende pust, svimmelhet eller utslett, skal Enbrel 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 Enbrel.

- **Allergiske reaksjoner:** Hvis du eller barnet ditt får allergiske reaksjoner som f.eks. tetthet i brystet, piping i brystet, svimmelhet eller utslett, skal du ikke injisere mer Enbrel og kontakte legen din umiddelbart.
- **Lateks:** Sprøytenes gummihette er laget av lateks (tørr naturgummi). Kontakt legen din før bruk av Enbrel dersom sprøyten vil bli håndtert av, eller dersom Enbrel vil bli gitt til, noen med kjent eller mulig overfølsomhet (allergi) mot lateks.
- **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 Enbrel.
- **Infeksjoner/diabetes:** Informér 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:** Informér legen din om nylige reiser utenfor Europa. Dersom du eller barnet ditt 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 Enbrel.
- **Tuberkulose:** Siden tilfeller av tuberkulose har vært rapportert hos pasienter behandlet med Enbrel, vil legen din undersøke for tegn og symptomer på tuberkulose før oppstart med Enbrel. 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, informér 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 Enbrel. Behandling med Enbrel 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 Enbrel.
- **Hepatitt C:** Informér legen din hvis du eller barnet har hepatitt C. Legen din kan ønske å overvåke behandlingen med Enbrel 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 Enbrel avbrytes.
- **Nervesystemet og øyesykdommer:** Informér 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 Enbrel er riktig behandling.
- **Kongestiv hjertesvikt:** Informér legen din dersom du eller barnet har eller har hatt kongestiv hjertesvikt da Enbrel må brukes med forsiktighet under disse forhold.
- **Kreft:** Informér legen din hvis du har eller har hatt lymfom (en form for blodkreft) eller noen andre kreftformer før du får Enbrel.
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 Enbrel kan ha økt risiko for å utvikle lymfom eller andre kreftformer.
Noen barne- og ungdomspasienter som har fått Enbrel eller andre legemidler som virker på samme måte som Enbrel, har utviklet kreft, inkludert uvanlige kreftformer, som noen ganger har ført til dødsfall.
Enkelte pasienter som har fått Enbrel har utviklet hudkreft. Informér legen din dersom du eller barnet utvikler forandringer i selve utseende av huden eller får utvekster på huden.
- **Vannkopper:** Informér legen din dersom du eller barnet blir utsatt for smitte av vannkopper under behandling med Enbrel. Legen din vil avgjøre om forebyggende behandling mot vannkopper bør gis.
- **Alkoholmisbruk:** Enbrel skal ikke brukes i behandlingen av hepatitt forårsaket av alkoholmisbruk. Informér legen din dersom du eller barn som er i din omsorg har hatt problemer med alkoholmisbruk.
- **Wegeners granulomatose:** Enbrel er ikke anbefalt for behandling av Wegeners granulomatose, en sjelden betennelsessykdom. Ta kontakt med legen din hvis du eller barnet ditt har Wegeners granulomatose.
- **Antidiabetiske legemidler:** Informér legen din dersom du eller barnet ditt har diabetes eller bruker legemidler for å behandle diabetes. Legen din vil avgjøre om du eller barnet behøver mindre antidiabetisk medisin under behandling med Enbrel.

Barn og ungdom

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

Enbrel skal vanligvis ikke brukes hos barn med polyartritt eller utvidet oligoartritt som er yngre enn 2 år, eller hos barn med entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt som er yngre enn 12 år, eller hos barn med psoriasis som er yngre enn 6 år.

Andre legemidler og Enbrel

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (inkludert anakinra, abatacept eller sulfasalazin), dette gjelder også reseptfrie legemidler. Du eller barnet bør ikke bruke Enbrel med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

Graviditet og amming

Enbrel skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du brukte Enbrel 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 Enbrel under graviditeten sammenlignet med mødre som ikke hadde fått Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel-behandling. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Enbrel under graviditet og amming før spedbarnet ditt får noen vaksiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at bruk av Enbrel påvirker evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Enbrel

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

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

Dosering for 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 Enbrel.

Plakkpsoriasis

Vanlig dose 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 Enbrel og hvorvidt gjentatt behandling er nødvendig. Dersom Enbrel ikke bedrer tilstanden din innen 12 uker, kan det være at legen ber deg slutte å ta legemidlet.

Bruk hos barn og ungdom

Den passende dosen og doseringshyppighet for barn eller ungdom vil variere avhengig av kroppsvekt og sykdom. Legen vil sørge for å gi deg detaljerte instruksjoner for tilberedning og tilmåling av passende dose for barnet.

Ved polyartritt eller utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder, eller entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder, er vanlig dose

0,4 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 25 mg per dose) gitt to ganger per uke, eller 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose) gitt én gang per uke.

Ved psoriasis hos pasienter fra alderen 6 år er vanlig dose 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose), og bør gis én gang per uke. Dersom Enbrel ikke har effekt på barnets tilstand etter 12 uker kan legen bestemme at du skal stoppe bruken av dette legemidlet.

Metode og injeksjonsmåte

Enbrel gis som en injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

Enbrel kan tas med eller uten mat eller drikke.

Pulveret må løses opp før bruk. **Detaljerte instruksjoner for tilberedning og injisering av Enbrel er gitt i pkt. 7, "Bruksanvisning"**. Ikke bland Enbrel-oppløsningen sammen med noe annet legemiddel.

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

Dersom du tar for mye av Enbrel

Hvis du har brukt mer Enbrel 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 eller hetteglasset til medisinen, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Enbrel

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, skal du ikke ta dobbel dose (to doser på samme dag) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Enbrel

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 Enbrel 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 Enbrel, 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**, slik som høy feber, som kan være ledsaget av hoste, kortpustethet, frysninger, svakhet eller et varmt, rødt, smertefullt, sår 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 metthet 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
- 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). Informér legen din umiddelbart eller reis til legevakten på ditt lokale sykehus hvis noen av disse tegnene oppstår.

Enbrels 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, 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, kløe, utslett, 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 lupus-lignende syndrom (symptomer kan være vedvarende utslett, feber, leddsmerte og tretthet), hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og hudavskalling, lichenoid reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller trådliknende, gråhvite linjer på slimhinner), 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).

- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer):
Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen.
- **Bivirkninger som kan forekomme hos et ukjent antall personer** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):
Merkel-celle-karsinom (en form for hudkreft), Kaposi sarkom (en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpesvirus 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), skade på de små filterne i nyrene, som fører til nedsatt nyrefunksjon (glomerulonefritt), forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett).

Bivirkninger som kan forekomme 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 Enbrel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

Før tilberedning av Enbrel-oppløsningen kan Enbrel oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker, og deretter skal det ikke avkjøles igjen. Enbrel skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av 4 ukers oppbevaring utenfor kjøleskap. Det anbefales at du noterer datoen da Enbrel ble tatt ut av kjøleskapet og datoen når Enbrel skal kasseres (ikke mer enn 4 uker fra datoen Enbrel ble tatt ut av kjøleskapet).

Etter at Enbrel-oppløsningen er laget, anbefales umiddelbar bruk. Oppløsningen kan imidlertid brukes i opp til 6 timer når den oppbevares ved temperaturer på opptil 25 °C.

Ikke bruk dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er uklar eller inneholder partikler. Oppløsningen skal være klar, fargeløs til svakt gul eller svakt brun, uten klumper, flak eller partikler. Enbrel-oppløsning som ikke er injisert innen 6 timer må kastes.

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 Enbrel

Virkestoffet i Enbrel er etanercept. Hvert hetteglass med Enbrel 25 mg inneholder 25 mg etanercept.

Andre innholdsstoffer er:

Pulver: Mannitol (E421), sakkarose og trometamol.

Oppløsningsvæske: Vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Enbrel ser ut og innholdet i pakningen

Enbrel 25 mg blir levert som et hvitt pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske). Hver eske inneholder 4, 8 eller 24 endose hetteglass, 4, 8 eller 24 ferdigfylte sprøyter med vann til injeksjonsvæske, oppløsning, 4, 8 eller 24 kanyler, 4, 8 eller 24 hetteglassadaptore og 8, 16 eller 48 spritservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenska Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organiza zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

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

Dette punktet er delt inn i følgende underpunkter:

- a. Innledning
- b. Forberedelse før injeksjonen
- c. Forberedelse av Enbrel-dosen som skal injiseres
- d. Tilsetning av oppløsningsvæske
- e. Opptrekking av Enbrel-oppløsningen fra hetteglasset
- f. Plassering av kanylen på sprøyten
- g. Valg av injeksjonssted
- h. Forberedelse av injeksjonsstedet og injeksjon av Enbrel-oppløsningen
- i. Kassering av utstyr

a. Innledning

De følgende instruksjonene forklarer hvordan Enbrel tilberedes for injeksjon og hvordan Enbrel injiseres. Vennligst les denne bruksanvisningen nøye og følg den trinn for trinn. Legen din eller hans/hennes assistent vil instruere deg i teknikker for selvinjeksjon eller i å gi en injeksjon til et barn. Du må ikke ta legemidlet selv før du er sikker på å ha forstått hvordan du tilbereder injeksjonsoppløsningen og hvordan du gir en injeksjon.

Denne injeksjonen må ikke blandes med andre legemidler.

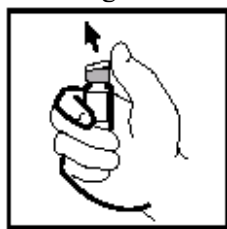
b. Forberedelse før injeksjonen

- Vask hendene grundig.
- Finn en ren og godt belyst arbeidsflate.
- Doseringsbrettet skal inneholde artiklene vist nedenfor (hvis ikke, skal doseringsbrettet ikke benyttes og du bør kontakte apoteket ditt). Bruk kun disse artiklene. **IKKE BRUK** annen sprøyte.
 - 1 Enbrel-hetteglass*
 - 1 ferdigfylt sprøyte inneholdende klar, fargeløs oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker)*
 - 1 kanyle*
 - 1 hetteglassadapter*
 - 2 spritservietter*
- Undersøk utløpsdato på både hetteglassetiketten og sprøyteetiketten. De skal ikke brukes etter den måned og år som er spesifisert.

c. Forberedelse av Enbrel-dosen som skal injiseres

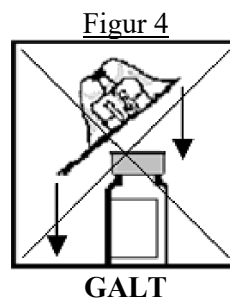
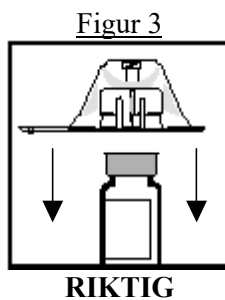
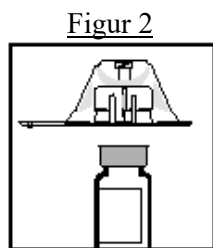
- Fjern innholdet i brettet.
- Fjern plastkapselen fra Enbrel-hetteglasset (se figur 1). **IKKE** fjern den grå proppen eller aluminiumsringen rundt toppen av hetteglasset.

Figur 1

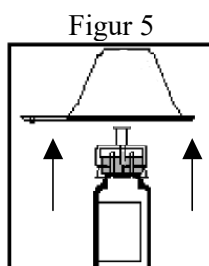


- Bruk en ny spritserviett og rengjør den grå proppen på Enbrel-hetteglasset. Etter rengjøring skal ikke proppen berøres med hendene eller komme nær andre overflater.

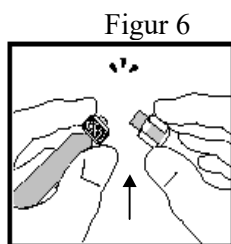
- Plassér hetteglasset stående på et rent, flatt underlag.
- Fjern papiret fra baksiden av pakningen av hetteglassadapteren.
- Plassér hetteglassadapteren på toppen av Enbrel-hetteglasset mens den fremdeles er innpakket i plastikk slik at hetteglassadapteren er plassert i midten innenfor den opphevede sirkelen på toppen av hetteglassproppen (se figur 2).
- Hold hetteglasset stødig mot overflaten med én hånd. Bruk den andre hånden til å presse pakningen med adapteren **FORSIKTIG NED** til du kjenner at adapternålen har stukket hull i hetteglassproppen og du hører og kjenner at adapterkanten er festet (se figur 3). **IKKE** trykk adapteren ned i vinkel (se figur 4). Det er viktig at hetteglassadapternålen stikkes fullstendig gjennom hetteglassproppen.



- Fjern plastemballasjen fra hetteglassadapteren mens du fremdeles holder hetteglasset med den ene hånden (se figur 5).

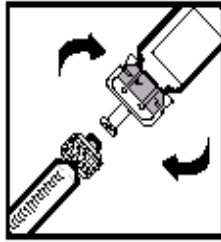


- Fjern gummibeskyttelsen fra sprøytetuppen ved å brette av den hvite hetten langs perforeringen. Dette gjøres ved å holde på kanten av den hvite hetten mens man tar tak i tuppen av den hvite hetten med den andre hånden og bøyer den opp og ned inntil den knekker (se figur 6). **IKKE fjern den hvite ringen som er igjen på sprøyten.**



- Ikke bruk sprøyten dersom perforeringen allerede er brutt. Begynn på nytt med et annet doseringsbrett.
- Mens du holder glassrøret av sprøyten med én hånd og hetteglassadapteren (ikke hetteglasset) med den andre, fest sprøyten til hetteglassadapteren ved å føre tuppen inn i åpningen og vri med klokken til den sitter fast (se figur 7).

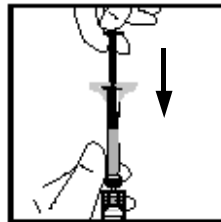
Figur 7



d. Tilsetting av oppløsningsvæske

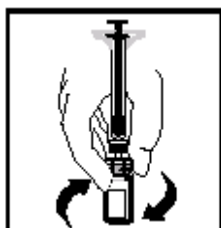
- Mens du holder hetteglasset stående på underlaget, presses stempelet **SVÆRT SAKTE** inn inntil all oppløsningsvæsken er i hetteglasset. Dette vil hjelpe til med å redusere skumdannelse (mange bobler) (se figur 8).
- Når oppløsningsvæsken er tilsatt Enbrel, kan det skje at stempelet sklir opp av seg selv. Dette behøver du ikke bry deg om – det skyldes lufttrykket i hetteglasset.

Figur 8



- Mens sprøyten fremdeles sitter fast, beveges hetteglasset forsiktig i sirkler noen ganger for å løse opp pulveret (se figur 9). **IKKE** rist hetteglasset. Vent til alt pulveret er oppløst (vanligvis mindre enn 10 minutter). Oppløsningen skal være klar og fargeløs til svakt gul eller svakt brun, uten klumper, flak eller partikler. Noe hvitt skum kan bli igjen i hetteglasset – dette er normalt. **IKKE** bruk Enbrel dersom pulveret i hetteglasset ikke er oppløst innen 10 minutter. Start igjen med et annet doseringsbrett.

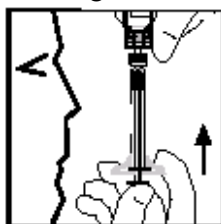
Figur 9



e. Opptrekking av Enbrel-oppløsningen fra hetteglasset

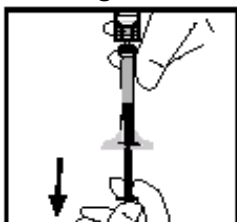
- Med kanylen fremdeles hengende fast i hetteglasset og hetteglassadapteren, hold hetteglasset opp-ned ved øyenivå. Dytt stempelet helt inn i sprøyten (se figur 10).

Figur 10



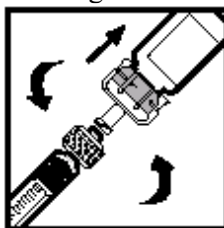
- Dra så stempelet forsiktig tilbake for å suge opp væsken i sprøyten (se figur 11). Til voksne pasienter skal hele volumet trekkes opp. Til barn skal kun den mengde væske som legen har bestemt, trekkes opp. Etter at du har trukket opp Enbrel fra hetteglasset, kan det være at du har fått litt luft i sprøyten. Ikke bekymre deg for dette da du vil fjerne eventuelle luftbobler i et senere trinn.

Figur 11



- Mens hetteglasset holdes opp-ned, skru sprøyten løs fra hetteglassadapteren ved å vri mot klokken (se figur 12).

Figur 12



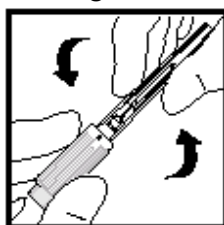
- Plassér den fylte sprøyten på den flate, rene overflaten. Pass på at tuppen ikke berører noe. Vær forsiktig slik at du ikke dytter inn stempelet.

(NB! Etter at du har fullført disse trinnene, kan det fremdeles være igjen en liten mengde væske i hetteglasset. Dette er normalt.)

f. Plassering av kanylen på sprøyten

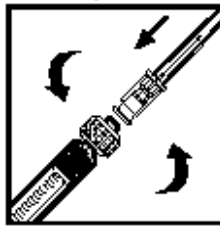
- Kanylen leveres innpakket i plastikk slik at den holder seg steril.
- Hold den korte, brede enden i én hånd og plassér den andre hånden på den lengre delen av emballasjen for å åpne plastemballasjen.
- For å bryte forseglingen, bøyes den lengre enden opp og ned inntil den knekker (se figur 13).

Figur 13



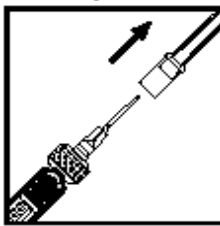
- Når forseglingen er brutt, fjernes den korte, brede enden av plastemballasjen.
- Kanylen forblir i den lange delen av emballasjen.
- Mens du holder kanylen og emballasjen med én hånd, festes sprøytetuppen til kanyleåpningen med den andre hånden.
- Fest sprøyten til kanylen ved å skru med klokken til den sitter fast (se figur 14).

Figur 14



- Fjern kanylehetten ved å trekke den bestemt rett av sprøyten. Du må ikke berøre kanylen eller la den berøre noen andre overflater (se figur 15). Pass på at hetten ikke bøyes eller vris ved fjerning for å unngå skade på kanylen.

Figur 15



- Mens du holder sprøyten oppreist, fjernes eventuelle luftbobler ved forsiktig å presse inn stempelet inntil all luft er fjernet (se figur 16).

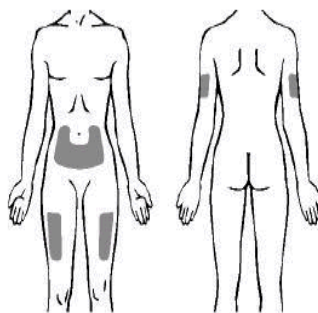
Figur 16



g. Valg av injeksjonssted

- De tre anbefalte injeksjonsstedene for Enbrel omfatter: (1) midt på låret foran, (2) buken, med unntak av et fem centimeters område rundt navlen og (3) ytre del av overarmene (se figur 17). Hvis du injiserer selv, bør du ikke bruke overarmenes ytre område.

Figur 17.



- Bytt sted mellom hver nye injeksjon. Sørg for at den nye injeksjonen gis minst 3 cm fra gammelt sted. IKKE injiser i områder hvor huden er øm, blåmerket, rød eller hard. Unngå

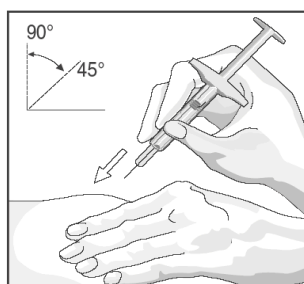
områder med arr eller strekkmerker. (Det kan være en hjelp å notere tidligere injeksjonssteder.)

- Hvis du eller barnet har psoriasis, bør du prøve å unngå å injisere direkte i et opphevet, tykt, rødt eller flassende hudområde ("psoriasis-lesjoner").

h. Forberedelse av injeksjonsstedet og injeksjon av Enbrel-oppløsningen

- Tørk av hudområdet der Enbrel skal injiseres med en spritserviett ved å bruke en sirkulerende bevegelse. IKKE TA på dette området igjen før injeksjonen er gitt.
- Når det rengjorte hudområdet har tørket, klem og hold det fast med én hånd. Med den andre hånden holdes sprøyten som en blyant. Med en rask, kort bevegelse stikkes kanylen helt inn i huden med en vinkel mellom 45° og 90° (se figur 18). Med øvelse vil du finne den vinkelen som er mest komfortabel for deg eller barnet. Vær forsiktig slik at du ikke trykker kanylen for sakte inn i huden, eller med stor kraft.

