

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enbrel 25 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 25 mg etanercept.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektion).

Pulveret er hvidt.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

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

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

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

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

Juvenil idiopatisk artrit

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

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

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

Psoriasisartrit

Behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne, hvor responset på tidligere sygdomsmodificerende antireumatisk medicinsk behandling har været utilstrækkeligt. Hos patienter med psoriasisartrit har Enbrel vist sig at forbedre den fysiske funktion og at reducere udviklingen af perifere

ledskader, målt ved hjælp af røntgen, hos patienter med polyartikulære, symmetriske undertyper af sygdommen.

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylitis (AS)

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

Nonradiografisk aksial spondylartrit

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

Plaque psoriasis

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

Pædiatrisk plaque psoriasis

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

4.2 Dosering og administration

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

Enbrel findes i styrkerne 10 mg, 25 mg og 50 mg.

Dosering

Reumatoid arthritis

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

Psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis og nonradiografisk aksial spondylartrit

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

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

Plaque psoriasis

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

Særlige populationer

Nedsat nyre- eller leverfunktion
Der kræves ingen dosisjustering.

Ældre

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

Pædiatrisk population

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

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

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

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

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

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

Pædiatrisk plaque psoriasis (fra 6 år og ældre)

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

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

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

Administration

Enbrel indgives ved subkutan injektion. Enbrel pulver til injektionsvæske skal rekonstitueres i 1 ml solvens inden brug (se pkt. 6.6).

Detaljeret vejledning om tilberedning og administration af rekonstitueret Enbrel findes i indlægssedlen, afsnit 7, "Brugervejledning".

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

4.3 Kontraindikationer

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

Sepsis eller risiko for sepsis.

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres (eller noteres) i patientjournalen.

Infektioner

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

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

Patienter, som udvikler en ny infektion, mens de gennemgår behandling med Enbrel, bør overvåges nøje. Administration af Enbrel skal ophøre, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion. Enbrels sikkerhed og virkning hos patienter med kroniske infektioner er ikke blevet vurderet. Læger skal være forsigtige, når de overvejer brug af Enbrel til patienter, der har en anamnese med tilbagevendende eller kroniske infektioner eller med tilgrundliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne til infektioner, for eksempel fremskreden eller dårligt kontrolleret diabetes.

Tuberkulose

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

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

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

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

Hepatitis B-reaktivering

Der er indberetninger om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som tidligere havde været inficeret med hepatitis B-virus (HBV), og som samtidig fik behandling med TNF-antagonister, herunder Enbrel. Dette omfatter rapporter om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som var anti-HBc-positive, men HBsAg-negative. Patienter bør testes for HBV-infektion inden opstart af behandling med Enbrel. Patienter, der testes positive for HBV-infektion, bør konsultere en læge med ekspertise i behandling af hepatitis B. Der bør udvises forsigtighed, hvis Enbrel gives til patienter, der tidligere har været inficeret med HBV. Disse

patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem hele behandlingsforløbet og i flere uger efter, at behandlingen er afsluttet. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra HBV-inficerede patienter, der har fået antiviral behandling samtidig med TNF-antagonist-behandling. Patienter, der udvikler HBV-infektion, bør stoppe behandlingen med Enbrel og starte effektiv antiviral behandling med passende supportiv behandling.

Forværring af hepatitis C

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

Samtidig behandling med anakinra

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

Samtidig behandling med abatacept

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

Allergiske reaktioner

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

Immunsuppression

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

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

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

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Solide og hæmatopoietiske maligniteter (eksklusive hudkræft)

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

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

hos patienter med reumatoid artrit med langvarig, meget aktiv inflammatorisk sygdom, hvilket komplicerer risikovurderingen.

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

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

Hudkræft

Der er indberetninger om melanom og ikke-melanom hudkræft (NMSC) hos patienter behandlet med TNF-antagonister, herunder Enbrel. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om Merkelcellekarcinom postmarketing hos patienter behandlet med Enbrel. Regelmæssige hudundersøgelser anbefales for alle patienter, og især for patienter med risikofaktorer for hudkræft. Ved kombination af resultater fra kontrollerede kliniske forsøg blev der observeret flere tilfælde af NMSC hos patienter behandlet med Enbrel, specielt psoriasispatienter, sammenlignet med kontrolpatienterne.

Vaccinationer

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

Dannelse af autoantistof

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

Hæmatologiske reaktioner

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

Neurologiske sygdomme

Der har været sjældne rapporter om CNS-demyeliniseringslidelser hos patienter behandlet med Enbrel (se pkt. 4.8). Derudover har der i sjældne tilfælde været rapporteret om perifere demyeliniserende polyneuropatier (herunder Guillain-Barré-syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati). Selvom der ikke har været foretaget nogle kliniske studier for at evaluere Enbrel-behandling af patienter med multipel

sclerose, har kliniske studier af andre TNF antagonister hos patienter med multipel sclerose vist forøgelse i sygdomsaktiviteten. En omhyggelig risiko/benefit evaluering, incl. neurologisk vurdering, anbefales når Enbrel udskrives til patienter med eksisterende eller begyndende demyeliniseringssygdomme, eller til patienter som vurderes at have en øget risiko for at udvikle demyeliniseringssygdom.

Kombinationsbehandling

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

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

Nedsat nyre- og leverfunktion

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

Hjerteinsufficiens (hjertesvigt)

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

Alkoholisk hepatitis

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

Wegeners granulomatose

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

Hypoglykæmi hos patienter i diabetesbehandling

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

Særlige populationer

Ældre

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

Pædiatrisk population

Vaccinationer

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med anakinra

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

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

Samtidig behandling med abatacept

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

Samtidig behandling med sulfasalazin

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

Samtidig behandling hvor interaktioner ikke er observeret

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

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

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

Amning

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

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

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

Bivirkninger opstillet i tabelform

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

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

Systemorgan-klasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Meget sjælden $< 1/10.000$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (inklusive øvre luftvejsinfektion, bronkitis, blærebetændelse, hudinfektion)*		Alvorlige infektioner (inklusive lungebetændelse, cellulitis, bakteriel arthritis, sepsis og parasitinfektion)*	Tuberkulose, opportunistisk infektion (herunder invasive fungale, protozoale, bakterielle, atypiske mykobakterielle og virale infektioner samt Legionella-infektion)*		Hepatitis B reaktivering, listeria
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Ikke-melanom hudkræft* (se pkt. 4.4)	Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukæmi		Merkelcellekarcinom (se pkt. 4.4), Kaposi sarkom
Blod og lymfesystem			Thrombocytopeni, anæmi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anæmi*	Histiocytosis haematophagic (makrofagaktiv)

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
						eringssyndrom) *
Immunsystemet		Allergiske reaktioner (se Hud og subkutane væv), dannelse af autoantistoffer*	Vaskulitis (inkl. anti-neutrofil cytoplasmatisk antistof-positiv vaskulitis)	Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaktioner (inklusive angioødem, bronkospasme), sarkoidose		Forværring af symptomer på dermatomyositis
Nervesystemet	Hovedpine			CNS-demyeliniserings tilfælde som antyder multipel sklerose eller lokaliserede demyeliniserings forhold som for eksempel opticusneuritis og transversel myelitis (se pkt 4.4). Perifere demyeliniserende hændelser herunder Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati (se pkt 4.4), anfald		
Øjne			Uveitis, scleritis			
Hjerte			Forværring af hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).	Nyopstået hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).		
Luftveje, thorax og mediastinum				Interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose)*		
Mave-tarmkanalen			Inflammatorisk tarmsygdom			
Lever og galdeveje			Forhøjede leverenzymmer*	Autoimmun hepatitis*		
Hud og subkutane væv		Pruritus, udslæt	Angioødem, psoriasis (herunder nyt udbrud eller forværring og pustuløst, primært	Stevens-Johnson syndrom, kutan vasculitis (inkl. hypersensitivitets vaskulitis),	Toksisk epidermal nekrolyse	

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
			håndflader og fodsåler), urticaria, psoriasisagtigt udslæt,	erythema multiforme, lichenoid reaktioner		
Knogler, led, muskler og bindevæv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-lignende syndrom		
Nyrer og urinveje				Glomerulo- nefritis		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsst edet	Reaktioner på injektionsste det (herunder blødning, blå mærker, erytem, kløe, smerte, hævelse)*	Pyreksi				

* se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

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

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

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

Reaktioner på injektionsstedet

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

injektionssted og en samtidig fremkomst af injektionsstedsreaktioner på tidligere injektionssteder. Disse reaktioner var generelt forbigående og opstod ikke igen efter behandling.

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

Alvorlige infektioner

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

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

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

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

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

Autoantistoffer

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

Enbrel, og som udviklede anticardiolipin-antistoffer, steg i samme omfang som for patienter, der fik placebo. Ingen patienter udviklede kliniske tegn, som tydede på et lupus-lignende syndrom eller andre nye autoimmunsygdomme. Det vides ikke, hvilken virkning en langvarig behandling med Enbrel vil have på udviklingen af autoimmunsygdomme.

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

Pancytopeni og aplastisk anæmi

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

Interstitiel lungesygdom

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

Samtidig behandling med anakinra

I studier, hvor voksne patienter blev behandlet samtidig med Enbrel og anakinra, blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med Enbrel alene, og 2 % af patienterne (3/139) udviklede neutropeni (absolut neutrofil-tælling < 1000/mm³). En patient med neutropeni udviklede cellulitis, som svandt efter hospitalsindlæggelse (se pkt. 4.4 og 4.5).