Figur 18



- Når kanylen er fullstendig innstukket i huden skal du slippe huden som du holder i. Hold sprøyten med den ledige hånden for å stabilisere den. Press deretter inn stempelen for å injisere alt legemidlet med en langsom, jevn hastighet (se figur 19)

Figur 19



- Når sprøyten er tom, fjernes kanylen fra huden i samme vinkel som ved innsetting.
- Press en bomullsdott på injeksjonsstedet i 10 sekunder. Svak blødning kan oppstå. IKKE massér injeksjonsstedet. Plaster er valgfritt.

i. Kassering av utstyr

- Sprøyte og kanyle skal **ALDRI** brukes om igjen. Kast brukte sprøyter og kanyler etter retningslinjer fra lege, sykepleier eller apotek.

Hvis du har spørsmål, ta kontakt med lege, sykepleier eller apotek som har kunnskap om Enbrel.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Enbrel 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 Enbrel.
- 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:

Informasjonen i dette pakningsvedlegget er inndelt i følgende 7 avsnitt:

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

1. Hva Enbrel er og hva det brukes mot

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

Enbrel kan brukes hos voksne (over 18 år) ved moderat eller alvorlig **revmatoid artritt**, **psoriasisartritt**, alvorlig **aksial spondylartritt** inkludert **Bekhterevs sykdom** (ankyloserende spondylitt), og moderat til alvorlig **psoriasis** – i hvert tilfelle vanligvis når andre vanlig brukte behandlinger ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for deg.

For revmatoid artritt brukes Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel bremse den strukturelle leddskaden som sykdommen har forårsaket.

Enbrel 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
- Psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder
- For entesittrelatert artritt hos pasienter fra 12 års alder når annen vanlig brukt behandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem
- Alvorlig psoriasis hos pasienter fra 6 års alder som har hatt utilstrekkelig respons på (eller som ikke kan bruke) lysterapi eller andre systemiske behandlinger.

2. Hva du må vite før du bruker Enbrel

Bruk ikke Enbrel

- dersom du eller barnet ditt er allergisk (overfølsom) overfor etanercept eller noen av de andre innholdsstoffene i Enbrel (listet opp i avsnitt 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaksjoner som tetthet i brystet, hvesende pust, svimmelhet eller utslett, skal Enbrel 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 Enbrel.

- **Allergiske reaksjoner:** Hvis du eller barnet ditt får allergiske reaksjoner som f.eks. tetthet i brystet, piping i brystet, svimmelhet eller utslett, skal du ikke injisere mer Enbrel 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 Enbrel.
- **Infeksjoner/diabetes:** Informér 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:** Informér legen din om nylige reiser utenfor Europa. Dersom du eller barnet ditt 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 Enbrel.
- **Tuberkulose:** Siden tilfeller av tuberkulose har vært rapportert hos pasienter behandlet med Enbrel, vil legen din undersøke for tegn og symptomer på tuberkulose før oppstart med Enbrel. 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, informér 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 Enbrel. Behandling med Enbrel 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 Enbrel.
- **Hepatitt C:** Informér legen din hvis du eller barnet har hepatitt C. Legen din kan ønske å overvåke behandlingen med Enbrel 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 Enbrel avbrytes.

- **Nervesystemet og øyesykdommer:** Informér legen din dersom du eller barnet har multippel sklerose eller optikusnevritt (betennelse på nervene i øynene) eller transvers myelitt (betennelse i ryggmargen). Legen din vil avgjøre om Enbrel er riktig behandling.
- **Kongestiv hjertesvikt:** Informér legen din dersom du eller barnet har eller har hatt kongestiv hjertesvikt da Enbrel må brukes med forsiktighet under disse forhold.
- **Kreft:** Informér legen din hvis du har eller har hatt lymfom (en form for blodkreft) eller noen andre kreftformer før du får Enbrel.
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 Enbrel kan ha økt risiko for å utvikle lymfom eller andre kreftformer.
Noen barne- og ungdomspasienter som har fått Enbrel eller andre legemidler som virker på samme måte som Enbrel, har utviklet kreft, inkludert uvanlige kreftformer, som noen ganger har ført til dødsfall.
Enkelte pasienter som har fått Enbrel har utviklet hudkreft. Informér legen din dersom du eller barnet utvikler forandringer i selve utseende av huden eller får utvekster på huden.
- **Vannkopper:** Informér legen din dersom du eller barnet blir utsatt for smitte av vannkopper under behandling med Enbrel. Legen din vil avgjøre om forebyggende behandling mot vannkopper bør gis.
- **Lateks:** Kanyleheten er laget av lateks (tørr naturgummi). Kontakt legen din før bruk av Enbrel dersom kanyleheten vil bli håndtert av, eller dersom Enbrel vil bli gitt til, noen med kjent eller mulig overfølsomhet (allergi) mot lateks.
- **Alkoholmisbruk:** Enbrel skal ikke brukes i behandlingen av hepatitt forårsaket av alkoholmisbruk. Informér legen din dersom du eller barn som er i din omsorg har hatt problemer med alkoholmisbruk.
- **Wegeners granulomatose:** Enbrel er ikke anbefalt for behandling av Wegeners granulomatose, en sjelden betennelsessykdom. Ta kontakt med legen din hvis du eller barnet ditt har Wegeners granulomatose.
- **Antidiabetiske legemidler:** Informér legen din dersom du eller barnet ditt har diabetes eller bruker legemidler for å behandle diabetes. Legen din vil avgjøre om du eller barnet behøver mindre antidiabetisk medisin under behandling med Enbrel.

Barn og ungdom

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

Enbrel skal vanligvis ikke brukes hos barn med polyartritt eller utvidet oligoartritt som er yngre enn 2 år, eller hos barn med entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt som er yngre enn 12 år, eller hos barn med psoriasis som er yngre enn 6 år.

Andre legemidler og Enbrel

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (inkludert anakinra, abatacept eller sulfasalazin), dette gjelder også reseptfrie legemidler. Du eller barnet bør ikke bruke Enbrel med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

Graviditet og amming

Enbrel skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du brukte Enbrel 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 Enbrel under graviditeten sammenlignet med mødre som ikke hadde fått Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel-behandling. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Enbrel under graviditet og amming før spedbarnet ditt får noen vaksiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at bruk av Enbrel påvirker evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Enbrel inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Enbrel

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

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

Den ferdigfylte sprøyten finnes i dosestyrker på 25 mg og 50 mg.

Dosering for 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 Enbrel.

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 Enbrel og hvorvidt gjentatt behandling er nødvendig. Dersom Enbrel ikke bedrer tilstanden din innen 12 uker, kan det være at legen ber deg slutte å ta legemidlet.

Bruk hos barn og ungdom

Den passende dosen og doseringshyppighet for barn eller ungdom vil variere avhengig av kroppsvekt og sykdom. Legen din vil bestemme den korrekte dosen for barnet, samt forskrive en passende styrke av Enbrel (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

Ved polyartritt eller utvidet oligoartritt hos pasienter fra alderen 2 år, eller entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder, er vanlig dose

0,4 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 25 mg per dose), gitt to ganger per uke, eller 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose) gitt én gang per uke.

Ved psoriasis hos pasienter fra alderen 6 år er vanlig dose 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose), og bør gis én gang per uke. Dersom Enbrel 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.

Metode og injeksjonsmåte

Enbrel gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Enbrel kan tas med eller uten mat eller drikke.

Detaljerte instruksjoner for injisering av Enbrel er gitt i pkt. 7, "Bruksanvisning". Ikke bland Enbrel-oppløsningen sammen med noe annet legemiddel.

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

Dersom du tar for mye Enbrel

Hvis du har brukt mer Enbrel 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 eller hetteglasset til medisinen, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Enbrel

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, skal du ikke ta dobbel dose (to doser på samme dag) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Enbrel

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 Enbrel 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 Enbrel, 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**, slik som høy feber, som kan være ledsaget av hoste, kortpustethet, frysninger, svakhet eller et varmt, rødt, smertefullt, sår 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 metthet 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
- 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). Informér legen din umiddelbart eller reis til legevakten på ditt lokale sykehus hvis noen av disse tegnene oppstår.

Enbrels 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, 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, kløe, utslett, 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 leverenzymen (hos pasienter som samtidig får metotreksatbehandling er hyppigheten av økte nivåer av leverenzymen 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 lupus-lignende syndrom (symptomer kan være vedvarende utslett, feber, leddsmerte og tretthet), hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og hudavskalling, lichenoid reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller trådliknende, gråhvite linjer på slimhinner), 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).

- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer):
Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen.
- **Bivirkninger som kan forekomme hos et ukjent antall personer** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):
Merkel-celle-karsinom (en form for hudkreft), Kaposi sarkom (en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpesvirus 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), skade på de små filterne i nyrene, som fører til nedsatt nyrefunksjon (glomerulonefritt), forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett).

Bivirkninger som kan forekomme 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 Enbrel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter "EXP". 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. 15 til 30 minutter for at Enbrel-oppløsningen i sprøyten skal nå romtemperatur**. Ikke varm opp Enbrel på annen måte. Deretter anbefales umiddelbar bruk.

Enbrel kan oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker, og deretter skal det ikke avkjøles igjen. Enbrel skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av 4 ukers oppbevaring utenfor kjøleskap. Det anbefales at du noterer datoen Enbrel ble tatt ut av kjøleskapet og datoen når Enbrel skal kasseres (ikke mer enn 4 uker fra datoen Enbrel ble tatt ut av kjøleskapet).

Inspiser oppløsningen i sprøyten. Den skal være klar eller lett blakket, fargeløs til svakt gul eller svakt brun, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt utseende for Enbrel. Ikke bruk oppløsningen hvis den 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 Enbrel

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Virkestoffet i Enbrel er etanercept. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning som gir 25 mg etanercept.

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Virkestoffet i Enbrel er etanercept. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 1,0 ml oppløsning som gir 50 mg etanercept.

Andre innholdsstoffer er sakkarose, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumhydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Enbrel ser ut og innholdet i pakningen

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Enbrel leveres som en ferdigfylt sprøyte som inneholder en klar, fargeløs til svakt gul eller svakt brun injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske, oppløsning). Hver eske inneholder 4, 8, 12 eller 24 ferdigfylte sprøyter og 4, 8, 12 eller 24 spritservietter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Enbrel leveres som en ferdigfylt sprøyte som inneholder en klar, fargeløs til svakt gul eller svakt brun injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske, oppløsning). Hver eske inneholder 2, 4 eller 12 ferdigfylte sprøyter og 2, 4 eller 12 spritservietter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,

Клон България

Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.

Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

SlovenijaPfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Dette punktet er delt inn i følgende underpunkter:

Innledning**Trinn 1: Forberedelse før injeksjonen****Trinn 2: Valg av injeksjonssted****Trinn 3: Injeksjon av Enbrel-oppløsningen****Trinn 4: Kassering av utstyr****Innledning**

De følgende instruksjonene forklarer hvordan Enbrel tilberedes for injeksjon og hvordan Enbrel injiseres. Vennligst les denne bruksanvisningen nøye, og følg den trinn for trinn. Legen din eller hans/hennes assistent vil instruere deg i teknikker for selvinjeksjon eller i å gi en injeksjon til et barn. Du må ikke ta legemidlet selv før du er sikker på å ha forstått hvordan du tilbereder injeksjonsoppløsningen og hvordan du gir en injeksjon.

Enbrel-oppløsningen må ikke blandes med andre legemidler før bruk.

Trinn 1: Forberedelse før injeksjonen

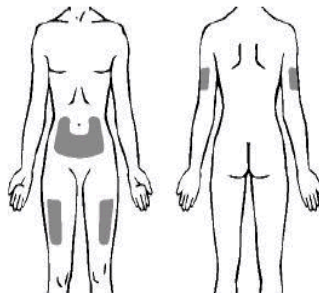
1. Finn en ren, flat og godt belyst arbeidsflate.
2. Ta Enbrel-esken som inneholder de ferdigfylte sprøytene ut av kjøleskapet og plassér den på den flate arbeidsflaten. Begynn ved ett av de øverste hjørnene og trekk papiromslaget vekk fra toppen og sidene av brettet. Ta ut en ferdigfylt sprøyte og en spritserviett og plassér dem på arbeidsflaten. Ikke rist den ferdigfylte sprøyten med Enbrel. Brett papiromslaget tilbake over brettet, og plassér esken med de resterende ferdigfylte sprøytene tilbake i kjøleskapet. Se pkt. 5 for instruksjoner om hvordan Enbrel skal oppbevares. Hvis du har spørsmål om oppbevaring, kontakt lege, sykepleier eller apotek for ytterligere instruksjoner.
3. **Du skal vente i 15 til 30 minutter for å la Enbrel-oppløsningen i sprøyten nå romtemperatur. IKKE** ta av kanylehetten mens du venter på at den skal nå romtemperatur. Hvis du venter til oppløsningen når romtemperatur, kan dette gjøre injeksjonen mer komfortabel for deg. Ikke varm opp Enbrel på annen måte (f.eks. skal den ikke varmes i mikrobølgeovn eller i varmt vann).
4. Samle det øvrige utstyret du vil trenge til injeksjonen din. Dette inkluderer en spritserviett og en bomullsdott eller gasbind.
5. Vask hendene med såpe og varmt vann.
6. Inspiser oppløsningen i sprøyten. Den skal være klar eller lett blakket, fargeløs til svakt gul eller svakt brun, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt utseende for Enbrel. Ikke bruk oppløsningen hvis den 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.

Trinn 2: Valg av injeksjonssted

1. De tre anbefalte injeksjonsstedene for Enbrel ved bruk av ferdigfylt sprøyte omfatter: (1) midt på låret foran; (2) buken, med unntak av et 5 centimeters område rundt navlen og (3) ytre del av overarmene (se figur 1). Hvis du injiserer selv, bør du ikke bruke overarmenes ytre område.

Figur 1



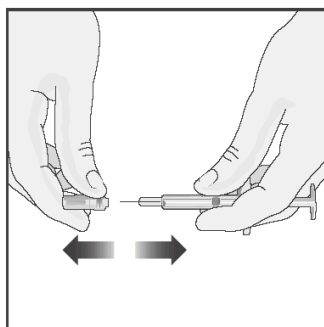
2. Bytt sted mellom hver nye injeksjon. Sørg for at den nye injeksjonen gis minst 3 cm fra gammelt sted. Ikke injiser i områder hvor huden er øm, blåmerket, rød eller hard. Unngå områder med arr eller strekkmerker. (Det kan være en hjelp å notere tidligere injeksjonssteder.)
3. Hvis du eller barnet ditt har psoriasis, bør du prøve å unngå å injisere direkte i et opphovnet, tykt, rødt eller flassende hudområde (psoriasis-lesjoner).

Trinn 3: Injeksjon av Enbrel-oppløsningen

1. Tørk av hudområdet der Enbrel skal injiseres med spritservietten ved å bruke en sirkulerende bevegelse. **IKKE TA** på dette området igjen før injeksjonen er gitt.
2. Ta opp den ferdigfylte sprøyten fra den flate arbeidsflaten. Fjern kanylehetten ved å trekke den bestemt rett av sprøyten (se figur 2). Pass på at hetten ikke bøyes eller vris ved fjerning for å unngå skade på kanylen.

Når du fjerner kanylehetten, kan det være en dråpe med væske ytterst på kanylen. Dette er normalt. Ikke ta på kanylen eller la den være nær noen overflate. Ikke ta på eller slå på stampelet. Det kan gjøre at væske lekker ut.

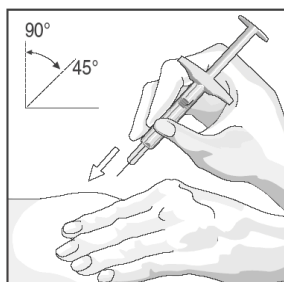
Figur 2



3. Når det rengjorte hudområdet har tørket, klem og hold det fast med en hånd. Med den andre hånden holdes sprøyten som en blyant.
4. Med en rask, kort bevegelse, stikkes kanylen helt inn i huden med en vinkel mellom 45° og

90° (se figur 3). Med øvelse vil du finne den vinkelen som er mest komfortabel for deg eller barnet. Vær forsiktig slik at kanylen ikke trykkes for sakte inn i huden, eller med stor kraft.

Figur 3



5. Når kanylen er fullstendig innstukket i huden skal du slippe huden som du holder i. Hold sprøyten med den ledige hånden for å stabilisere den. Press deretter stempelet for å injisere alt legemidlet med en **langsom**, jevn hastighet (se figur 4).

Figur 4



6. Når sprøyten er tom, fjernes kanylen fra huden i samme vinkel som ved innsetting. Det kan oppstå en liten blødning på injeksjonsstedet. Du kan presse en bomullsdott eller gasbind over injeksjonsstedet i 10 sekunder. Ikke massér injeksjonsstedet. Hvis du trenger det, kan du dekke injeksjonsstedet med plaster.

Trinn 4: Kassering av utstyr

- Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk. Sprøyte og kanyle skal **ALDRI** brukes om igjen. Sett **ALDRI** på hetten igjen på en kanyle. Kast kanylen og sprøyten slik legen, sykepleieren eller apoteket har gitt beskjed om.

Hvis du har spørsmål, ta kontakt med lege, sykepleier eller apotek som har kunnskap om Enbrel.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Enbrel 25 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 Enbrel.
- 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:

Informasjonen i dette pakningsvedlegget er inndelt i følgende 7 avsnitt:

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

1. Hva Enbrel er og hva det brukes mot

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

Enbrel kan brukes hos voksne (over 18 år) ved moderat eller alvorlig **revmatoid artritt**, **psoriasisartritt**, alvorlig **aksial spondylartritt** inkludert **Bekhterevs sykdom** (ankyloserende spondylitt), og moderat til alvorlig **psoriasis** – i hvert tilfelle vanligvis når andre vanlig brukte behandlinger ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for deg.

For revmatoid artritt brukes Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel bremse den strukturelle leddskaden som sykdommen har forårsaket.

Enbrel 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
- Psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder
- For entesittrelatert artritt hos pasienter fra 12 års alder når annen vanlig brukt behandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem
- Alvorlig psoriasis hos pasienter fra 6 års alder som har hatt utilstrekkelig respons på (eller som ikke kan bruke) lysterapi eller andre systemiske behandlinger.

2. Hva du må vite før du bruker Enbrel

Bruk ikke Enbrel

- dersom du eller barnet du har omsorgen for er allergisk (overfølsom) overfor etanercept eller noen av de andre innholdsstoffene i Enbrel (listet opp i avsnitt 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaksjoner som tetthet i brystet, hvesende pust, svimmelhet eller utslett, skal Enbrel 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 Enbrel.

- **Allergiske reaksjoner:** Hvis du eller barnet ditt får allergiske reaksjoner som f.eks. tetthet i brystet, piping i brystet, svimmelhet eller utslett, skal du ikke injisere mer Enbrel 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 Enbrel.
- **Infeksjoner/diabetes:** Informér 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:** Informér legen din om nylige reiser utenfor Europa. Dersom du eller barnet ditt 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 Enbrel.
- **Tuberkulose:** Siden tilfeller av tuberkulose har vært rapportert hos pasienter behandlet med Enbrel, vil legen din undersøke for tegn og symptomer på tuberkulose før oppstart med Enbrel. 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, informér 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 Enbrel. Behandling med Enbrel 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 Enbrel.
- **Hepatitt C:** Informér legen din hvis du eller barnet har hepatitt C. Legen din kan ønske å overvåke behandlingen med Enbrel 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 Enbrel avbrytes.

- **Nervesystemet og øyesykdommer:** Informér legen din dersom du eller barnet har multippel sklerose eller optikusnevritt (betennelse på nervene i øynene) eller transvers myelitt (betennelse i ryggmargen). Legen din vil avgjøre om Enbrel er riktig behandling.
- **Kongestiv hjertesvikt:** Informér legen din dersom du eller barnet har eller har hatt kongestiv hjertesvikt da Enbrel må brukes med forsiktighet under disse forhold.
- **Kreft:** Informér legen din hvis du har eller har hatt lymfom (en form for blodkreft) eller noen andre kreftformer før du får Enbrel.
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 Enbrel kan ha økt risiko for å utvikle lymfom eller andre kreftformer.
Noen barne- og ungdomspasienter som har fått Enbrel eller andre legemidler som virker på samme måte som Enbrel, har utviklet kreft, inkludert uvanlige kreftformer, som noen ganger har ført til dødsfall.
Enkelte pasienter som har fått Enbrel har utviklet hudkreft. Informér legen din dersom du eller barnet utvikler forandringer i selve utseende av huden eller får utvekster på huden.
- **Vannkopper:** Informér legen din dersom du eller barnet blir utsatt for smitte av vannkopper under behandling med Enbrel. Legen din vil avgjøre om forebyggende behandling mot vannkopper bør gis.
- **Lateks:** Kanyleheten til MYCLIC-pennen er laget av lateks (tørr naturgummi). Kontakt legen din før bruk av Enbrel dersom kanyleheten vil bli håndtert av, eller dersom Enbrel vil bli gitt til, noen med kjent overfølsomhet (allergi) mot lateks.
- **Alkoholmisbruk:** Enbrel skal ikke brukes i behandlingen av hepatitt forårsaket av alkoholmisbruk. Informér legen din dersom du eller barn som er i din omsorg har hatt problemer med alkoholmisbruk.
- **Wegeners granulomatose:** Enbrel er ikke anbefalt for behandling av Wegeners granulomatose, en sjelden betennelsessykdom. Ta kontakt med legen din hvis du eller barnet ditt har Wegeners granulomatose.
- **Antidiabetiske legemidler:** Informér legen din dersom du eller barnet ditt har diabetes eller bruker legemidler for å behandle diabetes. Legen din vil avgjøre om du eller barnet behøver mindre antidiabetisk medisin under behandling med Enbrel.