Forhøjede leverenzzymer

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

Autoimmun hepatitis

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

Pædiatrisk population

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

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

Typen af infektioner, som blev observeret i kliniske studier med patienter med juvenil, idiopatisk artrit i alderen 2 til 18 år, var generelt milde til moderate og svarende til dem, som almindeligvis ses hos ambulante, pædiatriske populationer. Alvorlige rapporterede bivirkninger omfattede varicella med tegn og symptomer på aseptisk meningitis, som forsvandt under eftervirkninger (se også pkt. 4.4), appendicitis, gastroenteritis, depression/personlighedsforstyrrelse, sår på huden og oesofagitis/gastritis.

I et studie med børn i alderen 4 til 17 år med juvenil, idiopatisk artrit fik 43 af 69 (62 %) af børnene en infektion, mens de fik Enbrel i løbet af studiets 3 måneder (del 1, *open-label*), og hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner var ens hos 58 patienter, som gennemførte 12 måneders utilsløret forlænget behandling. Typerne og andelen af andre bivirkninger hos patienter med juvenil idiopatisk artrit var de

samme som dem, man så i studier af Enbrel til voksne patienter med reumatoid arthritis, og hovedparten var milde. Flere bivirkninger blev rapporteret hyppigere hos 69 patienter med juvenil idiopatisk arthritis, som fik Enbrel i 3 måneder, i sammenligning med 349 voksne patienter med reumatoid arthritis. Disse omfattede hovedpine (19 % af patienterne, 1,7 forekomst pr. patientår), kvalme (9 %, 1,0 forekomst pr. patientår), abdominal smerte (19 %, 0,74 forekomst pr. patientår), og opkastning (13 %, 0,74 forekomst pr. patientår).

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

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

Voksne patienter med reumatoid artrit

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

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

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

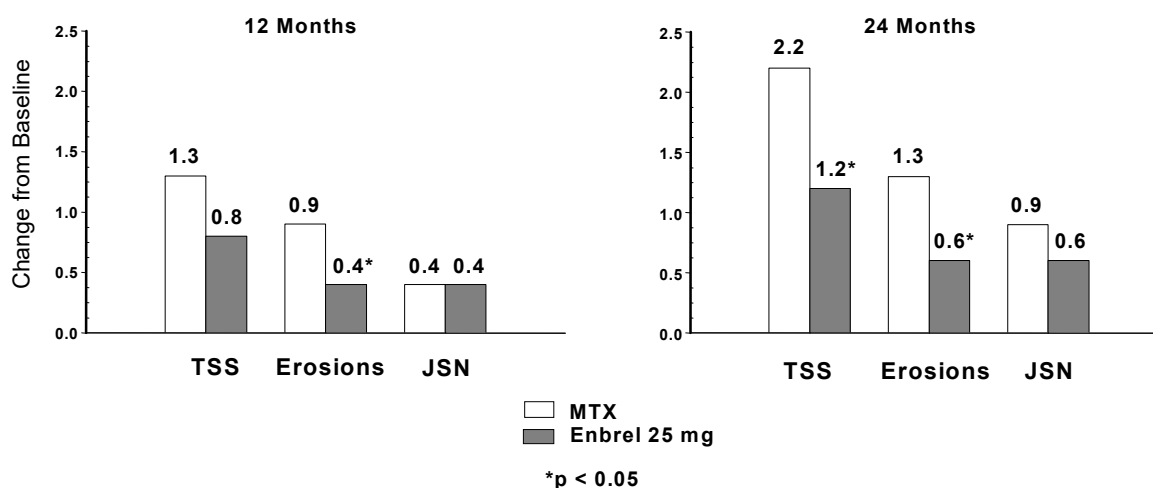
Efter ophør med Enbrel vendte symptomerne på artrit almindeligvis tilbage inden for en måned. Gentoptaget behandling med Enbrel efter ophør i op til 24 måneder resulterede i samme størrelse af respons som hos patienter, som fik Enbrel uden behandlingsafbrydelse, baseret på resultater fra åbne studier.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

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

resulterede i i betydelig bedring efter 12 måneder, hvor omkring 44 % af patienterne havde opnået en normal SHT score (mindre end 0,5). Denne bedring vedligeholdtes i år 2 af studiet.

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

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



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

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

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

Slutmål Tidspunkt	Methotrexat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Methotrexat (n = 231)
ACR Respons^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % †,ϕ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % †,ϕ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % †,ϕ
DAS			
Baseline score ^b	5.5	5.7	5.5
Uge 52 score ^b	3.0	3.0	2.3 ^{†,ϕ}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Baseline	1,7	1,7	1,8
Uge 52	1,1	1.0	0,8 ^{†,ϕ}

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

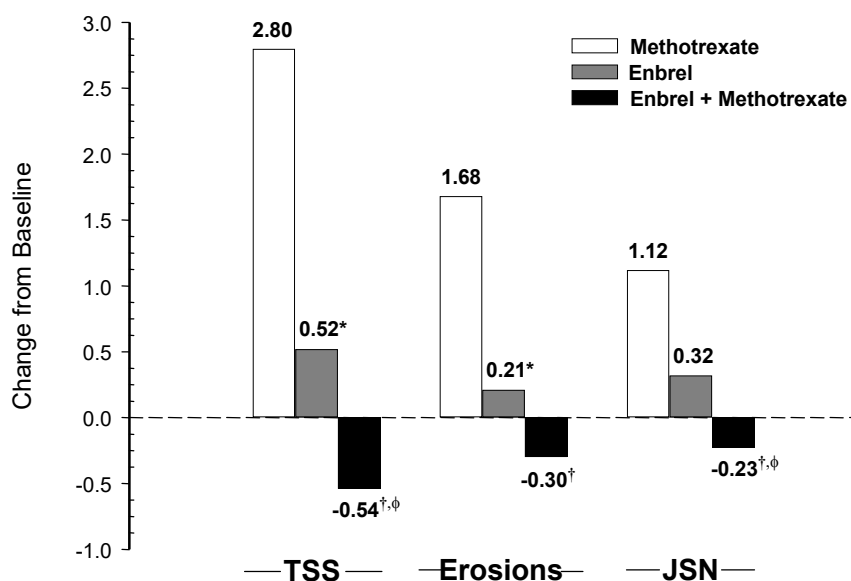
b: Værdier for sygdoms aktivitets score (*Disease Activity Score*, DAS) er middelværdier.

c: Remission er defineret som DAS < 1,6

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

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

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



Parvis sammenligning af p-værdier: * = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel vs. methotrexat, † = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. methotrexat og $\phi = p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. Enbrel

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

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

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

Voksne patienter med psoriasisartrit

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

subkutant to gange om ugen i 6 måneder. Ved afslutningen af det dobbeltblinde studie kunne patienterne indgå i et langtids-, åbent, forlænget studie med en samlet varighed på op til 2 år.

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

**Respons hos patienter med psoriasisartrit i
placebokontrollerede forsøg**

	% af patienter	
	Placebo	Enbrel ^a
Psoriasisartrit 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 gange om ugen

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

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

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

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

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

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

SE = standard error

a. p = 0,0001

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

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

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

Voksne patienter med ankyloserende spondylitis

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

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

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

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

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

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

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

Voksne patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit

Studie 1

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

I sammenligning med placebo gav behandlingen med Enbrel en statistisk signifikant forbedring i ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6. Der blev også iagttaget en signifikant forbedring for ASAS på partiel remission og BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) 50. Resultaterne fra uge 12 er vist i tabellen nedenfor.

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

Dobbeltblindet klinisk respons i uge 12	Placebo N=106 til 109*	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 delvis remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Nogle patienter leverede ikke fuldstændige data for alle endepunkter

**ASAS=*Assessment in Spondyloarthritis International Society*

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

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

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

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

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

Studie 2

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

209 voksne patienter med aktiv nr-AxSpa (i alderen 18 til 49 år), defineret som de patienter, der opfyldte ASAS-klassifikationskriterierne (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) for aksial spondyloartrit (men ikke opfyldte de modificerede New York-kriterier for AS), som havde positive fund ved MR-scanning (aktiv inflammation på MR-scanning, som kraftigt tyder på sacroiliitis associeret med SpA) og/eller positiv hsCRP (defineret som højfølsomt C-reaktivt protein [hsCRP] > 3 mg/l), og aktive symptomer defineret ved en ASDAS CRP større end eller lig med 2,1 ved screeningsbesøget, fik åben Enbrel 50 mg ugentligt plus stabil baggrunds-NSAID ved den optimalt tolererede antiinflammatoriske dosering i 24 uger i periode 1. Det var også et krav, at patienterne havde et utilstrækkeligt respons eller var intolerante over for to eller flere NSAID'er. Ved uge 24 opnåede 119 (57 %) patienter inaktiv sygdom, hvorefter de indtrådte i periode 2, en 40-ugers fase uden behandling, hvor forsøgspersonerne seponerede etanercept, men vedblev med baggrunds-NSAID. Det primære effektmål var forekomsten af opblussen (defineret som en ASDAS erythrocytsedimentationsrate (ESR) større end eller lig med 2,1) inden for 40 uger efter seponering af Enbrel. Patienter, der havde opblussen, blev igen sat i behandling med Enbrel 50 mg ugentligt i 12 uger (periode 3).