Barn og ungdom

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

Enbrel skal vanligvis ikke brukes hos barn med polyartritt eller utvidet oligoartritt som er yngre enn 2 år, eller hos barn med entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt som er yngre enn 12 år, eller hos barn med psoriasis som er yngre enn 6 år.

Andre legemidler og Enbrel

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (inkludert anakinra, abatacept eller sulfasalazin), dette gjelder også reseptfrie legemidler. Du eller barnet bør ikke bruke Enbrel med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

Graviditet og amming

Enbrel skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du brukte Enbrel 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 Enbrel under graviditeten sammenlignet med mødre som ikke hadde fått Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel-behandling. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Enbrel under graviditet og amming før spedbarnet får noen vaksiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at bruk av Enbrel påvirker evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Enbrel inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Enbrel

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

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

Du har fått forskrevet 25 mg Enbrel. Enbrel med styrke 50 mg er tilgjengelig til doser på 50 mg.

Dosering for 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 Enbrel.

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 Enbrel og hvorvidt gjentatt behandling er nødvendig. Dersom Enbrel ikke bedrer tilstanden din innen 12 uker, kan det være at legen ber deg slutte å ta legemidlet.

Bruk hos barn og ungdom

Den passende 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 Enbrel (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

Ved polyartritt eller utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder, eller entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder, er vanlig dose 0,4 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 25 mg per dose), gitt to ganger per uke, eller 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose) gitt én gang per uke.

Ved psoriasis hos barn fra 6 år og oppover, er vanlig dose 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose), og bør gis én gang per uke. Dersom Enbrel 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.

Metode og injeksjonsmåte

Enbrel gis som en injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

Enbrel kan tas med eller uten mat eller drikke.

Detaljerte instruksjoner for injisering av Enbrel er gitt i pkt. 7, "Bruksanvisning". Ikke bland Enbrel-oppløsningen sammen med noe annet legemiddel.

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

Dersom du tar for mye Enbrel

Hvis du har brukt mer Enbrel 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 Enbrel

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, skal du ikke ta dobbel dose (to doser på samme dag) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Enbrel

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 Enbrel 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 Enbrel, 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**, slik som høy feber, som kan være ledsaget av hoste, kortpustethet, frysninger, svakhet eller et varmt, rødt, smertefullt, sår 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 ankene, følelse av metthet 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
- 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). Informér legen din umiddelbart eller reis til legevakten på ditt lokale sykehus hvis noen av disse tegnene oppstår.

Enbrels 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, 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), mageskramper 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 lupus-lignende syndrom (symptomer kan være vedvarende utslett, feber, leddsmerte og tretthet), hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og hudavskalling, lichenoid reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller trådliknende, gråhvite linjer på slimhinner), 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).
- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer):
Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen.
- **Bivirkninger som kan forekomme hos et ukjent antall personer** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):
Merkel-celle-karsinom (en form for hudkreft), Kaposi sarkom (en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpesvirus 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), skade på de små filterne i nyrene, som fører til nedsatt nyrefunksjon (glomerulonefritt), forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett).

Bivirkninger som kan forekomme 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 Enbrel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på MYCLIC ferdigfylt penn etter "EXP". 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. 15 til 30 minutter for at Enbrel-oppløsningen i pennen skal nå romtemperatur**. Ikke varm opp Enbrel på annen måte. Deretter anbefales umiddelbar bruk.

Enbrel kan oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en

enkeltperiode på opptil fire uker, og deretter skal det ikke avkjøles igjen. Enbrel skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av 4 ukers oppbevaring utenfor kjøleskap. Det anbefales at du noterer datoen Enbrel ble tatt ut av kjøleskapet og datoen når Enbrel skal kasseres (ikke mer enn 4 uker fra datoen Enbrel ble tatt ut av kjøleskapet).

Inspiser oppløsningen i pennen ved å se igjennom det klare inspeksjonsvinduet. Den skal være klar eller lett blakket, fargeløs til svakt gul eller svakt brun, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt utseende for Enbrel. Ikke bruk oppløsningen hvis den 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 Enbrel

Virkestoffet i Enbrel er etanercept. Hver MYCLIC ferdigfylte penn inneholder 25 mg etanercept.

Andre innholdsstoffer er sakkarose, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumhydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Enbrel ser ut og innholdet i pakningen

Enbrel leveres som en injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn (MYCLIC) (injeksjonsvæske, oppløsning). MYCLIC ferdigfylt penn inneholder en klar, fargeløs til svakt gul eller svakt brun injeksjonsvæske, oppløsning. Hver pakning inneholder 4, 8 eller 24 penner og 4, 8 eller 24 spritservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenska Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

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

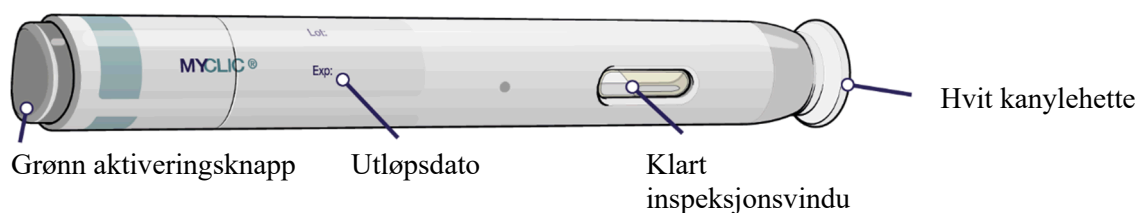
Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (etanercept) Kun til subkutan injeksjon

Innledning

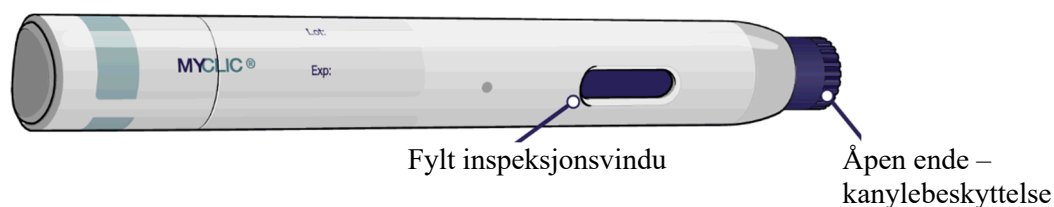
- Instruksjonen under forklarer hvordan MYCLIC-pennen skal brukes for å injisere Enbrel.
- Vennligst les denne bruksanvisningen nøye, og følg den trinn for trinn.
- Helsepersonell vil instruere deg i hvordan du skal injisere Enbrel. Du må ikke forsøke å injisere selv før du er helt sikker på at du har forstått hvordan du bruker MYCLIC-pennen riktig.
- Hvis du har spørsmål om hvordan man injiserer, kontakt helsepersonell for hjelp.

MYCLIC ferdigfylt penn

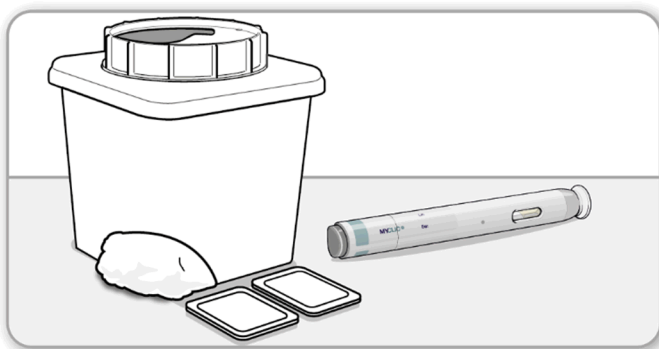
Før injeksjon



Etter injeksjon



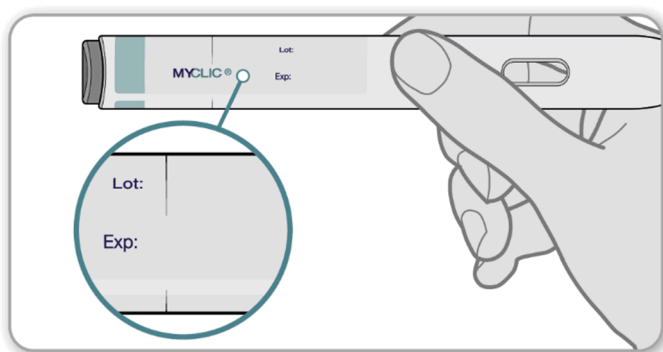
Trinn 1 Forberede en injeksjon med Enbrel



- **Samle** følgende elementer til hver injeksjon på en ren, godt belyst arbeidsflate:
 - en MYCLIC ferdigfylt penn

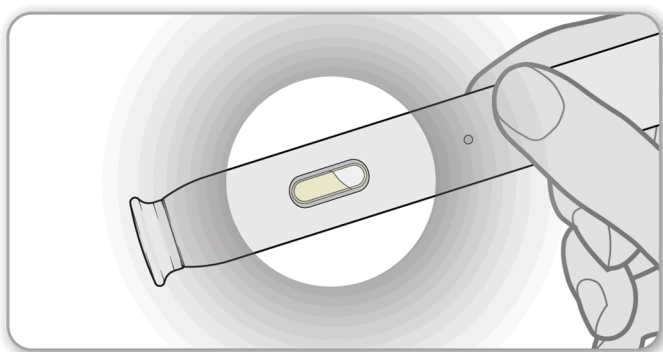
- en spritserviett
- en egnet kanylebeholder (følger ikke med)
- rene bomulldotter eller gasbind (følger ikke med)
- Pennen skal **ikke** ristes.
- **Ikke** fjern den hvite hetten før du blir bedt om det.
- For at injeksjonen skal bli mer behagelig, bør pennen ligge i romtemperatur i 15 til 30 minutter med den hvite hetten på.
- **Ikke** bruk andre metoder for oppvarming av pennen.

Trinn 2 Sjekk utløpsdato og dose på etiketten



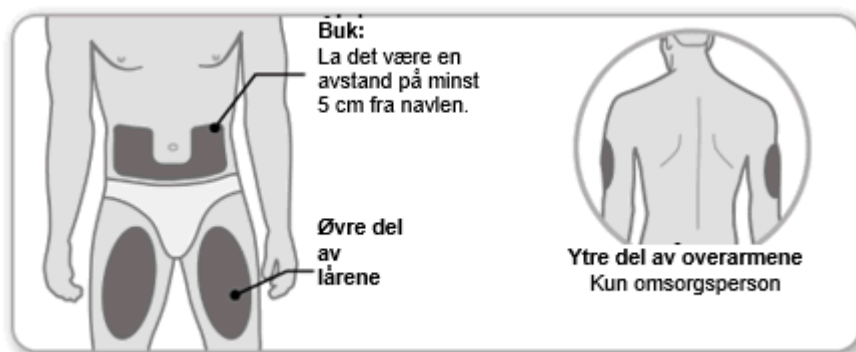
- **Sjekk** utløpsdatoen (måned/år) på penneetiketten.
- **Kontroller** at riktig dosestyrke vises på penneetiketten.
- Hvis datoen er utløpt eller det ikke er en foreskrevet dose, skal pennen **ikke** brukes, og du må kontakte helsepersonell for å få hjelp.

Trinn 3 Inspiser legemidlet



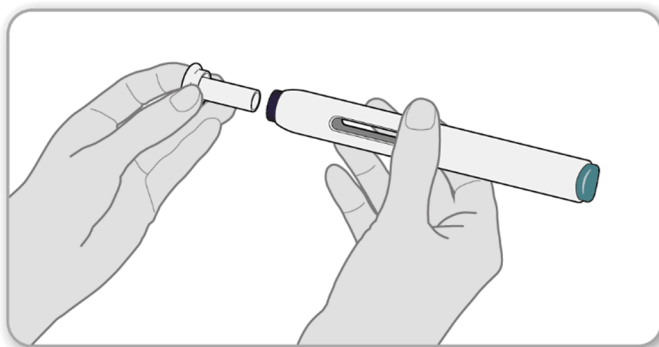
- **Inspiser** legemidlet i pennen ved å se gjennom det klare inspeksjonsvinduet. Oppløsningen skal være klar eller lett blakket, fargeløs til svakt gul eller svakt brun, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt utseende for Enbrel.
- **Ikke** bruk legemidlet hvis det er misfarget, uklart, eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede. Hvis du er bekymret for hvordan legemidlet ser ut, skal du kontakte helsepersonell for hjelp.
- **Merk:** En luftboble kan vises i vinduet. Dette er normalt.

Trinn 4 Velg og rens injeksjonsstedet



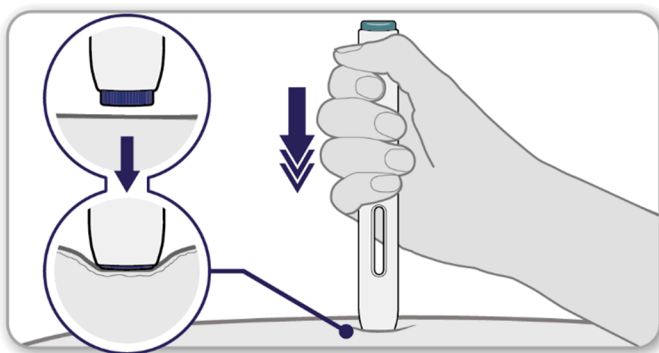
- **Velg** et injeksjonssted midt på øvre del av låret foran eller i mageregionen 5 cm unna navlen. En omsorgsperson kan også bruke ytre del av overarmene.
- **Hver** injeksjon skal settes minst 3 cm unna stedet du injiserte sist. **Ikke** injiser i områder hvor huden er øm, blåmerket eller hard. Unngå arr eller strekkmerker. Hvis du har psoriasis, bør du **ikke** injisere direkte i et opphovnet, tykt, rødt eller flassende hudområde.
- **Vask** injeksjonsstedet med såpe og vann, eller en spritserviett hvis det er praktisk.
- **La** injeksjonsstedet få tørke. **Ikke** ta på eller blås på det rengjorte injeksjonsstedet.

Trinn 5 Ta av kanylehetten



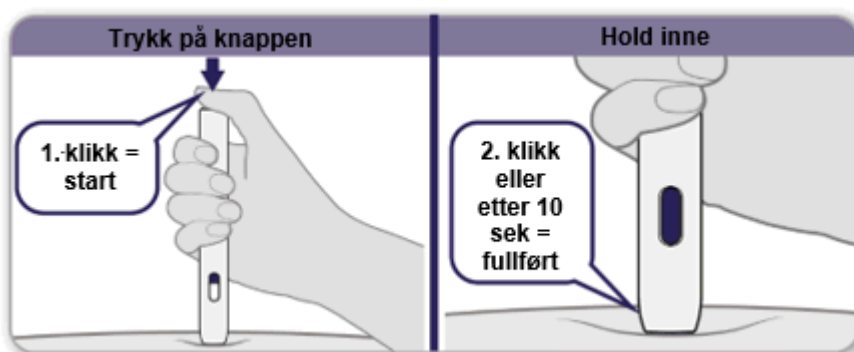
- **Fjern** den hvite kanylehetten ved å trekke den rett av. Pass på at hetten **ikke** bøyes ved fjerning.
 - Hetten skal **ikke** settes på igjen når den er fjernet.
 - Etter at hetten har blitt fjernet, vil du se en lilla kanylebeskyttelse som stikker litt ut fra enden av pennen. **Ikke** skyv på kanylebeskyttelsen på enden med fingrene eller tommelen.
 - **Ikke** bruk pennen hvis den faller ned etter at kanylehetten er tatt av.
- Merk:** Du vil kanskje oppdage en dråpe væske på kanylespissen. Dette er normalt.

Trinn 6 Press pennen bestemt ned mot huden



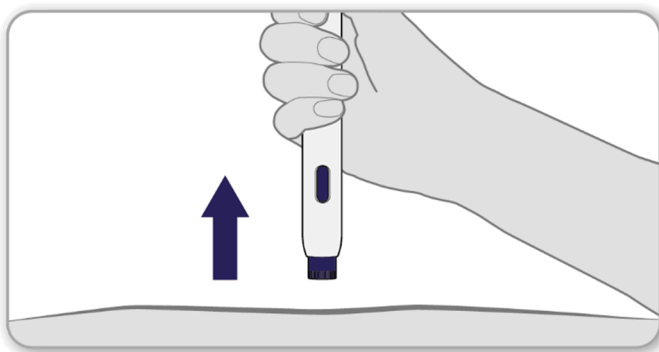
- **Press** den åpne enden av pennen bestemt ned mot huden i en vinkel på 90 grader, slik at den lille kanylebeskyttelsen er trykket helt inn i pennen.
Merk: Du vil bare kunne trykke på den grønne knappen når kanylebeskyttelsen er trykket helt inn i pennen.
Hvis du klemmer sammen eller strekker huden før du setter injeksjonen, kan dette gjøre injeksjonsstedet fastere, noe som gjør det lettere å trykke på injeksjonsknappen.

Trinn 7 Start injeksjonen



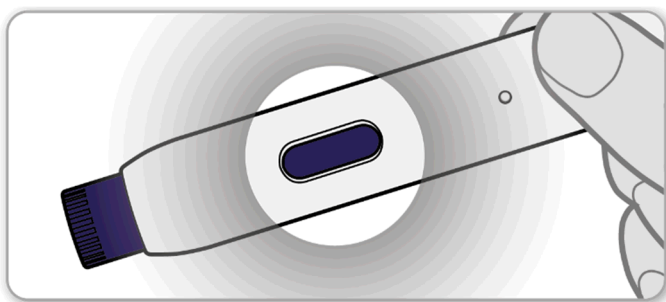
- **Trykk** den grønne knappen helt inn til du hører et **“klikk”**. Klikket betyr at injeksjonen starter.
- **Fortsett å holde** pennen bestemt mot huden til du hører et **nytt “klikk”**, eller til det har gått 10 sekunder etter det første klikket (avhengig av hva som inntreffer først).
Merk: Hvis du ikke klarer å starte injeksjonen som beskrevet, skal du trykke pennen hardere mot huden og trykke på den grønne knappen på nytt.

Trinn 8 Løft bort fra huden



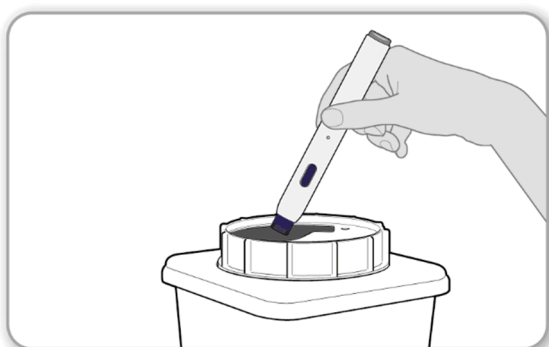
- **Fjern** pennen fra huden ved å løfte den rett opp fra injeksjonsstedet.
- Den lille kanylebeskyttelsen vil automatisk stikke litt ut for å beskytte kanylen.

Trinn 9 Sjekk inspeksjonsvindu



- **Sjekk** pennens inspeksjonsvindu. Det skal være helt lilla.
- Hvis vinduet ikke er lilla, har du kanskje ikke fått en hel dose. Rådfør deg med helsepersonell. Du skal **ikke** prøve å bruke pennen igjen. **Ikke** bruk en annen penn.
- Dersom du opplever en blødning på injeksjonsstedet, kan du presse en bomullsdott eller gasbind over injeksjonsstedet i 10 sekunder. **Ikke** gni på injeksjonsstedet.
Merk: Det kan hende at injeksjonsknappen vil være trykket inn. Dette er normalt.