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

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

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

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

Voksne patienter med plaque psoriasis

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

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

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

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

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

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

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

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

Respons (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----			-----Studie 4-----			
	Placebo n = 166 uge 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 uge 12	-----Enbrel----		Placebo n = 46 uge 12	-----Enbrel----	
		25 mg 2 x uge n=162 uge 12	50 mg 2 x uge n=162 uge 24 ^a	50 mg 2 x uge n = 164 uge 12	74* 77		25 mg 50 mg 2 x uge 2 x uge n = 196 n = 196 uge 12 uge 12	50 mg 50 mg 1 x uge 1 x uge n = 96 n = 90 uge 12 uge 24 ^a			
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , klar eller næsten klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Antistoffer mod Enbrel

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

I kliniske studier af op til 12 måneders varighed med patienter i behandling med godkendte doser af etanercept var den kumulative incidens af anti-etanercept antistoffer ca. 6 % af patienterne med reumatoid artrit, 7,5 % af patienterne med psoriasisartrit, 2 % af patienterne med ankyloserende spondylitis, 7 % af patienterne med psoriasis, 9,7 % af patienterne med pædiatrisk psoriasis og 4,8 % af patienterne med juvenil, idiopatisk artrit.

Andelen af patienter, som udvikler antistoffer mod etanercept i langtidsstudier (af op til 3,5 års varighed), stiger over tid som forventet. Da antistofferne er forbigående af natur, var incidensen af antistofdannelse ved hvert bedømmelsespunkt typisk mindre end 7 % af patienterne med reumatoid artrit og psoriasis.

I et langtidsstudie med psoriasispatienter, som fik 50 mg to gange om ugen i 96 uger, var incidensen af antistoffer ved hvert bedømmelsespunkt op til ca. 9 %.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

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

Sygdomsopblussen blev defineret som en ≥ 30 % forværring af tre af seks JRA kernekriterier og ≥ 30 % forbedring i højst en af seks JRA kernekriterier, og et minimum af to aktive led.

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

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

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

I et andet åbent, enkelt-arm studie ($n=127$) blev 60 patienter med udvidet oligoartrit (EO) (15 patienter i alderen 2-4 år, 23 patienter i alderen 5-11 år og 22 patienter i alderen 12-17 år), 38

patienter med enthesitis-relateret artrit (i alderen 12-17 år) og 29 patienter med psoriasisartrit (i alderen 12-17 år) behandlet med 0,8 mg/kg Enbrel (op til maksimalt 50 mg per dosis) indgivet en gang om ugen i 12 uger. For hver JIA-undertype opfyldte størstedelen af patienterne ACR Pedi 30-kriteriet og viste en klinisk forbedring på sekundære endepunkter, herunder antallet af ømme led og lægernes samlede vurdering. Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra andre JIA-studier.

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

Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra det oprindelige studie.

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

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

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

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

- Resultater for pædiatrisk plaque psoriasis efter 12 uger

	Enbrel 0,8 mg/kg 1 gang om ugen (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”klar” eller ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Forkortelse: sPGA: *static Physician Global Assessment*

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Absorption

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

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

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med ankyloserende spondylitis var etanercept *steady-state*-AUC henholdsvis 466 µg•t/ml og 474 µg•t/ml for 50 mg Enbrel en gang om ugen (N = 154) og 25 mg to gange om ugen (N = 148).

Fordeling

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

Elimination

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

Der er ingen klar farmakokinetisk forskel mellem mænd og kvinder.

Linearitet

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Ældre

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

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

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

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

Enbrel forårsagede ikke letalitet eller genkendelige tegn på toksicitet hos mus eller rotter efter en enkelt subkutan dosis på 2000 mg/kg eller en enkelt intravenøs dosis på 1000 mg/kg. Enbrel fremkaldte ikke dosisbegrænsende eller målorgantoksicitet hos cynomolgus-aber efter subkutan administration to gange ugentligt i 4 eller 26 uger i træk med en dosis (15 mg/kg), som resulterede i AUC-baserede serumkoncentrationer af stoffet, der var over 27 gange højere end dem, der blev opnået hos mennesker ved den anbefalede dosis på 25 mg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Mannitol (E421)
Saccharose
Trometamol.

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

4 år

Kemisk og fysisk stabilitet efter anbrud er vist at være 6 timer ved temperaturer op til 25 °C efter rekonstitution. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerede lægemiddel anvendes umiddelbart. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er opbevaringstid og -forhold inden brug brugerens ansvar og bør normalt ikke være mere end 6 timer ved temperaturer op til 25 °C, med mindre rekonstitution har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

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

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart hætteglas (2 ml, type I glas) med gummipropper, aluminiumssegel, og plasticlåg til at skubbe af. Æskerne indeholder 4 flasker Enbrel med 8 alkoholservietter.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Enbrel rekonstitueres med 1 ml vand til injektionsvæsker før brug og indgives som en subkutan injektion. Enbrel indeholder ikke noget antibakterielt konserveringsmiddel, og derfor skal injektionsvæsker, som er tilberedt med vand til injektionsvæsker, indgives så hurtigt som muligt og i løbet af seks timer efter rekonstitution. Opløsningen skal være klar og farveløs til bleg gul eller lysebrun, uden klumper, flager eller partikler. Lidt hvidt skum kan være tilbage i glasset – dette er normalt. Enbrel må ikke anvendes, hvis ikke alt pulveret i glasset er opløst inden for 10 minutter. Begynd igen med et andet glas, hvis dette ikke er tilfældet.

Detaljeret vejledning om tilberedning og administration af rekonstitueret Enbrel findes i indlægssedlen, afsnit 7, ”Brugervejledning”.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/126/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 03. februar 2000
Dato for sidste fornyelse: 26 november 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enbrel 25 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 25 mg etanercept.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektion).

Pulveret er hvidt. Solvensen er en klar, farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

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

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

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

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

Juvenil idiopatisk artrit

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

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

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

Psoriasisartrit

Behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne, hvor responset på tidligere sygdomsmodificerende antireumatisk medicinsk behandling har været utilstrækkeligt. Hos patienter med psoriasisartrit har Enbrel vist sig at forbedre den fysiske funktion og at reducere udviklingen af perifere

ledskader, målt ved hjælp af røntgen, hos patienter med polyartikulære, symmetriske undertyper af sygdommen.

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylitis (AS)

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

Nonradiografisk aksial spondylartrit

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

Plaque psoriasis

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

Pædiatrisk plaque psoriasis

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

4.2 Dosering og administration

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

Enbrel findes i styrkerne 10 mg, 25 mg og 50 mg.

Dosering

Reumatoid arthritis

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

Psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis og nonradiografisk aksial spondylartrit

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

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

Plaque psoriasis

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

Særlige populationer

Nedsat nyre- eller leverfunktion
Der kræves ingen dosisjustering.

Ældre

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

Pædiatrisk population

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

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

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

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

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

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

Pædiatrisk plaque psoriasis (fra 6 år og ældre)

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

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

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

Administration

Enbrel indgives ved subkutan injektion. Enbrel pulver til injektionsvæske skal rekonstitueres i 1 ml solvens inden brug (se pkt. 6.6).

Detaljeret vejledning om tilberedning og administration af rekonstitueret Enbrel findes i indlægssedlen, afsnit 7, "Brugervejledning".

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

4.3 Kontraindikationer

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

Sepsis eller risiko for sepsis.

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres (eller noteres) i patientjournalen.

Infektioner

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

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

Patienter, som udvikler en ny infektion, mens de gennemgår behandling med Enbrel, bør overvåges nøje. Administration af Enbrel skal ophøre, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion. Enbrels sikkerhed og virkning hos patienter med kroniske infektioner er ikke blevet vurderet. Læger skal være forsigtige, når de overvejer brug af Enbrel til patienter, der har en anamnese med tilbagevendende eller kroniske infektioner eller med tilgrundliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne til infektioner, for eksempel fremskreden eller dårligt kontrolleret diabetes.

Tuberkulose

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

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

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

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

Hepatitis B-reaktivering

Der er indberetninger om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som tidligere havde været inficeret med hepatitis B-virus (HBV), og som samtidig fik behandling med TNF-antagonister, herunder Enbrel. Dette omfatter rapporter om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som var anti-HBc-positive, men HbsAg-negative. Patienter bør testes for HBV-infektion inden opstart af behandling med Enbrel. Patienter, der testes positive for HBV-infektion, bør konsultere en læge med ekspertise i behandling af hepatitis B. Der bør udvises forsigtighed, hvis Enbrel gives til patienter, der tidligere har været inficeret med HBV. Disse

patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem hele behandlingsforløbet og i flere uger efter, at behandlingen er afsluttet. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra HBV-inficerede patienter, der har fået antiviral behandling samtidig med TNF-antagonist-behandling. Patienter, der udvikler HBV-infektion, bør stoppe behandlingen med Enbrel og starte effektiv antiviral behandling med passende supportiv behandling.

Forværring af hepatitis C

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

Samtidig behandling med anakinra

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

Samtidig behandling med abatacept

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

Allergiske reaktioner

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

Gummihætten (lukningen) på spidsen af sprøjten med solvens indeholder latex (tørt naturgummi), som kan forårsage overfølsomhedsreaktioner, når den håndteres af, eller når Enbrel gives til, personer med kendt eller mulig overfølsomhed over for latex.

Immunsuppression

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

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

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

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Solide og hæmatopoietiske maligniteter (eksklusive hudkræft)

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

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

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

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

Hudkræft

Der er indberetninger om melanom og ikke-melanom hudkræft (NMSC) hos patienter behandlet med TNF-antagonister, herunder Enbrel. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om Merkelcellekarcinom postmarketing hos patienter behandlet med Enbrel. Regelmæssige hudundersøgelser anbefales for alle patienter, og især for patienter med risikofaktorer for hudkræft. Ved kombination af resultater fra kontrollerede kliniske forsøg blev der observeret flere tilfælde af NMSC hos patienter behandlet med Enbrel, specielt psoriasispatienter, sammenlignet med kontrolpatienterne.