Trinn 10 Kassering



- **Kast** den brukte pennen iht. instruksjoner fra helsepersonell. **Ikke** prøv å sette hetten på pennen igjen.
- **Ikke** trykk på enden av kanylebeskyttelsen. Hvis du har spørsmål, ta kontakt med helsepersonell.
–Slutt på bruksanvisningen–

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Enbrel 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 Enbrel.
- 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:

Informasjonen i dette pakningsvedlegget er inndelt i følgende 7 avsnitt:

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

1. Hva Enbrel er og hva det brukes mot

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

Enbrel kan brukes hos voksne (over 18 år) ved moderat eller alvorlig **revmatoid artritt**, **psoriasisartritt**, alvorlig **aksial spondylartritt** inkludert **Bekhterevs sykdom** (ankyloserende spondylitt), og moderat til alvorlig **psoriasis** – i hvert tilfelle vanligvis når andre vanlig brukte behandlinger ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for deg.

For revmatoid artritt brukes Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel bremse den strukturelle leddskaden som sykdommen har forårsaket.

Enbrel 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
- Psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder
- For entesittrelatert artritt hos pasienter fra 12 års alder når annen vanlig brukt behandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem
- Alvorlig psoriasis hos pasienter fra 6 års alder som har hatt utilstrekkelig respons på (eller som ikke kan bruke) lysterapi eller andre systemiske behandlinger.

2. Hva du må vite før du bruker Enbrel

Bruk ikke Enbrel

- dersom du eller barnet du har omsorgen for er allergisk (overfølsom) overfor etanercept eller noen av de andre innholdsstoffene i Enbrel (listet opp i avsnitt 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaksjoner som tetthet i brystet, hvesende pust, svimmelhet eller utslett, skal Enbrel 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 Enbrel.

- **Allergiske reaksjoner:** Hvis du eller barnet ditt får allergiske reaksjoner som f.eks. tetthet i brystet, piping i brystet, svimmelhet eller utslett, skal du ikke injisere mer Enbrel 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 Enbrel.
- **Infeksjoner/diabetes:** Informér 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:** Informér legen din om nylige reiser utenfor Europa. Dersom du eller barnet ditt 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 Enbrel.
- **Tuberkulose:** Siden tilfeller av tuberkulose har vært rapportert hos pasienter behandlet med Enbrel, vil legen din undersøke for tegn og symptomer på tuberkulose før oppstart med Enbrel. 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, informér 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 Enbrel. Behandling med Enbrel 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 Enbrel.
- **Hepatitt C:** Informér legen din hvis du eller barnet har hepatitt C. Legen din kan ønske å overvåke behandlingen med Enbrel 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 Enbrel avbrytes.

- **Nervesystemet og øyesykdommer:** Informér legen din dersom du eller barnet har multippel sklerose eller optikusnevritt (betennelse på nervene i øynene) eller transvers myelitt (betennelse i ryggmargen). Legen din vil avgjøre om Enbrel er riktig behandling.
- **Kongestiv hjertesvikt:** Informér legen din dersom du eller barnet har eller har hatt kongestiv hjertesvikt da Enbrel må brukes med forsiktighet under disse forhold.
- **Kreft:** Informér legen din hvis du har eller har hatt lymfom (en form for blodkreft) eller noen andre kreftformer før du får Enbrel.
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 Enbrel kan ha økt risiko for å utvikle lymfom eller andre kreftformer.
Noen barne- og ungdomspasienter som har fått Enbrel eller andre legemidler som virker på samme måte som Enbrel, har utviklet kreft, inkludert uvanlige kreftformer, som noen ganger har ført til dødsfall.
Enkelte pasienter som har fått Enbrel har utviklet hudkreft. Informér legen din dersom du eller barnet utvikler forandringer i selve utseende av huden eller får utvekster på huden.
- **Vannkopper:** Informér legen din dersom du eller barnet blir utsatt for smitte av vannkopper under behandling med Enbrel. Legen din vil avgjøre om forebyggende behandling mot vannkopper bør gis.
- **Lateks:** Kanyleheten til MYCLIC-pennen er laget av lateks (tørr naturgummi). Kontakt legen din før bruk av Enbrel dersom kanyleheten vil bli håndtert av, eller dersom Enbrel vil bli gitt til, noen med kjent overfølsomhet (allergi) mot lateks.
- **Alkoholmisbruk:** Enbrel skal ikke brukes i behandlingen av hepatitt forårsaket av alkoholmisbruk. Informér legen din dersom du eller barn som er i din omsorg har hatt problemer med alkoholmisbruk.
- **Wegeners granulomatose:** Enbrel er ikke anbefalt for behandling av Wegeners granulomatose, en sjelden betennelsessykdom. Ta kontakt med legen din hvis du eller barnet ditt har Wegeners granulomatose.
- **Antidiabetiske legemidler:** Informér legen din dersom du eller barnet ditt har diabetes eller bruker legemidler for å behandle diabetes. Legen din vil avgjøre om du eller barnet behøver mindre antidiabetisk medisin under behandling med Enbrel.

Barn og ungdom

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

Enbrel skal vanligvis ikke brukes hos barn med polyartritt eller utvidet oligoartritt som er yngre enn 2 år, eller hos barn med entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt som er yngre enn 12 år, eller hos barn med psoriasis som er yngre enn 6 år.

Andre legemidler og Enbrel

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (inkludert anakinra, abatacept eller sulfasalazin), dette gjelder også reseptfrie legemidler. Du eller barnet bør ikke bruke Enbrel med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

Graviditet og amming

Enbrel skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du brukte Enbrel 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 Enbrel under graviditeten sammenlignet med mødre som ikke hadde fått Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel-behandling. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Enbrel under graviditet og amming før spedbarnet får noen vaksiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at bruk av Enbrel påvirker evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Enbrel inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Enbrel

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

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

Du har fått forskrevet 50 mg Enbrel. Enbrel med styrke 25 mg er tilgjengelig til doser på 25 mg.

Dosering for 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 Enbrel.

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 Enbrel og hvorvidt gjentatt behandling er nødvendig. Dersom Enbrel ikke bedrer tilstanden din innen 12 uker, kan det være at legen ber deg slutte å ta legemidlet.

Bruk hos barn og ungdom

Den passende 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 Enbrel (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

Ved polyartritt eller utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder, eller entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder, er vanlig dose 0,4 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 25 mg per dose), gitt to ganger per uke, eller 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose) gitt én gang per uke.

Ved psoriasis hos barn fra 6 år og oppover, er vanlig dose 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose), og bør gis én gang per uke. Dersom Enbrel 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.

Metode og injeksjonsmåte

Enbrel gis som en injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

Enbrel kan tas med eller uten mat eller drikke.

Detaljerte instruksjoner for injisering av Enbrel er gitt i pkt. 7, "Bruksanvisning". Ikke bland Enbrel-oppløsningen sammen med noe annet legemiddel.

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

Dersom du tar for mye Enbrel

Hvis du har brukt mer Enbrel 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 Enbrel

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, skal du ikke ta dobbel dose (to doser på samme dag) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Enbrel

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 Enbrel 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 Enbrel, 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**, slik som høy feber, som kan være ledsaget av hoste, kortpustethet, frysninger, svakhet eller et varmt, rødt, smertefullt, sår 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 ankene, følelse av metthet 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
- 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). Informér legen din umiddelbart eller reis til legevakten på ditt lokale sykehus hvis noen av disse tegnene oppstår.

Enbrels 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, 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 lupus-lignende syndrom (symptomer kan være vedvarende utslett, feber, leddsmerte og tretthet), hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og hudavskalling, lichenoid reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller trådliknende, gråhvite linjer på slimhinner), 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).
- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer):
Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen.
- **Bivirkninger som kan forekomme hos et ukjent antall personer** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):
Merkel-celle-karsinom (en form for hudkreft), Kaposi sarkom (en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpesvirus 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), skade på de små filterne i nyrene, som fører til nedsatt nyrefunksjon (glomerulonefritt), forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett).

Bivirkninger som kan forekomme 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 Enbrel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på MYCLIC ferdigfylt penn etter "EXP". 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. 15 til 30 minutter for at Enbrel-oppløsningen i pennen skal nå romtemperatur**. Ikke varm opp Enbrel på annen måte. Deretter anbefales umiddelbar bruk.

Enbrel kan oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en

enkeltperiode på opptil fire uker, og deretter skal det ikke avkjøles igjen. Enbrel skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av 4 ukers oppbevaring utenfor kjøleskap. Det anbefales at du noterer datoen Enbrel ble tatt ut av kjøleskapet og datoen når Enbrel skal kasseres (ikke mer enn 4 uker fra datoen Enbrel ble tatt ut av kjøleskapet).

Inspiser oppløsningen i pennen ved å se igjennom det klare inspeksjonsvinduet. Den skal være klar eller lett blakket, fargeløs til svakt gul eller svakt brun, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt utseende for Enbrel. Ikke bruk oppløsningen hvis den 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 Enbrel

Virkestoffet i Enbrel er etanercept. Hver MYCLIC ferdigfylte penn inneholder 50 mg etanercept.

Andre innholdsstoffer er sakkarose, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumhydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Enbrel ser ut og innholdet i pakningen

Enbrel leveres som en injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn (MYCLIC) (injeksjonsvæske, oppløsning). MYCLIC ferdigfylt penn inneholder en klar, fargeløs til svakt gul eller svakt brun injeksjonsvæske, oppløsning. Hver pakning inneholder 2, 4 eller 12 penner og 2, 4 eller 12 spritservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenska Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

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

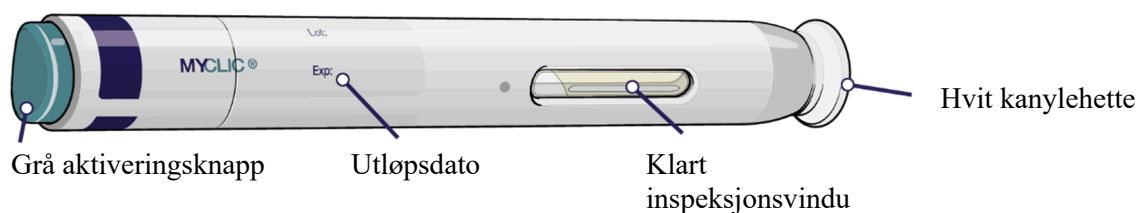
Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (etanercept) Kun til subkutan injeksjon

Innledning

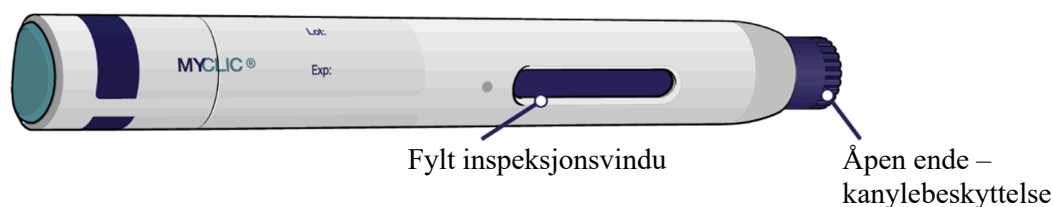
- Instruksjonen under forklarer hvordan MYCLIC-pennen skal brukes for å injisere Enbrel.
- Vennligst les denne bruksanvisningen nøye, og følg den trinn for trinn.
- Helsepersonell vil instruere deg i hvordan du skal injisere Enbrel. Du må ikke forsøke å injisere selv før du er helt sikker på at du har forstått hvordan du bruker MYCLIC-pennen riktig.
- Hvis du har spørsmål om hvordan man injiserer, kontakt helsepersonell for hjelp.

MYCLIC ferdigfylt penn

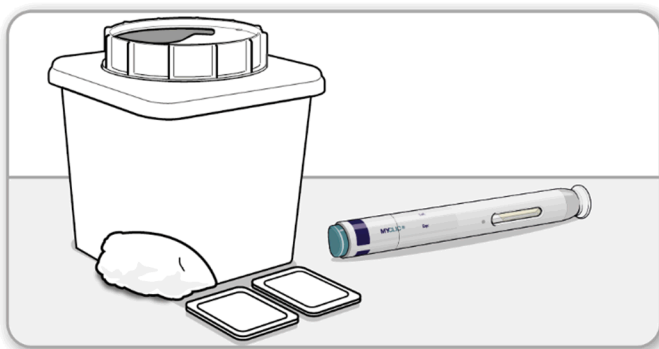
Før injeksjon



Etter injeksjon



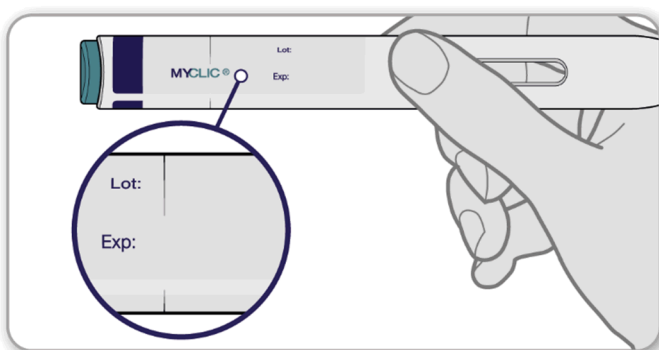
Trinn 1 Forberede en injeksjon med Enbrel



- **Samle** følgende elementer til hver injeksjon på en ren, godt belyst arbeidsflate:
 - en MYCLIC ferdigfylt penn

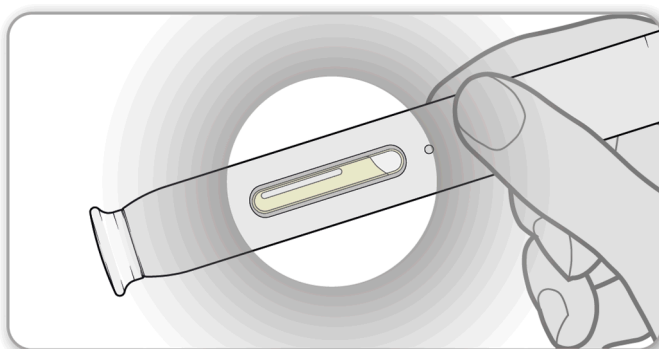
- en spritserviett
- en egnet kanylebeholder (følger ikke med)
- rene bomulldotter eller gasbind (følger ikke med)
- Pennen skal **ikke** ristes.
- **Ikke** fjern den hvite hetten før du blir bedt om det.
- For at injeksjonen skal bli mer behagelig, bør pennen ligge i romtemperatur i 15 til 30 minutter med den hvite hetten på.
- **Ikke** bruk andre metoder for oppvarming av pennen.

Trinn 2 Sjekk utløpsdato og dose på etiketten



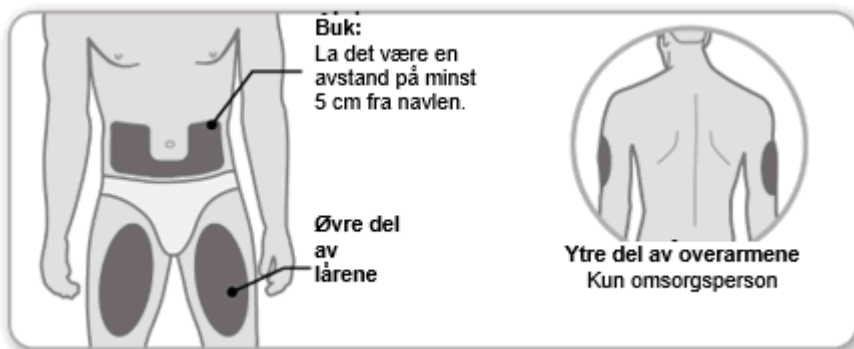
- **Sjekk** utløpsdatoen (måned/år) på penneetiketten.
- **Kontroller** at riktig dosestyrke vises på penneetiketten.
- Hvis datoen er utløpt eller det ikke er en foreskrevet dose, skal pennen **ikke** brukes, og du må kontakte helsepersonell for å få hjelp.

Trinn 3 Inspiser legemidlet



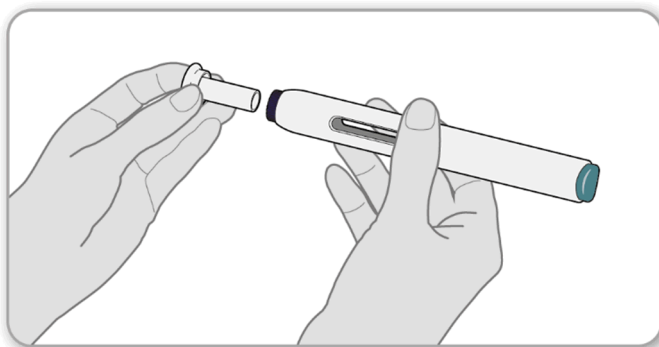
- **Inspiser** legemidlet i pennen ved å se gjennom det klare inspeksjonsvinduet. Oppløsningen skal være klar eller lett blakket, fargeløs til svakt gul eller svakt brun, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt utseende for Enbrel.
- **Ikke** bruk legemidlet hvis det er misfarget, uklart, eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede. Hvis du er bekymret for hvordan legemidlet ser ut, skal du kontakte helsepersonell for hjelp.
- **Merk:** En luftboble kan vises i vinduet. Dette er normalt.

Trinn 4 Velg og rens injeksjonsstedet



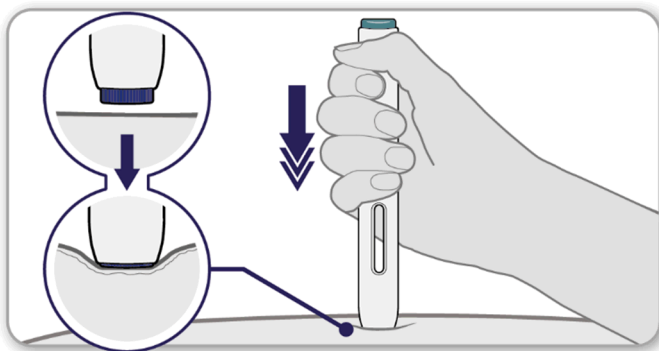
- **Velg** et injeksjonssted midt på øvre del av låret foran eller i mageregionen 5 cm unna navlen. En omsorgsperson kan også bruke ytre del av overarmene.
- **Hver** injeksjon skal settes minst 3 cm unna stedet du injiserte sist. **Ikke** injiser i områder hvor huden er øm, blåmerket eller hard. Unngå arr eller strekkmerker. Hvis du har psoriasis, bør du **ikke** injisere direkte i et opphovnet, tykt, rødt eller flassende hudområde.
- **Vask** injeksjonsstedet med såpe og vann, eller en spritserviett hvis det er praktisk.
- **La** injeksjonsstedet få tørke. **Ikke** ta på eller blås på det rengjorte injeksjonsstedet.

Trinn 5 Ta av kanylehetten



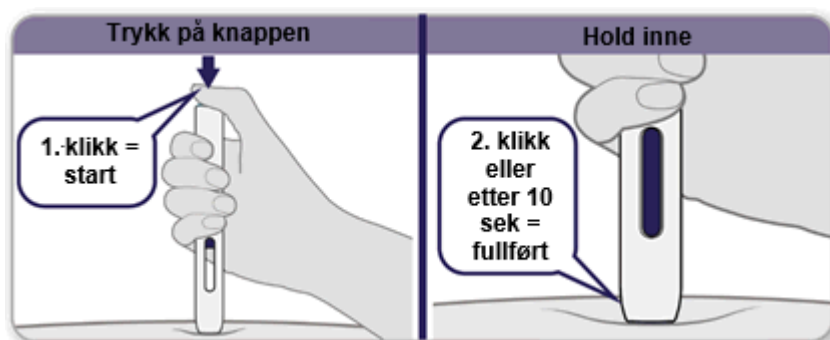
- **Fjern** den hvite kanylehetten ved å trekke den rett av. Pass på at hetten **ikke** bøyes ved fjerning.
 - Hetten skal **ikke** settes på igjen når den er fjernet.
 - Etter at hetten har blitt fjernet, vil du se en lilla kanylebeskyttelse som stikker litt ut fra enden av pennen. **Ikke** skyv på kanylebeskyttelsen på enden med fingrene eller tommelen.
 - **Ikke** bruk pennen hvis den faller ned etter at kanylehetten er tatt av.
- Merk:** Du vil kanskje oppdage en dråpe væske på kanylespissen. Dette er normalt.

Trinn 6 Press pennen bestemt ned mot huden



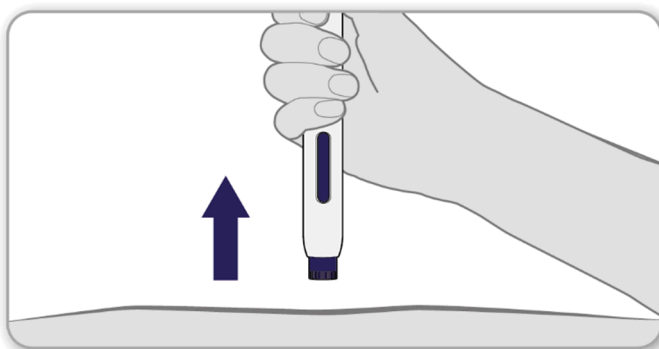
- **Press** den åpne enden av pennen bestemt ned mot huden i en vinkel på 90 grader, slik at den lille kanylebeskyttelsen er trykket helt inn i pennen.
Merk: Du vil bare kunne trykke på den grå knappen når kanylebeskyttelsen er trykket helt inn i pennen.
Hvis du klemmer sammen eller strekker huden før du setter injeksjonen, kan dette gjøre injeksjonsstedet fastere, noe som gjør det lettere å trykke på injeksjonsknappen.

Trinn 7 Start injeksjonen



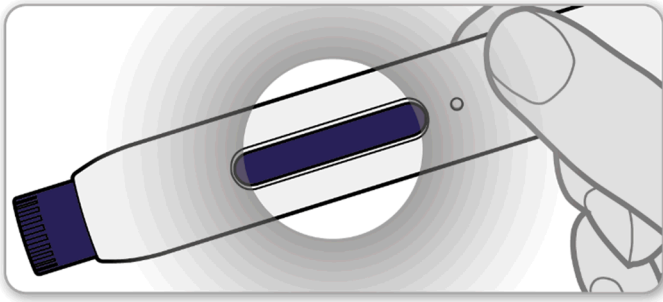
- **Trykk** den grå knappen helt ned til du hører et **“klikk”**. Klikket betyr at injeksjonen starter.
- **Fortsett å holde** pennen bestemt mot huden til du hører et **nytt “klikk”**, eller til det har gått 10 sekunder etter det første klikket (avhengig av hva som inntreffer først).
Merk: Hvis du ikke klarer å starte injeksjonen som beskrevet, skal du trykke pennen hardere mot huden og trykke på den grå knappen på nytt.

Trinn 8 Løft bort fra huden



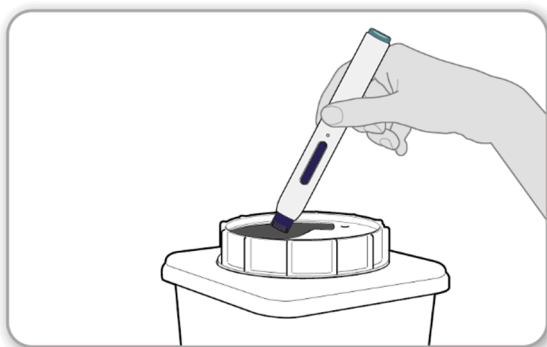
- **Fjern** pennen fra huden ved å løfte den rett opp fra injeksjonsstedet.
- Den lille kanylebeskyttelsen vil automatisk stikke litt ut for å beskytte kanylen.

Trinn 9 Sjekk inspeksjonsvindu



- **Sjekk** pennens inspeksjonsvindu. Det skal være helt lilla.
- Hvis vinduet ikke er lilla, har du kanskje ikke fått en hel dose. Rådfør deg med helsepersonell. Du skal **ikke** prøve å bruke pennen igjen. **Ikke** bruk en annen penn.
- Dersom du opplever en blødning på injeksjonsstedet, kan du presse en bomullsdott eller gasbind over injeksjonsstedet i 10 sekunder. **Ikke** gni på injeksjonsstedet.
Merk: Det kan hende at injeksjonsknappen vil være trykket inn. Dette er normalt.

Trinn 10 Kassering



- **Kast** den brukte pennen iht. instruksjoner fra helsepersonell. **Ikke** prøv å sette hetten på pennen igjen.
- **Ikke** trykk på enden av kanylebeskyttelsen. Hvis du har spørsmål, ta kontakt med helsepersonell.
–Slutt på bruksanvisningen–

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Enbrel 10 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning til barn 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 Enbrel.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut til 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 de barnet ditt 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:

Informasjonen i dette pakningsvedlegget er inndelt i følgende 7 avsnitt:

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

1. Hva Enbrel er og hva det brukes mot

Enbrel er et legemiddel som er laget fra to humane proteiner. Det blokkerer aktiviteten til et annet protein i kroppen som forårsaker betennelse. Enbrel virker ved å redusere betennelsen assosiert med sykdommen som barnet du har ansvar for, har.

Enbrel forskrives 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
 - Psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder
- For entesittrelatert artritt hos pasienter fra 12 års alder når annen vanlig brukt behandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem
- Alvorlig psoriasis hos pasienter fra 6 års alder som har hatt utilstrekkelig respons på (eller som ikke kan bruke) lysterapi eller andre systemiske behandlinger.

2. Hva du må vite før du bruker Enbrel

Bruk ikke Enbrel

- dersom barnet ditt er allergisk overfor etanercept eller noen av de andre innholdsstoffene i Enbrel (listet opp i avsnitt 6). Hvis barnet får allergiske reaksjoner som tetthet i brystet, hvesende pust, svimmelhet eller utslett, skal Enbrel ikke injiseres og lege kontaktes umiddelbart.
- dersom 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 barnet har en infeksjon av noe slag. Hvis du er usikker, vennligst kontakt legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Enbrel.

- **Allergiske reaksjoner:** Hvis barnet får allergiske reaksjoner som f.eks. tetthet i brystet, piping i brystet, svimmelhet eller utslett, skal du ikke injisere mer Enbrel og kontakte legen din umiddelbart.
- **Lateks:** Sprøyten gummiheite er laget av lateks (tørr naturgummi). Kontakt legen din før bruk av Enbrel dersom sprøyten vil bli håndtert av, eller dersom Enbrel vil bli gitt til, noen med kjent eller mulig overfølsomhet (allergi) mot lateks.
- **Infeksjoner/operasjon:** Dersom barnet utvikler en ny infeksjon eller skal gjennomgå en større operasjon, er det mulig legen din vil overvåke barnets behandling med Enbrel.
- **Infeksjoner/diabetes:** Informér legen din hvis barnet tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller lider av diabetes eller andre sykdommer som øker faren for infeksjon.
- **Infeksjoner/overvåking:** Informér legen din om nylige reiser utenfor Europa. Dersom barnet utvikler symptomer på en infeksjon, som f.eks. feber, frysninger eller hoste, skal du kontakte legen din umiddelbart. Legen din kan bestemme at barnet fortsatt skal overvåkes for forekomst av infeksjoner etter at barnet slutter å bruke Enbrel.
- **Tuberkulose:** Siden tilfeller av tuberkulose har vært rapportert hos pasienter behandlet med Enbrel, vil legen din undersøke for tegn og symptomer på tuberkulose før oppstart med Enbrel. 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 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, informér legen din umiddelbart.
- **Hepatitt B:** Si fra til legen din dersom barnet har eller har hatt hepatitt B. Legen din skal teste for tilstedeværelse av hepatitt B-infeksjon før barnet begynner behandling med Enbrel. Behandling med Enbrel 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 Enbrel.
- **Hepatitt C:** Informér legen din hvis barnet har hepatitt C. Legen din kan ønske å overvåke behandlingen med Enbrel i tilfelle infeksjonen forverres.
- **Forstyrrelse i blodbildet:** Oppsøk lege omgående dersom 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 Enbrel avbrytes.
- **Nervesystemet og øyesykdommer:** Informér legen din dersom barnet har multipel sklerose eller optikusnevritt (betennelse på nervene i øynene) eller transvers myelitt (betennelse i ryggmargen). Legen din vil avgjøre om Enbrel er riktig behandling.
- **Kongestiv hjertesvikt:** Informér legen din dersom barnet har eller har hatt kongestiv hjertesvikt da Enbrel må brukes med forsiktighet under disse forhold.
- **Kreft:** Informér legen din hvis barnet har eller har hatt lymfom (en form for blodkreft) eller noen andre kreftformer før barnet får Enbrel. 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 Enbrel kan ha økt risiko for å utvikle lymfom eller andre kreftformer.

Noen barne- og ungdomspasienter som har fått Enbrel eller andre legemidler som virker på samme måte som Enbrel, har utviklet kreft, inkludert uvanlige kreftformer, som noen ganger har ført til dødsfall.

Enkelte pasienter som har fått Enbrel har utviklet hudkreft. Informér legen din dersom barnet utvikler forandringer i selve utseende av huden eller får utvekster på huden.

- **Vannkopper:** Informér legen din dersom barnet blir utsatt for smitte av vannkopper under behandling med Enbrel. Legen din vil avgjøre om forebyggende behandling mot vannkopper bør gis.
- **Alkoholmisbruk:** Enbrel skal ikke brukes i behandlingen av hepatitt forårsaket av alkoholmisbruk. Informér legen din dersom barnet som er i din omsorg har hatt problemer med alkoholmisbruk.
- **Wegeners granulomatose:** Enbrel er ikke anbefalt for behandling av Wegeners granulomatose, en sjelden betennelsessykdom. Ta kontakt med legen din hvis barnet som er i din omsorg har Wegeners granulomatose.
- **Antidiabetiske legemidler:** Informér legen din dersom barnet har diabetes eller bruker legemidler for å behandle diabetes. Legen din vil avgjøre om barnet behøver mindre antidiabetisk medisin under behandling med Enbrel.

Barn og ungdom

Vaksiner: Om mulig skal barn ha fått alle sine vaksiner før Enbrel tas i bruk. Noen vaksiner, slik som oral poliovaksine, skal ikke gis når en bruker Enbrel. Vennligst forhør deg med barnets lege før barnet gis noen vaksiner.

Enbrel skal vanligvis ikke brukes hos barn med polyartritt eller utvidet oligoartritt som er yngre enn 2 år, eller hos barn med entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt som er yngre enn 12 år, eller hos barn med psoriasis som er yngre enn 6 år.

Andre legemidler og Enbrel

Snakk med lege eller apotek dersom barnet bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (inkludert anakinra, abatacept eller sulfasalazin), dette gjelder også reseptfrie legemidler. Barnet bør ikke bruke Enbrel med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

Graviditet og amming

Enbrel skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du brukte Enbrel 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 Enbrel under graviditeten sammenlignet med mødre som ikke hadde fått Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel-behandling. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Enbrel under graviditet og amming før spedbarnet får noen vaksine.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at bruk av Enbrel påvirker evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Enbrel

Bruk hos barn og ungdom

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

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

Den passende dosen og doseringshyppighet for barn eller ungdom vil variere avhengig av kroppsvekt og sykdom. Legen vil sørge for å gi deg detaljerte instruksjoner for tilberedning og tilmåling av passende dose for barnet.

Styrken 10 mg er for barn som har fått forskrevet 10 mg eller mindre. Hvert hetteglass Enbrel 10 mg skal brukes ved bare ett tilfelle for én pasient, og rester i hetteglasset skal kasseres.

Ved polyartritt eller utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder, eller entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder, er vanlig dose 0,4 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 25 mg per dose) gitt to ganger per uke, eller 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose) gitt én gang per uke.

Ved psoriasis hos pasienter fra alderen 6 år er vanlig dose 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose), og bør gis én gang per uke. Dersom Enbrel ikke har effekt på barnets tilstand etter 12 uker kan legen bestemme at du skal stoppe bruken av dette legemidlet.

Metode og injeksjonsmåte

Enbrel gis som en injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

Enbrel kan tas med eller uten mat eller drikke.

Pulveret må oppløses før bruk. **Detaljerte instruksjoner for tilberedning og injisering av Enbrel er gitt i pkt. 7, "Bruksanvisning".** Ikke bland oppløsningen med Enbrel sammen med noe annet legemiddel.

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

Dersom du tar for mye av Enbrel

Hvis du har brukt mer Enbrel 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 eller hetteglasset til medisinen, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Enbrel

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, skal du ikke gi barnet dobbel dose (to doser på samme dag) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Enbrel

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 gi barnet mer Enbrel dersom noe av det følgende skjer med barnet. Informér legen din umiddelbart eller dra 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. Dersom barnet har noen av symptomene nevnt over, så kan han/hun ha fått en allergisk reaksjon mot Enbrel, du må da oppsøke lege umiddelbart.

Alvorlige bivirkninger

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

- Tegn på **alvorlige infeksjoner**, slik som høy feber, som kan være ledsaget av hoste, kortpustethet, frysninger, svakhet eller et varmt, rødt, smertefullt, sår område på barnets hud 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 metthet i hals eller buk, nattlig kortpustethet eller hoste eller blålig farge på barnets negler eller rundt leppene til barnet
- **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
- 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). Informér legen din umiddelbart eller ta barnet med til legevakten på ditt lokale sykehus hvis noen av disse tegnene oppstår.

Enbrels 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, 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 leverenzymer (hos pasienter som samtidig får metotreksatbehandling er hyppigheten av økte nivåer av leverenzymer 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 lupus-lignende syndrom (symptomer kan være vedvarende utslett, feber, leddsmerte og tretthet), hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og hudavskalling, lichenoid reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller trådlignende, gråhvite linjer på slimhinner), 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).
- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer):
Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen.
- **Bivirkninger som kan berøre et ukjent antall personer** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):
Merkel-celle-karsinom (en form for hudkreft), Kaposi sarkom (en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpesvirus 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), skade på de små filterne i nyrene, som fører til nedsatt nyrefunksjon (glomerulonefritt), forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett).

Bivirkninger som kan forekomme 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 Enbrel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

Før tilberedning av Enbrel-oppløsningen kan Enbrel oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker, og deretter skal det ikke avkjøles igjen. Enbrel skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av fire ukers oppbevaring utenfor kjøleskap. Det anbefales at du noterer datoen da Enbrel ble tatt ut av kjøleskapet, samt den datoen når Enbrel skal kasseres (ikke mer enn 4 uker fra datoen Enbrel ble tatt ut av kjøleskapet). Denne nye utløpsdatoen skal ikke overskride utløpsdatoen som er trykket på ytterkartongen.

Det anbefales at Enbrel oppløsning brukes umiddelbart etter tilberedning. Oppløsningen kan imidlertid brukes i opptil 6 timer når den oppbevares ved maksimalt 25 °C.

Ikke bruk dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er uklar eller inneholder partikler. Oppløsningen skal være klar, fargeløs til svakt gul eller svakt brun, uten klumper, flak eller partikler.

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 Enbrel

Virkestoffet i Enbrel er etanercept. Hvert hetteglass med Enbrel 10 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning til barn, inneholder 10 mg etanercept. Etter utblanding inneholder oppløsningen 10 mg/ml etanercept.

Andre innholdsstoffer er:

Pulver: Mannitol (E421), sakkarose og trometamol.

Oppløsningsvæske: Vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Enbrel ser ut og innholdet i pakningen

Enbrel 10 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning til barn, er et hvitt pulver med oppløsningsvæske til injeksjon (pulver til injeksjon). Hver pakning inneholder 4 hetteglass, 4 ferdigfylte sprøyter med vann til injeksjonsvæsker, 4 kanyler, 4 hetteglassadaptore og 8 spritservietter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Dette punktet er delt inn i følgende underpunkter:

- a. Innledning
- b. Forberedelse før injeksjonen
- c. Forberedelse av Enbrel-dosen som skal injiseres
- d. Tilsetning av oppløsningsvæske
- e. Opptrekking av Enbrel-oppløsningen fra hetteglasset
- f. Plassering av kanylen på sprøyten
- g. Valg av injeksjonssted
- h. Forberedelse av injeksjonsstedet og injeksjon av Enbrel-oppløsningen
- i. Kassering av utstyr

a. Innledning

Følgende instruksjoner forklarer hvordan Enbrel tilberedes for injeksjon og hvordan Enbrel injiseres. Vennligst les denne bruksanvisningen nøye og følg den trinn for trinn. Barnets lege eller hans/hennes assistent vil instruere deg i egnet injeksjonsteknikk og hvilken mengde som skal gis til barnet. Ikke forsøk å gi barnet en injeksjon før du er sikker på å ha forstått hvordan du tilbereder injeksjonsoppløsningen og hvordan du gir en injeksjon.

Denne injeksjonen må ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte eller hetteglass. Se pkt. 5 for instruksjoner om hvordan Enbrel skal oppbevares.

b. Forberedelse før injeksjonen

- Vask hendene grundig.
- Finn en ren og godt belyst arbeidsflate.
- Doseringsbrettet skal inneholde artiklene vist nedenfor (hvis ikke, skal doseringsbrettet ikke benyttes og kontakt apoteket ditt). Bruk kun disse artiklene. **IKKE BRUK** annen sprøyte.

1 Enbrel-hetteglass

1 ferdigfylt sprøyte inneholdende klar, fargeløs oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker)

1 kanyle

1 hetteglassadapter

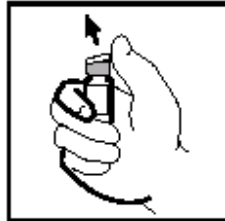
2 spritservietter

- Undersøk utløpsdato på både hetteglassetiketten og sprøyteetiketten. De bør ikke brukes etter den måned og år som er spesifisert.

c. Forberedelse av Enbrel-dosen som skal injiseres

- Fjern innholdet i brettet.
- Fjern plastkapselen fra Enbrel-hetteglasset (se figur 1). **IKKE** fjern den grå proppen eller aluminiumsringen rundt toppen av hetteglasset.

Figur 1

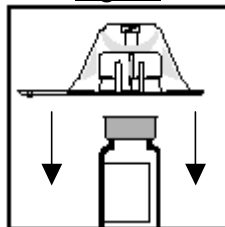


- Bruk en ny spritserviett og rengjør den grå proppen på Enbrel-hetteglasset. Etter rengjøring skal ikke proppen berøres med hendene eller komme nær andre overflater.
- Plassér hetteglasset stående på et rent, flatt underlag.
- Fjern papiret fra baksiden av pakningen av hetteglassadapteren.
- Plassér hetteglassadapteren på toppen av Enbrel-hetteglasset mens den fremdeles er innpakket i plastikk slik at hetteglassadapteren er plassert i midten innenfor den opphevede sirkelen på toppen av hetteglassproppen (se figur 2).
- Hold hetteglasset stødig på det flate underlaget med en hånd. Bruk den andre hånden til å presse pakningen med adapteren **BESTEMT NED** til du kjenner at adapternålen har stukket hull i hetteglassproppen og du **HØRER OG KJENNER AT ADAPTERKANTEN ER FESTET** (se figur 3). **IKKE** trykk adapteren ned i vinkel (se figur 4). Det er viktig at hetteglassadapternålen stikkes fullstendig gjennom hetteglassproppen.

Figur 2

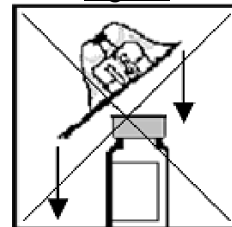


Figur 3



RIKTIG

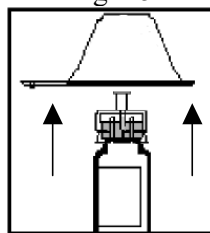
Figur 4



GALT

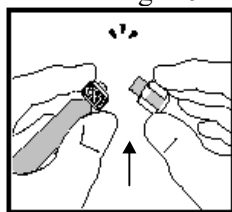
- Fjern plastemballasjen fra hetteglassadapteren mens du fremdeles holder hetteglasset med den ene hånden (se figur 5).

Figur 5



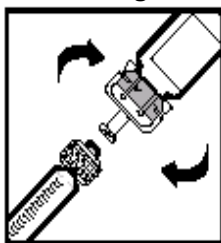
- Fjern gummibeskyttelsen fra sprøytetuppen ved å brekke av den hvite hetten langs perforeringen. Dette gjøres ved å holde på kanten av den hvite hetten mens man tar tak i tuppen av den hvite hetten med den andre hånden og bøyer den opp og ned inntil den knekker (se figur 6). **IKKE fjern den hvite ringen som er igjen på sprøyten.**

Figur 6



- Ikke bruk sprøyten dersom perforeringen mellom tuppen og kanten allerede er brutt. Begynn på nytt med et annet doseringsbrett.
- Mens du holder glassrøret av sprøyten (ikke den hvite ringen) med en hånd og hetteglassadapteren (ikke hetteglasset) med den andre, fest sprøyten til hetteglassadapteren ved å føre tuppen inn i åpningen og vri med klokken til den sitter fast (se figur 7).