Vaccinationer

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

Dannelse af autoantistof

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

Hæmatologiske reaktioner

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

Neurologiske sygdomme

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

Kombinationsbehandling

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

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

Nedsat nyre- og leverfunktion

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

Hjerteinsufficiens (hjertesvigt)

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

Alkoholisk hepatitis

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

Wegeners granulomatose

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

Hypoglykæmi hos patienter i diabetesbehandling

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

Særlige populationer

Aldre

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

Pædiatrisk population

Vaccinationer

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med anakinra

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

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

Samtidig behandling med abatacept

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

Samtidig behandling med sulfasalazin

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

Samtidig behandling hvor interaktioner ikke er observeret

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

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

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

Amning

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

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

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

Bivirkninger opstillet i tabelform

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

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

Systemorganklasser	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Meget sjælden $< 1/10.000$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (inklusive øvre luftvejsinfektion, bronkitis, blærebetændelse, hudinfektion)*		Alvorlige infektioner (inklusive lungebetændelse, cellulitis, bakteriel arthritis, sepsis og parasitinfektion)*	Tuberkulose, opportunistisk infektion (herunder invasive fungale, protozoale, bakterielle, atypiske mykobakterielle og virale infektioner samt Legionella-infektion)*		Hepatitis B reaktivering, listeria
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Ikke-melanom hudkræft* (se pkt. 4.4)	Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukæmi		Merkelcellekarcinom (se pkt. 4.4), Kaposi sarkom

Systemorganklasser	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Blod og lymfesystem			Thrombocytopeni, anæmi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anæmi*	Histiocytosis haematophagica (makrofagaktiv eringssyndrom)*
Immunsystemet		Allergiske reaktioner (se Hud og subkutane væv), dannelse af autoantistoffer*	Vaskulitis (inkl. anti-neutrofil cytoplasmatisk antistof-positiv vaskulitis)	Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaktioner (inklusive angioødem, bronkospasme), sarkoidose		Forværring af symptomer på dermatomyositis
Nervesystemet	Hovedpine			CNS-demyeliniserings tilfælde som antyder multipel sklerose eller lokaliserede demyeliniserings forhold som for eksempel opticusneuritis og transversel myelitis (se pkt 4.4). Perifere demyeliniserende hændelser herunder Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati (se pkt 4.4), anfald		
Øjne			Uveitis, scleritis			
Hjerte			Forværring af hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).	Nyopstået hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).		
Luftveje, thorax og mediastinum				Interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose)*		
Mave-tarmkanalen			Inflammatorisk tarmsygdom			
Lever og galdeveje			Forhøjede leverenzymmer*	Autoimmun hepatitis*		

Systemorganklasser	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Hud og subkutane væv		Pruritus, udslæt	Angioedem, psoriasis (herunder nyt udbrud eller forværring og pustuløst, primært håndflader og fødsåler), urticaria, psoriasisagtigt udslæt,	Stevens-Johnson syndrom, kutan vasculitis (inkl. hypersensitivitets vaskulitis), erythema multiforme, lichenoid reaktioner	Toksisk epidermal nekrolyse	
Knogler, led, muskler og bindevæv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-lignende syndrom		
Nyrer og urinveje				Glomerulonefritis		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, erytem, kløe, smerte, hævelse)*	Pyreksi				

* se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

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

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

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

Reaktioner på injektionsstedet

Sammenlignet med placebo, forekom der en betydeligt højere procentdel af reaktioner på injektionsstedet blandt patienter med reumatiske sygdomme, som blev behandlet med Enbrel (36 % versus 9 %).

Reaktioner på injektionsstedet forekom som regel i den første måned. Den gennemsnitlige varighed var ca. 3 til 5 dage. Der blev ikke givet nogen behandling for størstedelen af injektionsstedsreaktioner hos

Enbrelbehandlingsgrupperne, og størstedelen af de patienter, som fik behandling, modtog topiske præparater som for eksempel cortikosterioder eller antihistaminer til oral indtagelse. Derudover udviklede nogle patienter fornyede injektionsstedsreaktioner, som var karakteriseret af en hudreaktion på det nyeste injektionssted og en samtidig fremkomst af injektionsstedsreaktioner på tidligere injektionssteder. Disse reaktioner var generelt forbigående og opstod ikke igen efter behandling.

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

Alvorlige infektioner

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

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

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

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

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

Autoantistoffer

Voksne patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på flere tidspunkter. Af de patienter med reumatoid artrit, som blev evalueret for antinukleare antistoffer (ANA), var den procentdel af patienter, som udviklede nye positive antinukleare antistoffer ($\geq 1:40$), højere hos patienter, som modtog behandling med Enbrel (11 %), end hos patienter med placebo-behandling (5 %). Den procentdel af patienter, som udviklede nye positive anti-dobbeltstrengede DNA-antistoffer, var også højere ved radioimmun-

bestemmelse (15 % af patienter, der blev behandlet med Enbrel, sammenlignet med 4 % af de patienter, der fik placebo) og ved *Crithidia liciliae*-bestemmelse (3 % af patienter, der blev behandlet med Enbrel sammenlignet med ingen af de patienter, der fik placebo). Den andel af patienter, der fik behandling med Enbrel, og som udviklede anticardiolipin-antistoffer, steg i samme omfang som for patienter, der fik placebo. Det vides ikke, hvilken virkning en langvarig behandling med Enbrel vil have på udviklingen af autoimmunsygdomme.

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

Pancytopeni og aplastisk anæmi

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

Interstitiel lungesygdom

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

Samtidig behandling med anakinra

I studier, hvor voksne patienter blev behandlet samtidig med Enbrel og anakinra, blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med Enbrel alene, og 2 % af patienterne (3/139) udviklede neutropeni (absolut neutrofil-tælling < 1000/mm³). En patient med neutropeni udviklede cellulitis, som svandt efter hospitalsindlæggelse (se pkt. 4.4 og 4.5).

Forhøjede leverenzzymer

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

Autoimmun hepatitis

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

Pædiatrisk population

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

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

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

I et studie med børn i alderen 4 til 17 år med juvenil, idiopatisk artrit fik 43 af 69 (62 %) af børnene en infektion, mens de fik Enbrel i løbet af studiets 3 måneder (del 1, *open-label*), og hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner var ens hos 58 patienter, som gennemførte 12 måneders utilsøret forlænget behandling. Typerne og andelen af andre bivirkninger hos patienter med juvenil idiopatisk artrit var de samme som dem, man så i studier af Enbrel til voksne patienter med reumatoid artrit, og hovedparten var milde. Flere bivirkninger blev rapporteret hyppigere hos 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fik Enbrel i 3 måneder, i sammenligning med 349 voksne patienter med reumatoid artrit. Disse omfattede hovedpine (19 % af patienterne, 1,7 forekomst pr. patientår), kvalme (9 %, 1,0 forekomst pr. patientår), abdominal smerte (19 %, 0,74 forekomst pr. patientår), og opkastning (13 %, 0,74 forekomst pr. patientår).

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

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

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

TNF og lymfotoksin eksisterer hovedsageligt som homotrimere, og deres biologiske aktivitet er afhængig af tværbinding af celleoverflade TNF-receptorer. Dimerisk opløselige receptorer som for eksempel etanercept har en højere affinitet for TNF end monomeriske receptorer og er betydeligt mere potent kompetitive inhibitorer af TNF-binding til cellereceptorerne. Derudover bibringer brugen af en

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

Voksne patienter med reumatoid artrit

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

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

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

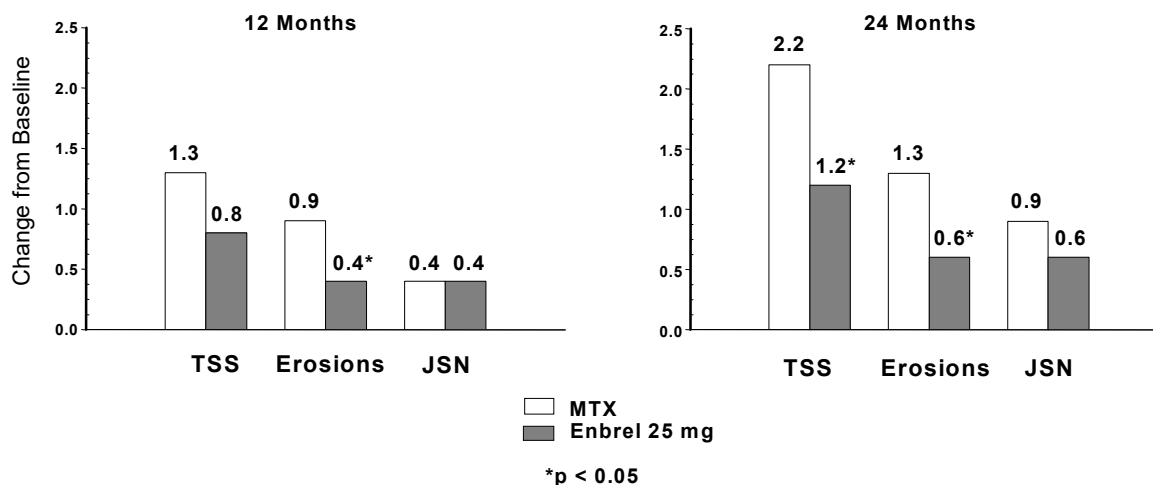
Efter ophør med Enbrel vendte symptomerne på arthritis almindeligvis tilbage inden for en måned. Gentoptaget behandling med Enbrel efter ophør i op til 24 måneder resulterede i samme størrelse af respons som hos patienter, som fik Enbrel uden behandlingsafbrydelse, baseret på resultater fra åbne studier.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

Enbrel's virkning blev sammenlignet med methotrexat i et randomiseret, aktivt kontrolleret forsøg med blindet radiografisk evaluering som primært mål hos 632 voksne patienter med aktiv reumatoid artrit (<3 års varighed), som ikke tidligere var blevet behandlet med methotrexat. Doser á 10 mg eller 25 mg Enbrel blev administreret subkutant to gange om ugen i op til 24 måneder. Methotrexatdoser blev

gradvist øget fra 7,5 mg/uge til en maksimal dosis på 20 mg/uge over de første 8 uger af forsøget og fortsatte herefter i op til 24 uger. Det kliniske fremskridt inkl. virkningsstart inden for 2 uger for Enbrel 25 mg var det samme, som man havde set i de tidligere forsøg, og blev vedligeholdt i op til 24 måneder. Ved *baseline* havde patienterne en moderat grad af handicap, med en gennemsnitlig score på 1,4 til 1,5 ud fra deres spørgeskema om helbredstilstand (SHT). Behandling med Enbrel 25 mg resulterede i i betydelig bedring efter 12 måneder, hvor omkring 44 % af patienterne havde opnået en normal SHT score (mindre end 0,5). Denne bedring vedligeholdtes i år 2 af studiet.