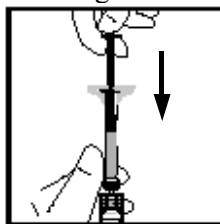
Figur 7



d. Tilsetning av oppløsningsvæske

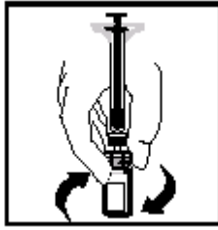
- Mens du holder hetteglasset stående på det flate underlaget, presses stampelet SVÆRT SAKTE inn inntil all oppløsningsvæsken er i hetteglasset. Dette vil hjelpe til med å redusere skumdannelse (mange bobler) (se figur 8).
- Når oppløsningsvæsken er tilsatt Enbrel, kan det skje at stampelet sklir opp av seg selv. Dette behøver du ikke bry deg om – det skyldes lufttrykket i hetteglasset.

Figur 8



- Mens sprøyten fremdeles sitter fast, beveges hetteglasset forsiktig i sirkler noen ganger for å løse opp pulveret (se figur 9). **IKKE** rist hetteglasset. Vent til alt pulveret er oppløst (vanligvis mindre enn 10 minutter). Oppløsningen skal være klar og fargeløs til svakt gul eller svakt brun, uten klumper, flak eller partikler. Noe hvitt skum kan bli igjen i hetteglasset – dette er normalt. **IKKE** bruk Enbrel dersom pulveret i hetteglasset ikke er oppløst innen 10 minutter. Start igjen med et annet doseringsbrett.

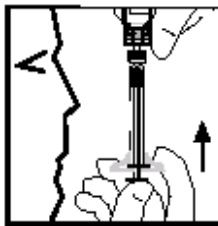
Figur 9



e. Opptrekking av Enbrel-oppløsningen fra hetteglasset

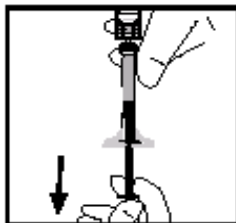
- Legen eller hans/hennes assistent skal ha fortalt deg hvor stor mengde oppløsning som skal trekkes opp fra hetteglasset. Kontakt legen dersom du ikke har fått vite dette.
- Med kanylen fremdeles hengende fast i hetteglasset og hetteglassadapteren, hold hetteglasset opp-ned i øyehøyde. Dytt stempelet helt inn i sprøyten (se figur 10).

Figur 10



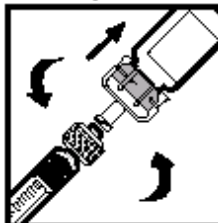
- Dra så stempelet forsiktig tilbake for å suge opp væsken i sprøyten (se figur 11). Trekk opp kun den mengde væske som legen har bestemt. Etter at du har trukket opp Enbrel fra hetteglasset, kan det være at du har fått litt luft i sprøyten. Ikke bekymre deg for dette da du vil fjerne eventuelle luftbobler i et senere trinn.

Figur 11



- Mens hetteglasset holdes opp-ned, skru sprøyten løs fra hetteglassadapteren ved å vri mot klokken (se figur 12).

Figur 12

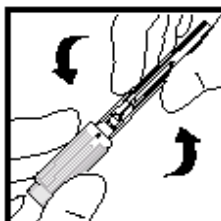


- Plassér den fylte sprøyten på den flate, rene overflaten. Pass på at tuppen ikke berører noe. Vær forsiktig slik at du ikke dytter inn stempelet.

f. Plassering av kanylen på sprøyten

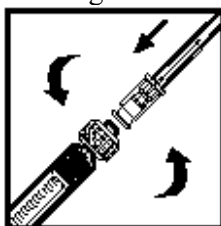
- Kanylen leveres innpakket i plastikk slik at den holder seg steril.
- Hold den korte, brede enden i en hånd og plassér den andre hånden på den lengre delen av emballasjen for å åpne plastemballasjen.
- For å bryte forseglingen, bøyes den lengre enden opp og ned inntil den knekker (se figur 13).

Figur 13



- Når forseglingen er brutt, fjernes den korte, brede enden av plastemballasjen.
- Kanylen forblir i den lange delen av emballasjen.
- Mens du holder kanylen og emballasjen med en hånd, festes sprøytetuppen til kanyleåpningen med den andre hånden.
- Fest sprøyten til kanylen ved å skru med klokken til den sitter fast (se figur 14).

Figur 14



- Fjern kanylehetten ved å trekke den bestemt rett av sprøyten. Du må ikke berøre kanylen eller la den berøre noen andre overflater (se figur 15). Pass på at hetten ikke bøyes eller vris ved fjerning for å unngå skade på kanylen.

Figur 15



- Mens du holder sprøyten oppreist, fjernes eventuelle luftbobler ved forsiktig å presse inn stempelet inntil all luft er fjernet (se figur 16).

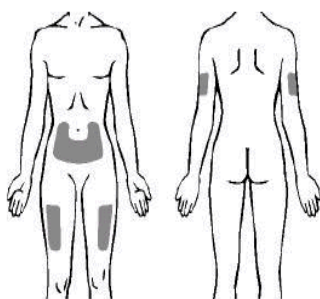
Figur 16



g. Valg av injeksjonssted

- De tre anbefalte injeksjonsstedene for Enbrel omfatter: (1) midt på låret foran, (2) buken, med unntak av et fem centimeters område rundt navlen og (3) ytre del av overarmene (se figur 17). Hvis du injiserer selv, bør du ikke bruke overarmenes ytre område.

Figur 17.

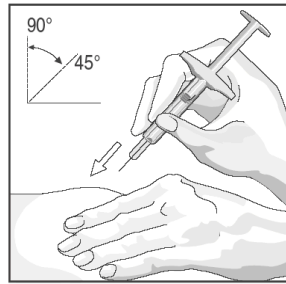


- Bytt sted mellom hver nye injeksjon. Sørg for at den nye injeksjonen gis minst 3 cm fra gammelt sted. **IKKE** injiser i områder hvor huden er øm, blåmerket, rød eller hard. Unngå områder med arr eller strekkmerker. (Det kan være en hjelp å notere tidligere injeksjonssteder.)
- Hvis barnet har psoriasis, bør du prøve å unngå å injisere direkte i et opphevet, tykt, rødt eller flassende hudområde ("psoriasis hudlesjoner").

h. Forberedelse av injeksjonsstedet og injeksjon av Enbrel-oppløsningen

- Tørk av hudområdet der Enbrel skal injiseres, med en ny spritserviett ved å bruke en sirkulerende bevegelse. **IKKE TA** på dette området igjen før injeksjonen er gitt.
- Når det rengjorte hudområdet har tørket, klem og hold det fast med en hånd. Med den andre hånden holdes sprøyten som en blyant.
- Med en rask, kort bevegelse, stikkes kanylen helt inn i huden med en vinkel mellom 45° og 90° (se figur 18). Med øvelse vil du finne den vinkelen som er mest komfortabel for barnet. Vær forsiktig slik at du ikke trykker kanylen for sakte inn i huden, eller med stor kraft.

Figur 18



- Når kanylen er fullstendig innstukket i huden skal du slippe huden som du holder i. Hold sprøyten med den ledige hånden for å stabilisere den. Press deretter stempelet for å injisere alt legemidlet med en **langsom**, jevn hastighet (se figur 19).

Figur 19



- Når sprøyten er tom, fjernes kanylen fra huden i samme vinkel som ved innsetting.
- Press en bomullsdott på injeksjonsstedet i 10 sekunder. Svak blødning kan oppstå. **IKKE** massér injeksjonsstedet. Plaster er valgfritt.

i. Kassering av utstyr

- Sprøyte og kanyle skal **ALDRI** brukes om igjen. Kast brukte sprøyter og kanyler etter retningslinjer fra lege, sykepleier eller apotek.

Hvis du har spørsmål, ta kontakt med lege, sykepleier eller apotek som har kunnskap om Enbrel.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser 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 Enbrel.
- 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 barnet ditt har.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

Informasjonen i dette pakningsvedlegget er inndelt i følgende 6 avsnitt:

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

1. Hva Enbrel er og hva det brukes mot

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

Enbrel kan brukes hos voksne (over 18 år) ved moderat eller alvorlig **revmatoid artritt**, **psoriasisartritt**, alvorlig **aksial spondylartritt** inkludert **Bekhterevs sykdom** (ankyloserende spondylitt), og moderat til alvorlig **psoriasis** – i hvert tilfelle vanligvis når andre vanlig brukte behandlinger ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for deg.

For revmatoid artritt brukes Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel kan 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 Enbrel bremse den strukturelle leddskaden som sykdommen har forårsaket.

Enbrel 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
- Psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder
- For entesittrelatert artritt hos pasienter fra 12 års alder når annen vanlig brukt behandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem
- Alvorlig psoriasis hos pasienter fra 6 års alder som har hatt utilstrekkelig respons på (eller som ikke kan bruke) lysterapi eller andre systemiske behandlinger.

2. Hva du må vite før du bruker Enbrel

Bruk ikke Enbrel

- dersom du eller barnet ditt er allergisk overfor etanercept eller noen av de andre innholdsstoffene i Enbrel (listet opp i avsnitt 6). Hvis du eller barnet ditt får allergiske reaksjoner som f.eks. tetthet i brystet, piping i brystet, svimmelhet eller utslett, skal du ikke injisere mer Enbrel og kontakte legen din 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 Enbrel.

- **Allergiske reaksjoner:** Hvis du eller barnet ditt får allergiske reaksjoner som f.eks. tetthet i brystet, piping i brystet, svimmelhet eller utslett, skal du ikke injisere mer Enbrel 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 Enbrel.
- **Infeksjoner/diabetes:** Informér 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:** Informér legen din om nylige reiser utenfor Europa. Dersom du eller barnet ditt 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 Enbrel.
- **Tuberkulose:** Siden tilfeller av tuberkulose har vært rapportert hos pasienter behandlet med Enbrel, vil legen din undersøke for tegn og symptomer på tuberkulose før oppstart med Enbrel. 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, informér 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 Enbrel. Behandling med Enbrel 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 Enbrel.
- **Hepatitt C:** Informér legen din hvis du eller barnet har hepatitt C. Legen din kan ønske å overvåke behandlingen med Enbrel 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 Enbrel avbrytes.

- **Nervesystemet og øyesykdommer:** Informér legen din dersom du eller barnet har multippel sklerose eller optikusnevritt (betennelse på nervene i øynene) eller transvers myelitt (betennelse i ryggmargen). Legen din vil avgjøre om Enbrel er riktig behandling.
- **Kongestiv hjertesvikt:** Informér legen din dersom du eller barnet har eller har hatt kongestiv hjertesvikt da Enbrel må brukes med forsiktighet under disse forhold.
- **Kreft:** Informér legen din hvis du har eller har hatt lymfom (en form for blodkreft) eller noen andre kreftformer før du får Enbrel.
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 Enbrel kan ha økt risiko for å utvikle lymfom eller andre kreftformer.
Noen barne- og ungdomspasienter som har fått Enbrel eller andre legemidler som virker på samme måte som Enbrel, har utviklet kreft, inkludert uvanlige kreftformer, som noen ganger har ført til dødsfall.
Enkelte pasienter som har fått Enbrel har utviklet hudkreft. Informér legen din dersom du eller barnet utvikler forandringer i selve utseende av huden eller får utvekster på huden.
- **Vannkopper:** Informér legen din dersom du eller barnet blir utsatt for smitte av vannkopper under behandling med Enbrel. Legen din vil avgjøre om forebyggende behandling mot vannkopper bør gis.
- **Lateks:** Kanyleheten er laget av lateks (tørr naturgummi). Kontakt legen din før bruk av Enbrel dersom kanyleheten vil bli håndtert av, eller dersom Enbrel vil bli gitt til, noen med kjent eller mulig overfølsomhet (allergi) mot lateks.
- **Alkoholmisbruk:** Enbrel skal ikke brukes i behandlingen av hepatitt forårsaket av alkoholmisbruk. Informér legen din dersom du eller barn som er i din omsorg har hatt problemer med alkoholmisbruk.
- **Wegeners granulomatose:** Enbrel er ikke anbefalt for behandling av Wegeners granulomatose, en sjelden betennelsessykdom. Ta kontakt med legen din hvis du eller barnet ditt har Wegeners granulomatose.
- **Antidiabetiske legemidler:** Informér legen din dersom du eller barnet ditt har diabetes eller bruker legemidler for å behandle diabetes. Legen din vil avgjøre om du eller barnet behøver mindre antidiabetisk medisin under behandling med Enbrel.

Barn og ungdom

Vaksiner: Om mulig skal barn ha fått alle sine vaksiner før Enbrel tas i bruk. Noen vaksiner, slik som oral poliovaksine, skal ikke gis når en bruker Enbrel. Vennligst forhør deg med barnets lege før barnet gis noen vaksiner.

Enbrel skal vanligvis ikke brukes hos barn med polyartritt eller utvidet oligoartritt som er yngre enn 2 år, eller hos barn med entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt som er yngre enn 12 år, eller hos barn med psoriasis som er yngre enn 6 år.

Andre legemidler og Enbrel

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (inkludert anakinra, abatacept eller sulfasalazin), dette gjelder også reseptfrie legemidler. Du eller barnet bør ikke bruke Enbrel med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

Graviditet og amming

Enbrel skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du brukte Enbrel 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 Enbrel under graviditeten sammenlignet med mødre som ikke hadde fått Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel-behandling. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Enbrel under graviditet og amming før spedbarnet får noen vaksiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at bruk av Enbrel påvirker evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Enbrel inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Enbrel

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

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

Kassett til dosedispensering finnes i dosestyrker på 25 mg og 50 mg.

Dosering for 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 Enbrel.

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 Enbrel og hvorvidt gjentatt behandling er nødvendig. Dersom Enbrel ikke bedrer tilstanden din innen 12 uker, kan det være at legen ber deg slutte å ta legemidlet.

Bruk hos barn og ungdom

Den passende 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 Enbrel (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

Ved polyartritt eller utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder, eller entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder, er vanlig dose 0,4 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 25 mg per dose), gitt to ganger per uke, eller 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose) gitt én gang per uke.

Ved psoriasis hos barn fra 6 år og oppover, er vanlig dose 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose), og bør gis én gang per uke. Dersom Enbrel 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.

Metode og injeksjonsmåte

Enbrel gis som en injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

Enbrel kan tas med eller uten mat eller drikke.

Detaljerte instruksjoner for tilberedning og injisering av Enbrel er gitt i ”Bruksanvisning”. Ikke bland Enbrel-oppløsningen sammen med noe annet legemiddel.

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

Dersom du tar for mye av Enbrel

Hvis du har brukt mer Enbrel 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 Enbrel

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, skal du ikke ta dobbel dose (to doser på samme dag) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Enbrel

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 Enbrel 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 Enbrel, 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**, slik som høy feber, som kan være ledsaget av hoste, kortpustethet, frysninger, svakhet eller et varmt, rødt, smertefullt, sår 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 metthet 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
- Tegn på **betennelse (inflamasjon) 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). Informér legen din umiddelbart eller reis til legevakten på ditt lokale sykehus hvis noen av disse tegnene oppstår.

Enbrels 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, 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 1 000 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 lupus-lignende syndrom (symptomer kan være vedvarende utslett, feber, leddsmerte og tretthet), hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og hudavskalling, lichenoid reaksjoner (kløende, rødliga hudutslett og/eller trådliknende, gråhvite linjer på slimhinner), leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunsystem (autoimmun hepatitt; hos pasienter som også får metotreksatbehandling er frekvensen mindre vanlig), immun sykdom 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).

- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer): Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen.
- **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 herpesvirus 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), skade på de små filterne i nyrene, som fører til nedsatt nyrefunksjon (glomerulonefritt), forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett).

Bivirkninger som kan forekomme 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 Enbrel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

Oppbevar kassetten til dosedispenseren i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter at en kassetten til dosedispenseren er tatt ut fra kjøleskapet, skal du vente i ca. 15 til 30 minutter for at Enbrel-oppløsningen i kassetten til dosedispenseren skal nå romtemperatur. Ikke varm opp Enbrel på annen måte. Deretter anbefales umiddelbar bruk.

Kassetter til dosedispenseren kan oppbevares ved romtemperaturer (opptil 25 °C) i en enkeltperiode på opptil 4 uker, og deretter skal de ikke avkjøles igjen. Enbrel skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av 4 ukers oppbevaring utenfor kjøleskap. Det anbefales at du noterer datoen Enbrel kassett til dosedispenser ble tatt ut av kjøleskapet og datoen når Enbrel skal kasseres (ikke mer enn 4 uker fra datoen Enbrel ble tatt ut av kjøleskapet).

Inspiser oppløsningen i kassetten til dosedispenseren ved å se gjennom inspeksjonsvinduet.

Oppløsningen skal være klar eller lett blakket, fargeløs til svakt gul eller svakt brun, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt utseende for Enbrel. Ikke bruk oppløsningen hvis den 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 Enbrel

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser

Virkestoffet i Enbrel er etanercept. Hver kassett til dosedispenser inneholder 0,5 ml oppløsning som gir 25 mg etanercept.

Andre innholdsstoffer er sakkarose, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumhydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Enbrel ser ut og innholdet i pakken

Enbrel leveres som en injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser som er klar til bruk. Kassetten til dosedispenseren skal brukes med SMARTCLIC-enheten. Enheten leveres separat. Oppløsningen er klar til fargeløs til svakt gul eller svakt brun.

Enbrel 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser

Eskene inneholder 4, 8 eller 24 kassetter til dosedispenser med 8, 16 eller 48 spritservietter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica*
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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>

Bruksanvisning

Enbrel

(etanercept)

25 mg / 0,5 ml

Kun til subkutan injeksjon

Viktig informasjon

- Ta vare på denne bruksanvisningen. Den viser hvordan du skal forberede og sette en injeksjon, trinn for trinn.
- Enbrel skal kun brukes etter at denne bruksanvisningen er lest og forstått.
- Enbrel skal kun brukes etter at du har fått opplæring fra helsepersonell.
- Kassetten til dosedispenseren inneholder en enkeltdose med Enbrel og skal kun brukes med SMARTCLIC-enheten.
- Kassetten til dosedispenseren og SMARTCLIC-enheten vil bli referert til som “kassett” og “enhet” i denne bruksanvisningen.
- Hvis dette er første gang du bruker enheten, må du følge instruksjonene for oppsett angitt i den separate brukerhåndboken. Du vil ikke kunne bruke enheten før oppsettet er fullført.
- **Ikke** prøv å bruke kassetten med andre enheter.
- **Ikke** del kassetten eller enheten med andre.
- **Ikke** rist kassetten eller enheten som inneholder en kassett.
- **Ikke** bruk kassetten på nytt hvis kanylenheten er tatt av.
- Unngå å søle væske på kassetten eller enheten. Kassetten eller enheten må ikke skylles eller legges i vann.
- Se i enhetens brukerhåndbok for å få informasjon om tilgang til menyer, bruk av opplæringskassett, avansert bruk og feilsøking av feilmeldinger.

Oppbevaring

- Kassetter skal oppbevares i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C. Kassetten skal **ikke** fryses. Kassetten skal **ikke** oppbevares i enheten.
- Kassetten skal oppbevares i originalpakningen frem til bruk for å beskytte mot direkte sollys.
- Kassetten kan oppbevares ved romtemperatur i opptil 25 °C i opptil 4 uker. De skal **ikke** settes tilbake i kjøleskapet etter at de har nådd romtemperatur.
- Kassetten og enheten skal oppbevares utilgjengelig for barn og ungdom.
- Se i enhetens brukerhåndbok om informasjon om oppbevaring og rengjøring.

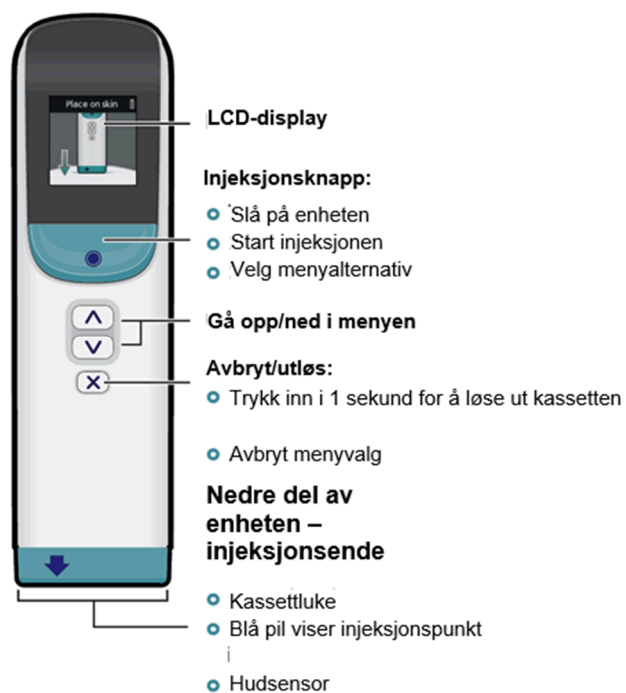
Nødvendig utstyr

- **Legg** følgende utstyr på et rent og jevnt underlag:
 - o Enbrel-eske med kassetter
 - o SMARTCLIC-enheten
 - o spritservietter
 - o rene bomullsdotter eller gasbind (følger ikke med)
 - o egnet kanylebeholder (følger ikke med)
- Skal **ikke** brukes hvis esken har falt ned eller er skadet.
Merk: Spør helsepersonell hvis du ikke har alt du trenger.

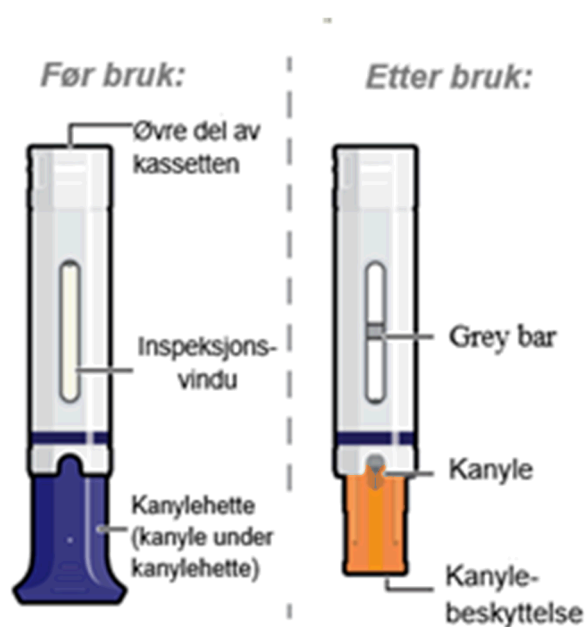
Enheten:

Se brukerhåndboken for mer informasjon.

Øvre del av enheten



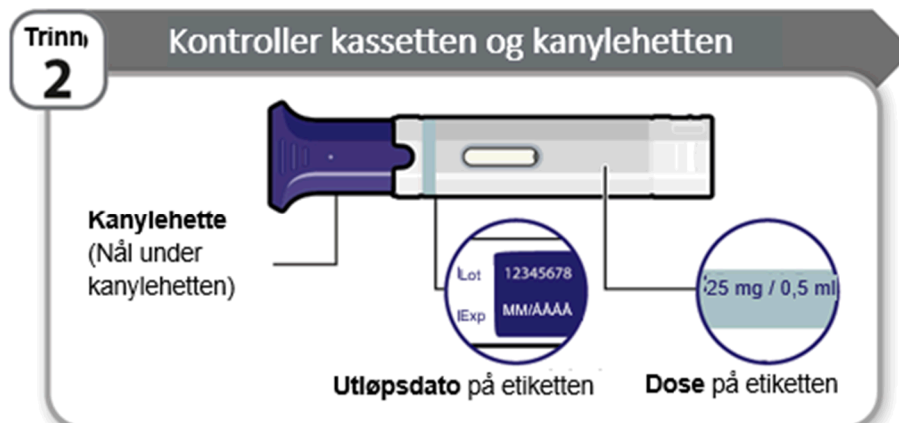
Kassetten:



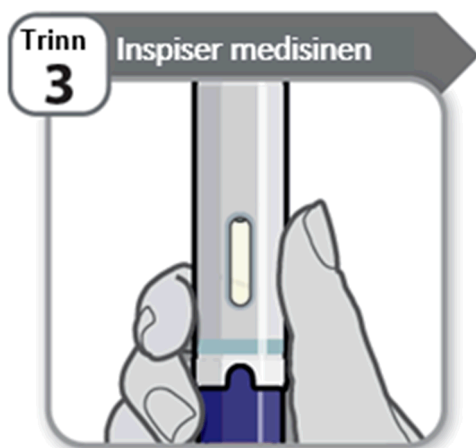
Forberedelsestrinn



- **Ta ut** 1 kassett fra brettet i esken.
- **Sett** esken og brettet med eventuelle ubrukte kassetter tilbake i kjøleskapet.
- **Vask** hendene, og tørk dem.
- For at injeksjonen skal bli mer behagelig, bør kassetten ligge i romtemperatur i omtrent **15 til 30 minutter** unna direkte sollys.
Ikke bruk andre metoder for å varme opp kassetten.

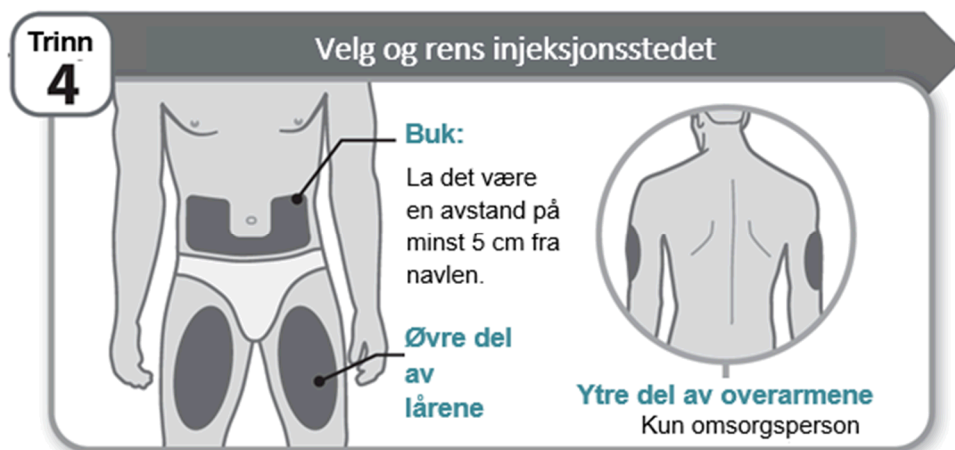


- **Sjekk** utløpsdatoen og medisindosen angitt på etiketten. Skal **ikke** brukes hvis utløpsdatoen er overskredet eller hvis medisindosen ikke stemmer med den du er foreskrevet.
- **Sjekk** kassetten. Den skal **ikke** brukes hvis:
 - o den har falt i bakken, selv om den ikke ser skadet ut
 - o den er skadet
 - o kanylehetten er løs
 - o den er frosset eller er blitt utsatt for varme
 - o den har vært i romtemperatur i mer enn 4 uker
 - o den er satt tilbake i kjøleskapet etter å ha nådd romtemperatur
- **Ikke** fjern kanylehetten før du har fått instruksjoner om å gjøre det.



- **Inspiser** medisinen gjennom inspeksjonsvinduet. Den skal være klar til lett blakket, fargeløs til svakt gul eller svakt brun og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt.
- **Ikke** bruk medisinen hvis den er misfarget, uklar, eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede.
- Kassetten skal **ikke** ristes.

Merk: Kontakt helsepersonell hvis du har spørsmål om medisinen din.

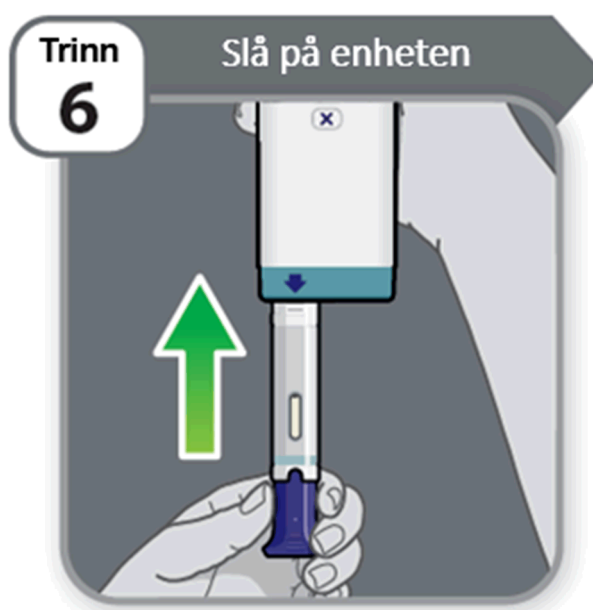


- **Velg alltid** et sted på buken, øvre del av lårene eller ytre del av overarmene (kun omsorgsperson).
 - **Velg** et injeksjonssted som ligger minst 3 cm unna stedet du injiserte sist, og minst 5 cm fra navlen.
 - **Ikke** injiser i benete områder eller områder hvor huden er sår, blåmerket, rød, øm eller hard. Unngå å injisere i områder med arr eller strekkmerker.
 - **Ikke** sett injeksjonen gjennom klærne.
- Merk:** Hvis du har psoriasis, må du **ikke** injisere direkte i et opphevet, tykt, rødt eller flassende hudområde eller i hudlesjoner.
- **Rengjør** injeksjonsstedet med spritservietten som følger med, og **la det tørke**.

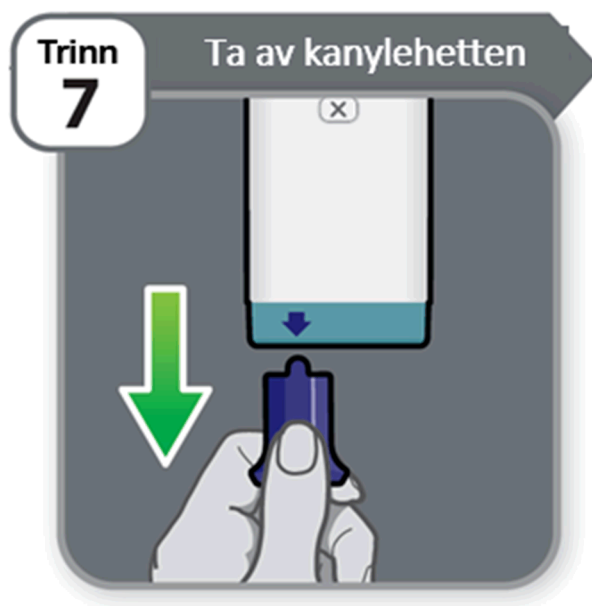


- **Rengjør** injeksjonsenden på enheten med spritservietten som leveres separat.
- **La** injeksjonsenden få tørke før injeksjonen settes.

Injeksjonstrinn



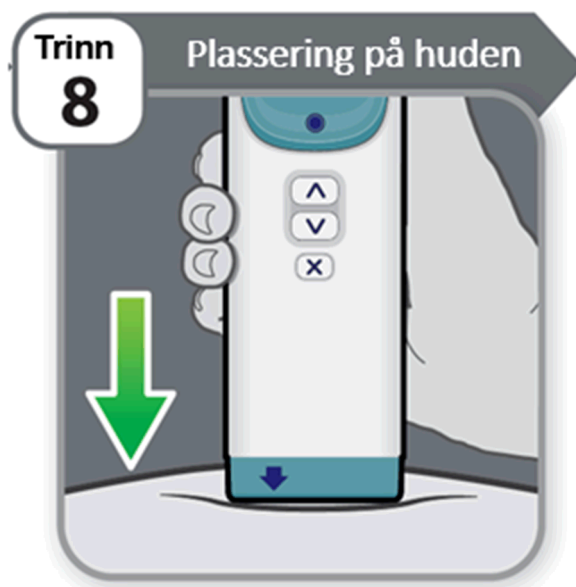
- **Skyv** kassetten bestemt **opp** gjennom kassettluken uten å vri på den, helt til den ikke kommer lenger. Enheten slås på når kassetten er satt inn riktig.
- **Sjekk** at det står 25 mg på displayet, og at utløpsdatoen ikke er overskredet.
Merk: Enheten slår seg av etter 90 sekunders inaktivitet. Trykk på og hold inne injeksjonsknappen for å slå enheten på igjen.



- **Ta av** kanylehetten ved å trekke den bestemt nedover.
- **Kast** kanylehetten i en egnet kanylebeholder.
- **Sett injeksjonen** så snart som mulig etter at kanylehetten er tatt av.
- **Ikke** sett på kanylehetten etterpå.

Forsiktig: Ikke stikk fingrene inn i enheten når kanylehetten er tatt av. Dette er for å unngå nålestikkskader.

Merk: Trykk inn avbryt/utløs-knappen  i 1 sekund for å avbryte injeksjonen og løse ut kassetten.

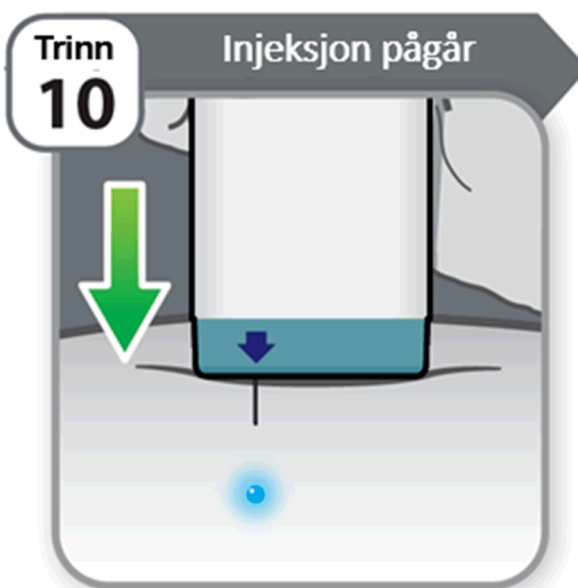


- **Plasser** enheten slik at den **blå pilen** peker 90 grader mot injeksjonsstedet.
- **Pass på** at du kan se displayet på enheten.
- **Ikke** klem huden rundt injeksjonsstedet.

Forsiktig: Hvis enheten faller ned med en innsatt kassett, skal kassetten løses ut og kastes. Se feilsøkingssiden i enhetens brukerhåndbok.



- **Trykk på og hold inne** injeksjonsknappen for å starte injeksjonen når dette angis på displayet.
Merk: Du kan slippe injeksjonsknappen når injeksjonen har startet.



- **Hold** enheten mot huden, og vent mens medisinen injiseres.
- **Se** på enhetens display.
- Enheten må **ikke** flyttes, skråstilles eller fjernes fra huden før dette angis på displayet.
Merk: Hvis du fjerner enheten før dette angis, skal du **ikke** sette den tilbake på injeksjonsstedet eller injisere en ny dose. Rådfør deg med helsepersonell.



- **Løft bort** enheten fra huden. Displayet på enheten angir at injeksjonen er fullført.
- **Vent.** Kassetten blir delvis utløst fra bunnen av enheten. Dette kan ta opptil 10 sekunder. Bunnen av enheten må **ikke** tildekkes i dette tidsrommet. **Ikke** stikk fingrene inn i enheten, da kanylen vil være ubeskyttet i dette tidsrommet.
- Hvis det er blod på injeksjonsstedet, kan du presse en bomullsdott eller gasbind mot injeksjonsstedet til blødningen stopper. **Ikke** gni.



- **Trekk** kassetten rett ut etter at den er delvis utløst fra enheten.
- **Kontroller** at kassetten er tom for medisin. Dette er angitt med et grått felt i inspeksjonsvinduet. Hvis ikke er det ikke sikkert at du har fått hele dosen. Rådfør deg med helsepersonell.
- **Ikke** bruk kassetten flere ganger, og ikke sett den inn igjen i enheten.
- **Kast** den brukte kassetten umiddelbart i en egnet kanylebeholder iht. instruksjoner fra helsepersonell eller apotek og i samsvar med lokalt regelverk for helse og sikkerhet.

– Bruksanvisningen slutter her –

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kassett til dosedispenser 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 Enbrel.
- 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 barnet ditt har.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

Informasjonen i dette pakningsvedlegget er inndelt i følgende 6 avsnitt:

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

1. Hva Enbrel er og hva det brukes mot

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

Enbrel kan brukes hos voksne (over 18 år) ved moderat eller alvorlig **revmatoid artritt**, **psoriasisartritt**, alvorlig **aksial spondylartritt** inkludert **Bekhterevs sykdom** (ankyloserende spondylitt), og moderat til alvorlig **psoriasis** – i hvert tilfelle vanligvis når andre vanlig brukte behandlinger ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for deg.

For revmatoid artritt brukes Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel kan 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 Enbrel bremse den strukturelle leddskaden som sykdommen har forårsaket.

Enbrel 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

- Psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder
- For entesittrelatert artritt hos pasienter fra 12 års alder når annen vanlig brukt behandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem
- Alvorlig psoriasis hos pasienter fra 6 års alder som har hatt utilstrekkelig respons på (eller som ikke kan bruke) lysterapi eller andre systemiske behandlinger.

2. Hva du må vite før du bruker Enbrel

Bruk ikke Enbrel

- dersom du eller barnet ditt er allergisk overfor etanercept eller noen av de andre innholdsstoffene i Enbrel (listet opp i avsnitt 6). Hvis du eller barnet ditt får allergiske reaksjoner som f.eks. tetthet i brystet, piping i brystet, svimmelhet eller utslett, skal du ikke injisere mer Enbrel og kontakte legen din 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 Enbrel.

- **Allergiske reaksjoner:** Hvis du eller barnet ditt får allergiske reaksjoner som f.eks. tetthet i brystet, piping i brystet, svimmelhet eller utslett, skal du ikke injisere mer Enbrel 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 Enbrel.
- **Infeksjoner/diabetes:** Informér 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:** Informér legen din om nylige reiser utenfor Europa. Dersom du eller barnet ditt 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 Enbrel.
- **Tuberkulose:** Siden tilfeller av tuberkulose har vært rapportert hos pasienter behandlet med Enbrel, vil legen din undersøke for tegn og symptomer på tuberkulose før oppstart med Enbrel. 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, informér 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 Enbrel. Behandling med Enbrel 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 Enbrel.
- **Hepatitt C:** Informér legen din hvis du eller barnet har hepatitt C. Legen din kan ønske å overvåke behandlingen med Enbrel 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 Enbrel avbrytes.

- **Nervesystemet og øyesykdommer:** Informér legen din dersom du eller barnet har multippel sklerose eller optikusnevritt (betennelse på nervene i øynene) eller transvers myelitt (betennelse i ryggmargen). Legen din vil avgjøre om Enbrel er riktig behandling.
- **Kongestiv hjertesvikt:** Informér legen din dersom du eller barnet har eller har hatt kongestiv hjertesvikt da Enbrel må brukes med forsiktighet under disse forhold.
- **Kreft:** Informér legen din hvis du har eller har hatt lymfom (en form for blodkreft) eller noen andre kreftformer før du får Enbrel.
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 Enbrel kan ha økt risiko for å utvikle lymfom eller andre kreftformer.
Noen barne- og ungdomspasienter som har fått Enbrel eller andre legemidler som virker på samme måte som Enbrel, har utviklet kreft, inkludert uvanlige kreftformer, som noen ganger har ført til dødsfall.
Enkelte pasienter som har fått Enbrel har utviklet hudkreft. Informér legen din dersom du eller barnet utvikler forandringer i selve utseende av huden eller får utvekster på huden.
- **Vannkopper:** Informér legen din dersom du eller barnet blir utsatt for smitte av vannkopper under behandling med Enbrel. Legen din vil avgjøre om forebyggende behandling mot vannkopper bør gis.
- **Lateks:** Kanyleheten er laget av lateks (tørr naturgummi). Kontakt legen din før bruk av Enbrel dersom kanyleheten vil bli håndtert av, eller dersom Enbrel vil bli gitt til, noen med kjent eller mulig overfølsomhet (allergi) mot lateks.
- **Alkoholmisbruk:** Enbrel skal ikke brukes i behandlingen av hepatitt forårsaket av alkoholmisbruk. Informér legen din dersom du eller barn som er i din omsorg har hatt problemer med alkoholmisbruk.
- **Wegeners granulomatose:** Enbrel er ikke anbefalt for behandling av Wegeners granulomatose, en sjelden betennelsessykdom. Ta kontakt med legen din hvis du eller barnet ditt har Wegeners granulomatose.
- **Antidiabetiske legemidler:** Informér legen din dersom du eller barnet ditt har diabetes eller bruker legemidler for å behandle diabetes. Legen din vil avgjøre om du eller barnet behøver mindre antidiabetisk medisin under behandling med Enbrel.

Barn og ungdom

Vaksiner: Om mulig skal barn ha fått alle sine vaksiner før Enbrel tas i bruk. Noen vaksiner, slik som oral poliovaksine, skal ikke gis når en bruker Enbrel. Vennligst forhør deg med barnets lege før barnet gis noen vaksiner.

Enbrel skal vanligvis ikke brukes hos barn med polyartritt eller utvidet oligoartritt som er yngre enn 2 år, eller hos barn med entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt som er yngre enn 12 år, eller hos barn med psoriasis som er yngre enn 6 år.