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

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



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

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

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

Slutmål Tidspunkt	Methotrexat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Methotrexat (n = 231)
ACR Respons^a			
ACR20	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			
Baseline score ^b	5.5	5.7	5.5
Uge 52 score ^b	3.0	3.0	2.3 ^{†,ϕ}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Baseline	1,7	1,7	1,8
Uge 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Patienter, som ikke gennemførte 12 måneder af studiet, b lev betraget som ikke-responderende.

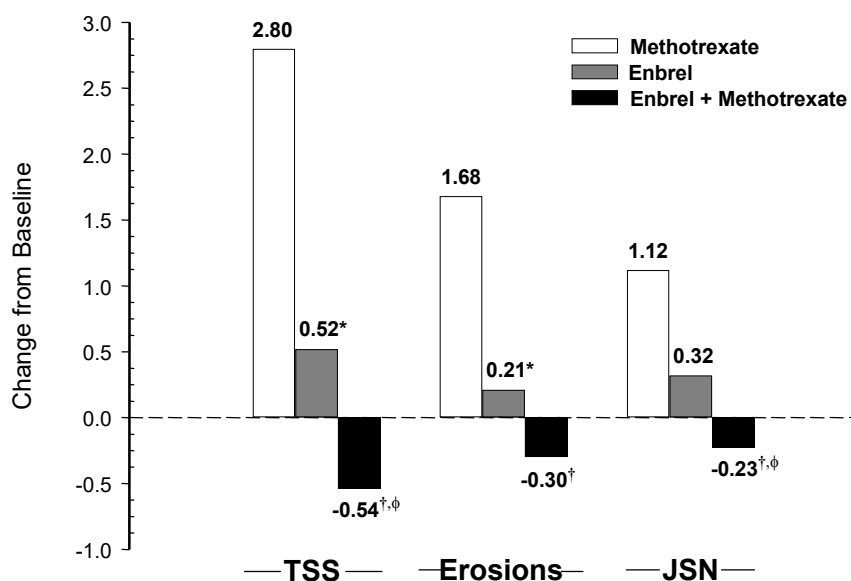
b: Værdier for sygdoms aktivitets score (*Disease Activity Score*, DAS) er middelværdier.

c: remission er defineret som DAS<1,6

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

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

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



Parvis sammenligning af p-værdier: * = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel vs. methotrexat, † = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. methotrexat og ϕ = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. Enbrel

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

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

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

Voksne patienter med psoriasisartrit

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

subkutant to gange om ugen i 6 måneder. Ved afslutningen af det dobbeltblinde studie kunne patienter indgå i et langtids-, åbent, forlænget studie med en samlet varighed på op til 2 år.

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

**Respons hos patienter med psoriasisartrit i
placebokontrollerede forsøg**

	% af patienter	
	Placebo	Enbrel ^a
Psoriasisartrit 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 gange om ugen

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

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

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

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

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

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

SE = standard error

a. p = 0,0001

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

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

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

Voksne patienter med ankyloserende spondylitis

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

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

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

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

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

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

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

Voksne patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit

Studie 1

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

I sammenligning med placebo gav behandlingen med Enbrel en statistisk signifikant forbedring i ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6. Der blev også iagttaget en signifikant forbedring for ASAS på partiel remission og BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) 50. Resultaterne fra uge 12 er vist i tabellen nedenfor.

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

Dobbeltblindet klinisk respons i uge 12	Placebo N=106 til 109*	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 delvis remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Nogle patienter leverede ikke fuldstændige data for alle endepunkter

**ASAS=*Assessment in Spondyloarthritis International Society*

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

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

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

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

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

Studie 2

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

209 voksne patienter med aktiv nr-AxSpa (i alderen 18 til 49 år), defineret som de patienter, der opfyldte ASAS-klassifikationskriterierne (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) for aksial spondyloartrit (men ikke opfyldte de modificerede New York-kriterier for AS), som havde positive fund ved MR-scanning (aktiv inflammation på MR-scanning, som kraftigt tyder på sacroiliitis associeret med SpA) og/eller positiv hsCRP (defineret som højfølsomt C-reaktivt protein [hsCRP] > 3 mg/l), og aktive symptomer defineret ved en ASDAS CRP større end eller lig med 2,1 ved screeningsbesøget, fik åben Enbrel 50 mg ugentligt plus stabil baggrunds-NSAID ved den optimalt tolererede antiinflammatoriske dosering i 24 uger i periode 1. Det var også et krav, at patienterne havde et utilstrækkeligt respons eller var intolerante over for to eller flere NSAID'er. Ved uge 24 opnåede 119 (57 %) patienter inaktiv sygdom, hvorefter de indtrådte i periode 2, en 40-ugers fase uden behandling, hvor forsøgspersonerne seponerede etanercept, men vedblev med baggrunds-NSAID. Det primære effektmål var forekomsten af opblussen (defineret som en ASDAS erythrocytsedimentationsrate (ESR) større end eller lig med 2,1) inden for 40 uger efter seponering af Enbrel. Patienter, der havde opblussen, blev igen sat i behandling med Enbrel 50 mg ugentligt i 12 uger (periode 3).

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

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

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

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

Voksne patienter med plaque psoriasis

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

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

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

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

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

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

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

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

Respons (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----			-----Studie 4-----			
	Placebo n = 166 uge 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 uge 12	-----Enbrel----		Placebo n = 46 uge 12	-----Enbrel----	
		25 mg 2 x uge n=162 uge 12	50 mg 2 x uge n=162 uge 24 ^a	50 mg 2 x uge n = 164 uge 12	74* 77		25 mg 50 mg 2 x uge 2 x uge n = 196 n = 196 uge 12 uge 12	50 mg 50 mg 1 x uge 1 x uge n = 96 n = 90 uge 12 uge 24 ^a		69* 83	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , klar eller næsten klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 sammenlignet med placebo

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

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

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

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

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

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

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

En analyse af data fra de kliniske studier afslørede ingen *baseline* sygdoms-karakteristika, som kunne understøtte klinikerens valg af bedste dosering (intermitterende eller kontinuerlig). Valget af

intermitterende eller kontinuerlig behandling skal derfor baseres på lægens bedømmelse og den enkelte patients behov.

Antistoffer mod Enbrel

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

I kliniske studier af op til 12 måneders varighed med patienter i behandling med godkendte doser af etanercept var den kumulative incidens af anti-etanercept antistoffer ca. 6 % af patienterne med reumatoid artrit, 7,5 % af patienterne med psoriasisartrit, 2 % af patienterne med ankyloserende spondylitis, 7 % af patienterne med psoriasis, 9,7 % af patienterne med pædiatrisk psoriasis og 4,8 % af patienterne med juvenil, idiopatisk artrit.

Andelen af patienter, som udvikler antistoffer mod etanercept i langtidsstudier (af op til 3,5 års varighed), stiger over tid som forventet. Da antistofferne er forbigående af natur, var incidensen af antistofdannelse ved hvert bedømmelsespunkt typisk mindre end 7 % af patienterne med reumatoid artrit og psoriasis.

I et langtidsstudie med psoriasispatienter, som fik 50 mg to gange om ugen i 96 uger, var incidensen af antistoffer ved hvert bedømmelsespunkt op til ca. 9 %.

Pædiatriske populationer

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

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

Sygdomsopblussen blev defineret som en ≥ 30 % forværring af tre af seks JRA kernekriterier og ≥ 30 % forbedring i højst en af seks JRA kernekriterier, og et minimum af to aktive led.

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

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

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

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

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

Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra det oprindelige studie.

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

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

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

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

Resultater for pædiatrisk plaque psoriasis efter 12 uger

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

Forkortelse: sPGA: *static Physician Global Assessment*

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Absorption

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

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

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med ankyloserende spondylitis var etanercept *steady-state*-AUC henholdsvis 466 µg•t/ml og 474 µg•t/ml for 50 mg Enbrel en gang om ugen (N = 154) og 25 mg to gange om ugen (N = 148).

Fordeling

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

Elimination

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

Der er ingen klar farmakokinetisk forskel mellem mænd og kvinder.