Andre legemidler og Enbrel

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (inkludert anakinra, abatacept eller sulfasalazin), dette gjelder også reseptfrie legemidler. Du eller barnet bør ikke bruke Enbrel med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

Graviditet og amming

Enbrel skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du brukte Enbrel 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 Enbrel under graviditeten

sammenlignet med mødre som ikke hadde fått Enbrel 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 Enbrel 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 Enbrel-behandling. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Enbrel under graviditet og amming før spedbarnet får noen vaksiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at bruk av Enbrel påvirker evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Enbrel inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Enbrel

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

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

Kassett til dosedispensering finnes i dosestyrker på 25 mg og 50 mg.

Dosering for 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 Enbrel.

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 Enbrel og hvorvidt gjentatt behandling er nødvendig. Dersom Enbrel ikke bedrer tilstanden din innen 12 uker, kan det være at legen ber deg slutte å ta legemidlet.

Bruk hos barn og ungdom

Den passende 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 Enbrel (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

Ved polyartritt eller utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder, eller entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder, er vanlig dose 0,4 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 25 mg per dose), gitt to ganger per uke, eller 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose) gitt én gang per uke.

Ved psoriasis hos barn fra 6 år og oppover, er vanlig dose 0,8 mg Enbrel per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose), og bør gis én gang per uke. Dersom Enbrel 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.

Metode og injeksjonsmåte

Enbrel gis som en injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

Enbrel kan tas med eller uten mat eller drikke.

Detaljerte instruksjoner for tilberedning og injisering av Enbrel er gitt i ”Bruksanvisning”. Ikke bland Enbrel-oppløsningen sammen med noe annet legemiddel.

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

Dersom du tar for mye av Enbrel

Hvis du har brukt mer Enbrel 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 Enbrel

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, skal du ikke ta dobbel dose (to doser på samme dag) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Enbrel

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 Enbrel 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 Enbrel, 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**, slik som høy feber, som kan være ledsaget av hoste, kortpustethet, frysninger, svakhet eller et varmt, rødt, smertefullt, sår 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 metthet 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
- 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). Informér legen din umiddelbart eller reis til legevakten på ditt lokale sykehus hvis noen av disse tegnene oppstår.

Enbrels 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, 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 1 000 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 lupus-lignende syndrom (symptomer kan være vedvarende utslett, feber, leddsmerte og tretthet), hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og hudavskalling, lichenoid reaksjoner (kløende, rødliga hudutslett og/eller trådliknende, gråhvite linjer på slimhinner), leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunsystem (autoimmun hepatitt; hos pasienter som også får metotreksatbehandling er frekvensen mindre vanlig), immun sykdom 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).

- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer): Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen.
- **Bivirkninger som kan forekomme hos et ukjent antall personer** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): Merkel-celle-karsinom (en form for hudkreft), Kaposi sarkom (en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpesvirus 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), skade på de små filterne i nyrene, som fører til nedsatt nyrefunksjon (glomerulonefritt), forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett).

Bivirkninger som kan forekomme 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 Enbrel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

Oppbevar kassetten til dosedispenseren i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter at en kassetten til dosedispenseren er tatt ut fra kjøleskapet, skal du vente i omtrent 15 til 30 minutter for at Enbrel-oppløsningen i kassetten til dosedispenseren skal nå romtemperatur. Ikke varm opp Enbrel på annen måte. Deretter anbefales umiddelbar bruk.

Kassetter til dosedispenseren kan oppbevares ved romtemperaturer (opptil 25 °C) i en enkeltperiode på opptil 4 uker, og deretter skal de ikke avkjøles igjen. Enbrel skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av 4 ukers oppbevaring utenfor kjøleskap. Det anbefales at du noterer datoen Enbrel kassett til dosedispenser ble tatt ut av kjøleskapet og datoen når Enbrel skal kasseres (ikke mer enn 4 uker fra datoen Enbrel ble tatt ut av kjøleskapet).

Inspiser oppløsningen i kassetten til dosedispenseren ved å se gjennom inspeksjonsvinduet. Oppløsningen skal være klar eller lett blakket, fargeløs til svakt gul eller svakt brun, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt utseende for Enbrel. Ikke bruk oppløsningen hvis den 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 Enbrel

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kasset til dosedispenser

Virkestoffet i Enbrel er etanercept. Hver kasset til dosedispenser inneholder 1,0 ml oppløsning som gir 50 mg etanercept.

Andre innholdsstoffer er sakkarose, natriumklorid, L-argininhydroklorid, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumhydrogenfosfatdihydrat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Enbrel ser ut og innholdet i pakken

Enbrel leveres som en injeksjonsvæske, oppløsning i kasset til dosedispenser som er klar til bruk. Kassetten til dosedispenseren skal brukes med SMARTCLIC-enheten. Enheten leveres separat. Oppløsningen er klar til fargeløs til svakt gul eller svakt brun.

Enbrel 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i kasset til dosedispenser

Eskene inneholder 2, 4 eller 12 kassetter til dosedispenser med 4, 8 eller 24 spritservietter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,

Клон България

Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.

Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

SlovenijaPfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana*

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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>

Bruksanvisning

Enbrel

(etanercept)

50 mg / 1 ml

Kun til subkutan injeksjon

Viktig informasjon

- Ta vare på denne bruksanvisningen. Den viser hvordan du skal forberede og sette en injeksjon, trinn for trinn.
- Enbrel skal kun brukes etter at denne bruksanvisningen er lest og forstått.
- Enbrel skal kun brukes etter at du har fått opplæring fra helsepersonell.
- Kassetten til dosedispenseren inneholder en enkeltdose med Enbrel og skal kun brukes med SMARTCLIC-enheten.
- Kassetten til dosedispenseren og SMARTCLIC-enheten vil bli referert til som “kassett” og “enhet” i denne bruksanvisningen.
- Hvis dette er første gang du bruker enheten, må du følge instruksjonene for oppsett angitt i den separate brukerhåndboken. Du vil ikke kunne bruke enheten før oppsettet er fullført.
- **Ikke** prøv å bruke kassetten med andre enheter.
- **Ikke** del kassetten eller enheten med andre.
- **Ikke** rist kassetten eller enheten som inneholder en kassett.
- **Ikke** bruk kassetten på nytt hvis kanylenheten er tatt av.
- Unngå å søle væske på kassetten eller enheten. Kassetten eller enheten må ikke skylles eller legges i vann.
- Se i enhetens brukerhåndbok for å få informasjon om tilgang til menyer, bruk av opplæringskassett, avansert bruk og feilsøking av feilmeldinger.

Oppbevaring

- Kassetter skal oppbevares i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C. Kassetten skal **ikke** fryses. Kassetten skal **ikke** oppbevares i enheten.
- Kassetten skal oppbevares i originalpakningen frem til bruk for å beskytte mot direkte sollys.
- Kassetten kan oppbevares ved romtemperatur i opptil 25 °C i opptil 4 uker. De skal **ikke** settes tilbake i kjøleskapet etter at de har nådd romtemperatur.
- Kassetten og enheten skal oppbevares utilgjengelig for barn og ungdom.
- Se i enhetens brukerhåndbok om informasjon om oppbevaring og rengjøring.

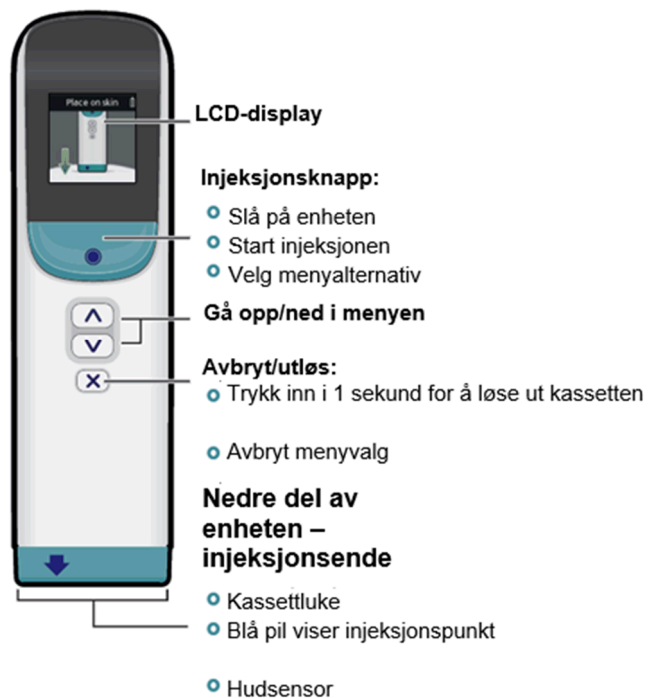
Nødvendig utstyr

- **Legg** følgende utstyr på et rent og jevnt underlag:
 - o Enbrel-eske med kassetter
 - o SMARTCLIC-enheten
 - o spritservietter
 - o rene bomullsdotter eller gasbind (følger ikke med)
 - o egnet kanylebeholder (følger ikke med)
- Skal **ikke** brukes hvis esken har falt ned eller er skadet.
Merk: Spør helsepersonell hvis du ikke har alt du trenger.

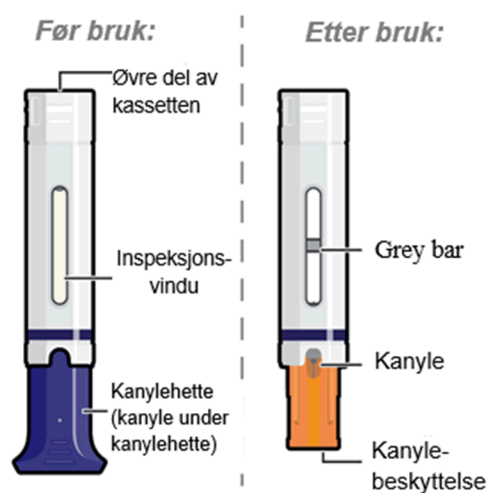
Enheten:

Se brukerhåndboken for mer informasjon.

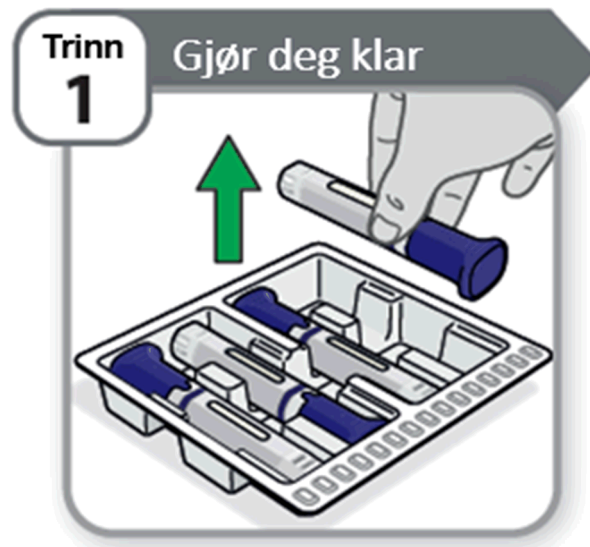
Øvre del av enheten



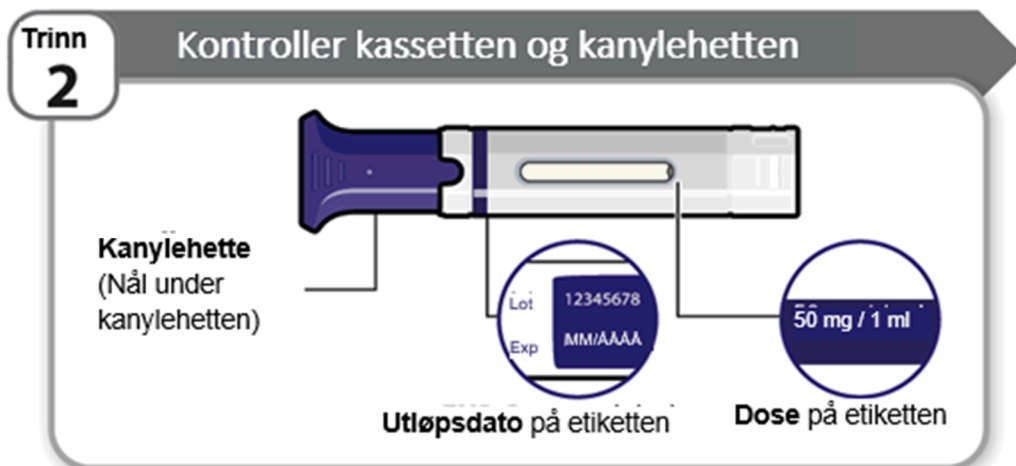
Kassetten:



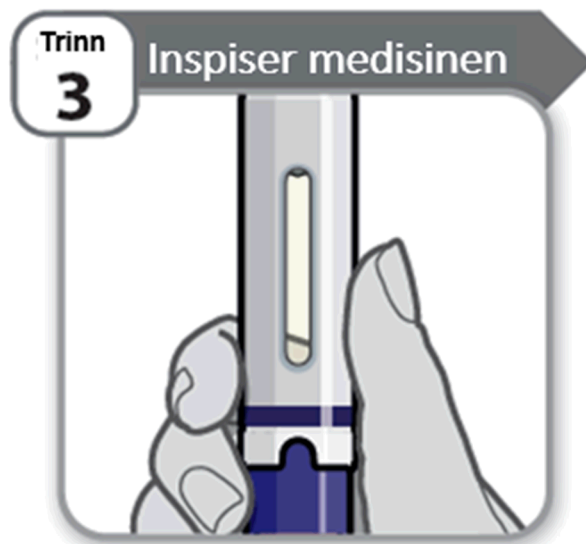
Forberedelsestrinn



- **Ta ut** 1 kassett fra brettet i esken.
- **Sett** esken og brettet med eventuelle ubrukte kassetter tilbake i kjøleskapet.
- **Vask** hendene, og tørk dem.
- For at injeksjonen skal bli mer behagelig, bør kassetten ligge i romtemperatur i omtrent **15 til 30 minutter** unna direkte sollys.
Ikke bruk andre metoder for å varme opp kassetten.



- **Sjekk** utløpsdatoen og medisindosen angitt på etiketten. Skal **ikke** brukes hvis utløpsdatoen er overskredet eller hvis medisindosen ikke stemmer med den du er foreskrevet.
- **Sjekk** kassetten. Den skal **ikke** brukes hvis:
 - o den har falt i bakken, selv om den ikke ser skadet ut
 - o den er skadet
 - o kanyleheten er løs
 - o den er frosset eller er blitt utsatt for varme
 - o den har vært i romtemperatur i mer enn 4 uker
 - o den er satt tilbake i kjøleskapet etter å ha nådd romtemperatur
- **Ikke** fjern kanyleheten før du har fått instruksjoner om å gjøre det.



- **Inspiser** medisinen gjennom inspeksjonsvinduet. Den skal være klar til lett blakket, fargeløs til svakt gul eller svakt brun og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt.
- **Ikke** bruk medisinen hvis den er misfarget, uklar, eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede.
- Kassetten skal **ikke** ristes.
Merk: Kontakt helsepersonell hvis du har spørsmål om medisinen din.

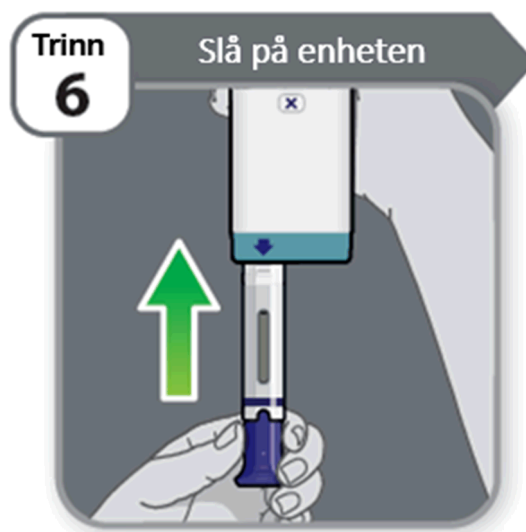


- **Velg alltid** et sted på buken, øvre del av lårene eller ytre del av overarmene (kun omsorgsperson).
- **Velg** et injeksjonssted som ligger minst 3 cm unna stedet du injiserte sist, og minst 5 cm fra navlen.
- **Ikke** injiser i benete områder eller områder hvor huden er sår, blåmerket, rød, øm eller hard. Unngå å injisere i områder med arr eller strekkmerker.
- **Ikke** sett injeksjonen gjennom klærne.
Merk: Hvis du har psoriasis, må du **ikke** injisere direkte i et opphevet, tykt, rødt eller flassende hudområde eller i hudlesjoner.
- **Rengjør** injeksjonsstedet med spritservietten som følger med, og **la det tørke**.

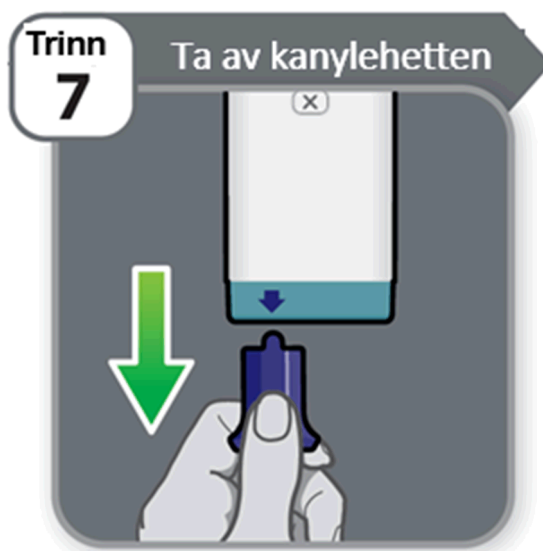


- **Rengjør** injeksjonsenden på enheten med spritservietten som leveres separat.
- **La** injeksjonsenden få tørke før injeksjonen settes.

Injeksjonstrinn



- **Skyv** kassetten bestemt **opp** gjennom kassettluken uten å vri på den, helt til den ikke kommer lenger. Enheten slås på når kassetten er satt inn riktig.
- **Sjekk** at det står 50 mg på displayet, og at utløpsdatoen ikke er overskredet.
Merk: Enheten slår seg av etter 90 sekunders inaktivitet. Trykk på og hold inne injeksjonsknappen for å slå enheten på igjen.



- **Ta av** kanylehetten ved å trekke den bestemt nedover.
- **Kast** kanylehetten i en egnet kanylebeholder.
- **Sett injeksjonen** så snart som mulig etter at kanylehetten er tatt av.
- **Ikke** sett på kanylehetten etterpå.

Forsiktig: Ikke stikk fingrene inn i enheten når kanylehetten er tatt av. Dette er for å unngå nålestikkskader.

Merk: Trykk inn avbryt/utløs-knappen  i 1 sekund for å avbryte injeksjonen og løse ut kassetten.



- **Plasser** enheten slik at den **blå pilen** peker 90 grader mot injeksjonsstedet.
- **Pass på** at du kan se displayet på enheten.
- **Ikke** klem huden rundt injeksjonsstedet.

Forsiktig: Hvis enheten faller ned med en innsatt kassett, skal kassetten løses ut og kastes. Se feilsøkingssiden i enhetens brukerhåndbok.



- **Trykk på og hold inne** injeksjonsknappen for å starte injeksjonen når dette angis på displayet.
Merk: Du kan slippe injeksjonsknappen når injeksjonen har startet.



- **Hold** enheten mot huden, og vent mens medisinen injiseres.
- **Se** på enhetens display.
- Enheten må **ikke** flyttes, skråstilles eller fjernes fra huden før dette angis på displayet.
Merk: Hvis du fjerner enheten før dette angis, skal du **ikke** sette den tilbake på injeksjonsstedet eller injisere en ny dose. Rådfør deg med helsepersonell.



- **Løft bort** enheten fra huden. Displayet på enheten angir at injeksjonen er fullført.
- **Vent.** Kassetten blir delvis utløst fra bunnen av enheten. Dette kan ta opptil 10 sekunder. Bunnen av enheten må **ikke** tildekkes i dette tidsrommet. **Ikke** stikk fingrene inn i enheten, da kanylen vil være ubeskyttet i dette tidsrommet.
- Hvis det er blod på injeksjonsstedet, kan du presse en bomullsdott eller gasbind mot injeksjonsstedet til blødningen stopper. **Ikke** gni.



- **Trekk** kassetten rett ut etter at den er delvis utløst fra enheten.
- **Kontroller** at kassetten er tom for medisin. Dette er angitt med et grått felt i inspeksjonsvinduet. Hvis ikke er det ikke sikkert at du har fått hele dosen. Rådfør deg med helsepersonell.
- **Ikke** bruk kassetten flere ganger, og ikke sett den inn igjen i enheten.
- **Kast** den brukte kassetten umiddelbart i en egnet kanylebeholder iht. instruksjoner fra helsepersonell eller apotek og i samsvar med lokalt regelverk for helse og sikkerhet.

– Bruksanvisningen slutter her –

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).