Linearitet

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Ældre

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

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

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

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

Enbrel forårsagede ikke letalitet eller genkendelige tegn på toksicitet hos mus eller rotter efter en enkelt subkutan dosis på 2000 mg/kg eller en enkelt intravenøs dosis på 1000 mg/kg. Enbrel fremkaldte ikke dosisbegrænsende eller målorgantoksicitet hos cynomolgus-aber efter subkutan administration to gange ugentligt i 4 eller 26 uger i træk med en dosis (15 mg/kg), som resulterede i AUC-baserede serumkoncentrationer af stoffet, der var over 27 gange højere end dem, der blev opnået hos mennesker ved den anbefalede dosis på 25 mg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Mannitol (E421)
Saccharose
Trometamol

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

4 år

Kemisk og fysisk stabilitet er vist at være 6 timer ved temperaturer op til 25 °C efter rekonstitution. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerede lægemiddel anvendes umiddelbart. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er opbevaringstid og -forhold inden brug brugerens ansvar og bør normalt ikke være mere end 6 timer ved temperaturer op til 25 °C, medmindre rekonstitution har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

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

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart hætteglas (2 ml, type I glas) med gummipropper, aluminiumssegel, og plastiklåg til at skubbe af. Enbrel leveres med fyldte injektionssprøjter, som indeholder vand til injektionsvæsker. Sprøjterne er af type I glas. Sprøjtehætten indeholder tørt naturgummi (latex) (se pkt. 4.4). Æskerne indeholder 4, 8 eller 24 hætteglas Enbrel med 4, 8 eller 24 fyldte injektionssprøjter med solvens, 4, 8 eller 24 kanyler, 4, 8 eller 24 adaptere og 8, 16 eller 48 alkoholservietter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Enbrel rekonstitueres med 1 ml vand til injektionsvæsker før brug og indgives som en subkutan injektion. Enbrel indeholder ikke noget antibakterielt konserveringsmiddel, og derfor skal injektionsvæsker, som er tilberedt med vand til injektionsvæsker, indgives så hurtigt som muligt og i løbet af seks timer efter rekonstitution. Opløsningen skal være klar og farveløs til bleg gul eller lysebrun, uden klumper, flager eller partikler. Lidt hvidt skum kan være tilbage i glasset – dette er normalt. Enbrel må ikke anvendes, hvis ikke alt pulveret i glasset er opløst inden for 10 minutter. Begynd igen med et andet glas, hvis det ikke er tilfældet.

Detaljeret vejledning om tilberedning og administration af rekonstitueret Enbrel findes i indlægssedlen, afsnit 7, ”Brugervejledning”.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 03. februar 2000
Dato for sidste fornyelse: 26 november 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 25 mg etanercept.

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg etanercept.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar, og farveløs til svagt gul eller lysebrun.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

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

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

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

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

Juvenil idiopatisk artrit

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

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

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

Psoriasisartrit

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

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylitis (AS)

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

Nonradiografisk aksial spondylartrit

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

Plaque psoriasis

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

Pædiatrisk plaque psoriasis

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

4.2 Dosering og administration

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

Enbrel findes i styrkerne 10 mg, 25 mg og 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

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

Psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og nonradiografisk aksial spondylartrit

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

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

Plaque psoriasis

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

Særlige populationer

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering.

Ældre

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

Pædiatrisk population

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

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

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

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

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

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

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

Pædiatrisk plaque psoriasis (fra 6 år og ældre)

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

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

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

Administration

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

Detaljeret vejledning om tilberedning, administration og genbrug af rekonstitueret Enbrel findes i indlægssedlen, afsnit 7, ”Brugervejledning”.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Sepsis eller risiko for sepsis.

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres (eller noteres) i patientjournalen.

Infektioner

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

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

Patienter, som udvikler en ny infektion, mens de gennemgår behandling med Enbrel, bør overvåges nøje. Administration af Enbrel skal ophøre, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion. Enbrels sikkerhed og virkning hos patienter med kroniske infektioner er ikke blevet vurderet. Læger skal være forsigtige, når de overvejer brug af Enbrel til patienter, der har en anamnese med tilbagevendende eller kroniske infektioner eller med tilgrudliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne til infektioner, for eksempel fremskreden eller dårligt kontrolleret diabetes.

Tuberkulose

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

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

Hvis diagnosen aktiv tuberkulose stilles, må behandling med Enbrel ikke påbegyndes. Hvis diagnosen inaktiv (latent) tuberkulose stilles, skal behandling af latent tuberkulose påbegyndes med anti-tuberkulosebehandling i overensstemmelse med nationale anbefalinger, før behandling med Enbrel

påbegyndes. I denne situation bør risk-benefit-forholdet ved behandlingen med Enbrel overvejes meget nøje.

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

Hepatitis B-reakivering

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

Forværring af hepatitis C

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

Samtidig behandling med anakinra

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

Samtidig behandling med abatacept

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

Allergiske reaktioner

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

Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder latex (tørt naturgummi), som kan forårsage overfølsomhedsreaktioner, hvis det håndteres af, eller hvis Enbrel indgives til, personer med kendt eller mulig overfølsomhed over for latex.

Immunsuppression

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

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

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

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Solide og hæmatopoietiske maligniteter (eksklusive hudkræft)

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

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

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

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

Hudkræft

Der er indberetninger om melanom og ikke-melanom hudkræft (NMSC) hos patienter behandlet med TNF-antagonister, herunder Enbrel. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om Merkelcellekarcinom postmarketing hos patienter behandlet med Enbrel. Regelmæssige hudundersøgelser anbefales for alle patienter, og især for patienter med risikofaktorer for hudkræft. Ved kombination af resultater fra kontrollerede kliniske forsøg blev der observeret flere tilfælde af NMSC hos patienter behandlet med Enbrel, specielt psoriasispatienter, sammenlignet med kontrolpatienterne.

Vaccinationer

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

Dannelse af autoantistof

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

Hæmatologiske reaktioner

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

Neurologiske sygdomme

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

Kombinationsbehandling

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

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

Nedsat nyre- og leverfunktion

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

Hjerteinsufficiens (hjertesvigt)

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

Alkoholisk hepatitis

I et fase II randomiseret, placebokontrolleret forsøg med 48 indlagte patienter behandlet med Enbrel eller placebo for moderat til svær alkoholisk hepatitis var Enbrel ikke effektivt, og mortaliteten for patienter behandlet med Enbrel var signifikant højere efter 6 måneder. Enbrel bør derfor ikke anvendes til

behandling af patienter med alkoholisk hepatitis. Læger bør udvise forsigtighed ved behandling med Enbrel af patienter, som også har moderat til svær alkoholisk hepatitis.

Wegeners granulomatose

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

Hypoglykæmi hos patienter i diabetesbehandling

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

Særlige populationer

Ældre

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

Pædiatrisk population

Vaccinationer

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

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed. Patienter, som skal have diæt med lavt natriumindhold, kan oplyses om, at dette lægemiddel i det væsentlige er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med anakinra

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

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

Samtidig behandling med abatacept

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

Samtidig behandling med sulfasalazin

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

Samtidig behandling hvor interaktioner ikke er observeret

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

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

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

Amning

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

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

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

Bivirkninger opstillet i tabelform

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

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

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (inklusive øvre luftvejsinfektion, bronchitis, blærebetændelse, hudinfektion)*		Alvorlige infektioner (inklusive lungebetændelse, cellulitis, bakteriel arthritis, sepsis og parasitinfektion)*	Tuberkulose, opportunistisk infektion (herunder invasive fungale, protozoale, bakterielle, atypiske mykobakterielle og virale infektioner samt Legionella-infektion)*		Hepatitis B reaktivering, listeria
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Ikke-melanom hudkræft* (se pkt. 4.4)	Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukæmi		Merkelcellekarcinom (se pkt. 4.4), Kaposi sarkom
Blod og lymfesystem			Thrombocytopeni, anæmi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anæmi*	Histiocytosis haematophagic (makrofagaktiveringssyndrom)*
Immunsystemet		Allergiske reaktioner (se Hud og subkutane væv), dannelse af autoantistoffer*	Vaskulitis (inkl. anti-neutrofil cytoplasmatisk antistof-positiv vaskulitis)	Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaktioner (inklusive angioødem, bronkospasme), sarkoidose		Forværring af symptomer på dermatomyositis
Nervesystemet	Hovedpine			CNS-demyeliniserings tilfælde som antyder multipel sklerose eller lokaliserede demyeliniserings forhold som for eksempel opticusneuritis og transversel myelitis (se pkt 4.4). Perifere demyeliniserende hændelser herunder Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal		

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
				motorisk neuropati (se pkt 4.4), anfald		
Øjne			Uveitis, scleritis			
Hjerte			Forværring af hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).	Nyopstået hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).		
Luftveje, thorax og mediastinum				Interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose)*		
Mave-tarm-kanalen			Inflammatorisk tarmsygdom			
Lever og galdeveje			Forhøjede leverenzymmer*	Autoimmun hepatitis*		
Hud og subkutane væv		Pruritus, udslæt	Angioedem, psoriasis (herunder nyt udbrud eller forværring og pustuløst, primært håndflader og fodsåler), urticaria, psoriasisagtigt udslæt,	Stevens-Johnson syndrom, kutan vasculitis (inkl. hypersensitivitets vaskulitis), erythema multiforme, lichenoide reaktioner	Toksisk epidermal nekrolyse	
Knogler, led, muskler og bindevæv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-lignende syndrom		
Nyrer og urinveje				Glomerulonefritis		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, erytem, kløe, smerte, hævelse)*	Pyreksi				

* se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Der er observeret 129 nye maligniteter af forskellig type hos 4.114 patienter med reumatoid artrit, som i kliniske forsøg blev behandlet med Enbrel i op til ca. 6 år, inklusiv 231 patienter behandlet med Enbrel i kombination med methotrexat i det to-årige aktivt kontrollerede forsøg. De observerede tal og forekomster i disse kliniske forsøg svarede til dem, der forventedes for den behandlede gruppe. Der blev rapporteret om i alt 2 maligniteter i kliniske studier af ca. 2 års varighed omfattende 240 patienter med psoriasisartrit behandlet med Enbrel. I kliniske studier af mere end 2 års varighed med 351 patienter med

ankyloserende spondylitis blev der rapporteret om 6 maligniteter hos patienter behandlet med Enbrel. I dobbeltblinde og åbne studier af op til 2,5 års varighed omfattende 2.711 patienter med plaque psoriasis behandlet med Enbrel blev der rapporteret om 30 maligniteter og 43 tilfælde af ikke-melanom hudkræft.

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

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

Reaktioner på injektionsstedet

Sammenlignet med placebo, forekom der en betydeligt højere procentdel af reaktioner på injektionsstedet blandt patienter med reumatiske sygdomme, som blev behandlet med Enbrel (36 % *versus* 9 %).

Reaktioner på injektionsstedet forekom som regel i den første måned. Den gennemsnitlige varighed var ca. 3 til 5 dage. Der blev ikke givet nogen behandling for størstedelen af injektionsstedsreaktioner hos Enbrelbehandlingsgrupperne, og størstedelen af de patienter, som fik behandling, modtog topiske præparater som for eksempel cortikosteroider eller antihistaminer til oral indtagelse. Derudover udviklede nogle patienter fornyede injektionsstedsreaktioner, som var karakteriseret af en hudreaktion på det nyeste injektionssted og en samtidig fremkomst af injektionsstedsreaktioner på tidligere injektionssteder. Disse reaktioner var generelt forbigående og opstod ikke igen efter behandling.

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

Alvorlige infektioner

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

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

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

Der er rapporteret om opportunistiske infektioner i forbindelse med Enbrel, herunder invasive svampeinfektioner samt parasitinfektion (herunder forårsaget af protozoer), virale (inkl. herpes zoster) og bakterielle (herunder *Listeria* og *Legionella*) og atypiske mykobakterielle infektioner. Data fra flere kliniske studier viste, at den samlede forekomst af opportunistiske infektioner var 0,09 % for de 15.402

patienter, som blev behandlet med Enbrel. Den eksponeringsjusterede hyppighed var 0,06 tilfælde per 100 patientår.

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

Autoantistoffer

Voksne patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på flere tidspunkter. Af de patienter med reumatoid artrit, som blev evalueret for antinukleare antistoffer (ANA), var den procentdel af patienter, som udviklede nye positive antinukleare antistoffer ($\geq 1:40$), højere hos patienter, som modtog behandling med Enbrel (11 %), end hos patienter med placebo-behandling (5 %). Den procentdel af patienter, som udviklede nye positive anti-dobbeltstrengede DNA-antistoffer, var også højere ved radioimmunbestemmelse (15 % af patienter, der blev behandlet med Enbrel, sammenlignet med 4 % af de patienter, der fik placebo) og ved *Crithidia liciliae*-bestemmelse (3 % af patienter, der blev behandlet med Enbrel sammenlignet med ingen af de patienter, der fik placebo). Den andel af patienter, der fik behandling med Enbrel, og som udviklede anticardiolipin-antistoffer, steg i samme omfang som for patienter, der fik placebo. Det vides ikke, hvilken virkning en langvarig behandling med Enbrel vil have på udviklingen af autoimmunsygdomme.

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

Pancytopeni og aplastisk anæmi

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

Interstitiel lungesygdom

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

Samtidig behandling med anakinra

I studier, hvor voksne patienter blev behandlet samtidig med Enbrel og anakinra, blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med Enbrel alene, og 2 % af patienterne (3/139) udviklede neutropeni (absolut neutrofil-tælling $< 1000/\text{mm}^3$). En patient med neutropeni udviklede cellulitis, som svandt efter hospitalsindlæggelse (se pkt. 4.4 og 4.5).

Forhøjede leverenzzymer

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

Autoimmun hepatitis

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

Pædiatrisk population

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

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

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

I et studie med børn i alderen 4 til 17 år med juvenil, idiopatisk artrit fik 43 af 69 (62 %) af børnene en infektion, mens de fik Enbrel i løbet af studiets 3 måneder (del 1, *open-label*), og hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner var ens hos 58 patienter, som gennemførte 12 måneders utilsløret forlænget behandling. Typerne og andelen af andre bivirkninger hos patienter med juvenil idiopatisk artrit var de samme som dem, man så i studier af Enbrel til voksne patienter med reumatoid artrit, og hovedparten var milde. Flere bivirkninger blev rapporteret hyppigere hos 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fik Enbrel i 3 måneder, i sammenligning med 349 voksne patienter med reumatoid artrit. Disse omfattede hovedpine (19 % af patienterne, 1,7 forekomst pr. patientår), kvalme (9 %, 1,0 forekomst pr. patientår), abdominal smerte (19 %, 0,74 forekomst pr. patientår), og opkastning (13 %, 0,74 forekomst pr. patientår).

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

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Tumornekrosefaktor (TNF) er et dominerende cytokin i betændelsesprocessen ved reumatoid artrit.

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

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

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

Voksne patienter med reumatoid artrit

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

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

Ca. 15 % af de forsøgspersoner, der fik Enbrel, opnåede ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre end 5 % af forsøgspersonerne i placebo gruppen. Blandt de patienter, der fik Enbrel, viste de kliniske reaktioner sig generelt inden for 1-2 uger efter påbegyndelse af behandlingen og skete næsten altid senest måned 3. Man så en dosisrespons: resultater med 10 mg lå mellem placebo og 25 mg. Enbrel var betydeligt bedre end placebo i alle dele af ACR-kriterierne såvel som andre mål for sygdomsaktiviteten af reumatoid artrit, der ikke er medtaget i ACR-responskriterierne, som f.eks. morgenstivhed. Der blev besvaret et spørgeskema om helbredstilstand

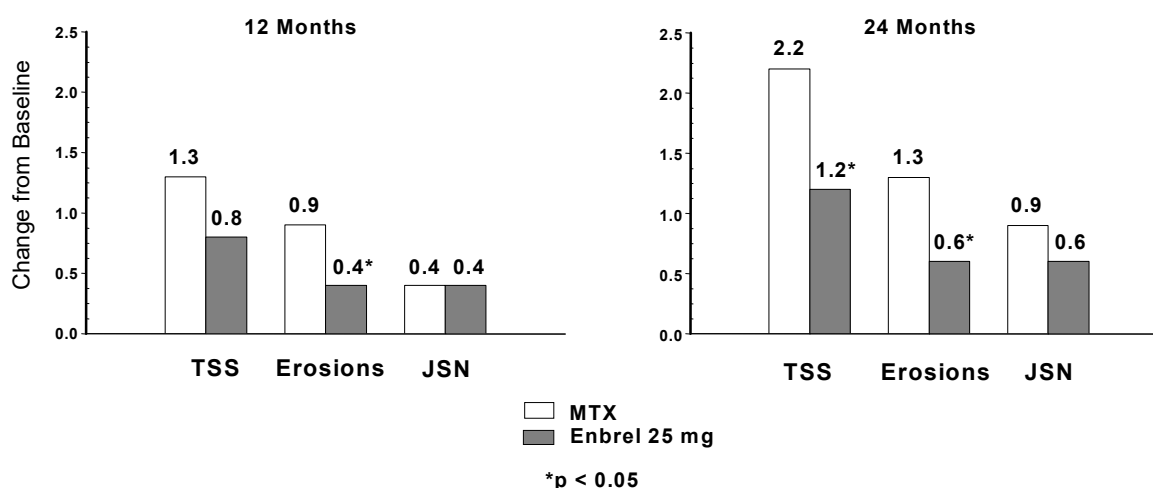
(SHT), omfattende handicap, vitalitet, mentalhygiejne, generel sundhedstilstand og helbredsstatus for arthritis-afhængige underområder hver 3. måned under forsøget. Alle underområder i SHT'et blev forbedret hos patienter, der var behandlet med Enbrel, ved 3 og 6 måneder sammenlignet med kontrolpersonerne.

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

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

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

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



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

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

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

Slutmål Tidspunkt	Methotrexat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Methotrexat (n = 231)
ACR Respons^a			
ACR20	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			
Baseline score ^b	5.5	5.7	5.5
Uge 52 score ^b	3.0	3.0	2.3 ^{†,ϕ}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Baseline	1,7	1,7	1,8
Uge 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

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

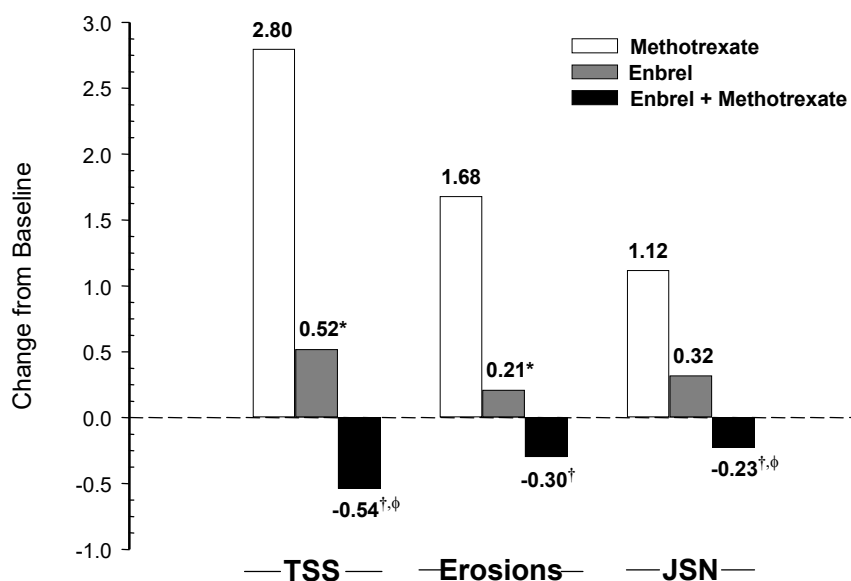
b: Værdier for sygdoms aktivitets score (*Disease Activity Score*, DAS) er middelværdier.

c: remission er defineret som DAS < 1,6

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

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

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



Parvis sammenligning af p-værdier: * = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel vs. methotrexat, † = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. methotrexat og ϕ = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. Enbrel

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

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

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

Voksne patienter med psoriasisartrit

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

subkutant to gange om ugen i 6 måneder. Ved afslutningen af det dobbeltblinde studie kunne patienterne indgå i et langtids-, åbent, forlænget studie med en samlet varighed på op til 2 år.

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

**Respons hos patienter med psoriasisartrit i
placebokontrollerede forsøg**

Psoriasisartrit respons	% af patienter	
	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 gange om ugen
- b: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo
- c: $p < 0,01$, Enbrel vs. placebo

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

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

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

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

SE = standard error

a. p = 0,0001

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

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

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

Voksne patienter med ankyloserende spondylitis

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

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

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

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

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

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

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

Voksne patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit

Studie 1

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

I sammenligning med placebo gav behandlingen med Enbrel en statistisk signifikant forbedring i ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6. Der blev også iagttaget en signifikant forbedring for ASAS på partiel remission og BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) 50. Resultaterne fra uge 12 er vist i tabellen nedenfor.

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

Dobbelblindet klinisk respons i uge 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 delvis remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Nogle patienter leverede ikke fuldstændige data for alle endepunkter

**ASAS=*Assessment in Spondyloarthritis International Society*

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

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

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

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

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

Studie 2

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

209 voksne patienter med aktiv nr-AxSpa (i alderen 18 til 49 år), defineret som de patienter, der opfyldte ASAS-klassifikationskriterierne (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) for aksial spondyloartrit (men ikke opfyldte de modificerede New York-kriterier for AS), som havde positive fund ved MR-scanning (aktiv inflammation på MR-scanning, som kraftigt tyder på sacroiliitis associeret med SpA) og/eller positiv hsCRP (defineret som højfølsomt C-reaktivt protein [hsCRP] > 3 mg/l), og aktive symptomer defineret ved en ASDAS CRP større end eller lig med 2,1 ved screeningsbesøget, fik åben Enbrel 50 mg ugentligt plus stabil baggrunds-NSAID ved den optimalt tolererede antiinflammatoriske dosering i 24 uger i periode 1. Det var også et krav, at patienterne havde et utilstrækkeligt respons eller var intolerante over for to eller flere NSAID'er. Ved uge 24 opnåede 119 (57 %) patienter inaktiv sygdom, hvorefter de indtrådte i periode 2, en 40-ugers fase uden behandling, hvor forsøgspersonerne seponerede etanercept, men vedblev med baggrunds-NSAID. Det primære effektmål var forekomsten af opblussen (defineret som en ASDAS erythrocytsedimentationsrate (ESR) større end eller lig med 2,1) inden for 40 uger efter seponering af Enbrel. Patienter, der havde opblussen, blev igen sat i behandling med Enbrel 50 mg ugentligt i 12 uger (periode 3).

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

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

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

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

Voksne patienter med plaque psoriasis

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

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

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

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

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

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

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

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

Respons (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----			-----Studie 4-----			
	Placebo n = 166 uge 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 uge 12	-----Enbrel----		Placebo n = 46 uge 12	-----Enbrel----	
		25 mg 2 x uge n=162 uge 12	50 mg 2 x uge n=162 uge 24 ^a	50 mg 2 x uge n = 164 uge 12	74* 77		25 mg 50 mg 2 x uge 2 x uge n = 196 n = 196 uge 12 uge 12	50 mg 50 mg 1 x uge 1 x uge n = 96 n = 90 uge 12 uge 24 ^a		69* 83	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , klar eller næsten klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 sammenlignet med placebo

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

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

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

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

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

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

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

En analyse af data fra de kliniske studier afslørede ingen *baseline* sygdoms karakteristika, som kunne understøtte klinikerens valg af bedste dosering (intermitterende eller kontinuerlig). Valget af

intermitterende eller kontinuerlig behandling skal derfor baseres på lægens bedømmelse og den enkelte patients behov.

Antistoffer mod Enbrel

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

I kliniske studier af op til 12 måneders varighed med patienter i behandling med godkendte doser af etanercept var den kumulative incidens af anti-etanercept antistoffer ca. 6 % af patienterne med reumatoid artrit, 7,5 % af patienterne med psoriasisartrit, 2 % af patienterne med ankyloserende spondylitis, 7 % af patienterne med psoriasis, 9,7 % af patienterne med pædiatrisk psoriasis og 4,8 % af patienterne med juvenil, idiopatisk artrit.

Andelen af patienter, som udvikler antistoffer mod etanercept i langtidsstudier (af op til 3,5 års varighed) stiger over tid som forventet. Da antistofferne er forbigående af natur, var incidensen af antistofdannelse ved hvert bedømmelsespunkt typisk mindre end 7 % af patienterne med reumatoid artrit og psoriasis.

I et langtidsstudie med psoriasispatienter, som fik 50 mg to gange om ugen i 96 uger, var incidensen af antistoffer ved hvert bedømmelsespunkt op til ca. 9 %.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

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

Sygdomsopblussen blev defineret som en ≥ 30 % forværring af tre af seks JRA kernekriterier og ≥ 30 % forbedring i højst en af seks JRA kernekriterier, og et minimum af to aktive led.

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

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

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

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

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

Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra det oprindelige studie.

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

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

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

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

Resultater for pædiatrisk plaque psoriasis efter 12 uger

	Enbrel 0,8 mg/kg 1 gang om ugen (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”klar” eller ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Forkortelse: sPGA: *static Physician Global Assessment*

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Absorption

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

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

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med ankyloserende spondylitis var etanercept *steady-state*-AUC henholdsvis 466 µg•t/ml og 474 µg•t/ml for 50 mg Enbrel en gang om ugen (N = 154) og 25 mg to gange om ugen (N = 148).

Fordeling

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

Elimination

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

Der er ingen klar farmakokinetisk forskel mellem mænd og kvinder.

Linearitet

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Ældre

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

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

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

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

Enbrel forårsagede ikke letalitet eller genkendelige tegn på toksicitet hos mus eller rotter efter en enkelt subkutan dosis på 2000 mg/kg eller en enkelt intravenøs dosis på 1000 mg/kg. Enbrel fremkaldte ikke dosisbegrænsende eller målorgantoksicitet hos cynomolgus-aber efter subkutan administration to gange ugentligt i 4 eller 26 uger i træk med en dosis (15 mg/kg), som resulterede i AUC-baserede serumkoncentrationer af stoffet, der var over 27 gange højere end dem, der blev opnået hos mennesker ved den anbefalede dosis på 25 mg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose
Natriumchlorid
L-Argininhydrochlorid
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

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

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar glassprøjte (type I glas) med rustfri stålkanyle, gummikanylehætte og plastikstempel.
Æskerne indeholder 4, 8, 12 eller 24 fyldte injektionssprøjter med Enbrel og 4, 8, 12 eller 24 alkoholservietter. Kanylehætten indeholder tør naturgummi (latex) (se pkt. 4.4). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar glassprøjte (type I glas) med rustfri stålkanyle, gummi kanylehætte og plastikstempel.
Æskerne indeholder 2, 4 eller 12 fyldte injektionssprøjter med Enbrel og 2, 4 eller 12 alkoholservietter. Kanylehætten indeholder tør naturgummi (latex) (se pkt. 4.4). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Før injektion bør Enbrel engangs fyldte injektionssprøjter få stuetemperatur (ca. 15-30 minutter). Kanylehætten skal ikke fjernes imens den fyldte injektionssprøjte opnår stuetemperatur. Opløsningen skal være klar til svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, gennemsigtige eller hvide proteinpartikler.

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

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

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 03. februar 2000
Dato for sidste fornyelse: 26 november 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Hver fyldt pen indeholder 25 mg etanercept.

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Hver fyldt pen indeholder 50 mg etanercept.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar, og farveløs til svagt gul eller lysebrun.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

- Reumatoid artrit

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

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

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

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

Juvenil idiopatisk artrit

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

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

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

Psoriasisartrit

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

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylitis (AS)

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

Nonradiografisk aksial spondylartrit

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

Plaque psoriasis

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

Pædiatrisk plaque psoriasis

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

4.2 Dosering og administration

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

Enbrel fyldt pen findes i styrkerne 25 mg og 50 mg. Der findes andre Enbrel pakninger i styrkerne 10 mg, 25 mg og 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

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

Psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og nonradiografisk aksial spondylartrit

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

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

Plaque psoriasis

Den anbefalede dosis er 25 mg Enbrel indgivet to gange om ugen eller 50 mg indgivet én gang om ugen. Alternativt kan 50 mg to gange om ugen indgives i op til 12 uger, efterfulgt af, hvis nødvendigt, en dosis

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

Særlige populationer

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering.

Ældre

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

Pædiatrisk population

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

Enbrels sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 2 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

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

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

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

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

Pædiatrisk plaque psoriasis (fra 6 år og ældre):

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

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

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

Administration

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

Sepsis eller risiko for sepsis.

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres (eller noteres) i patientjournalen.

Infektioner

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

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

Patienter, som udvikler en ny infektion, mens de gennemgår behandling med Enbrel, bør overvåges nøje. Administration af Enbrel skal ophøre, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion. Enbrels sikkerhed og virkning hos patienter med kroniske infektioner er ikke blevet vurderet. Læger skal være forsigtige, når de overvejer brug af Enbrel til patienter, der har en anamnese med tilbagevendende eller kroniske infektioner eller med tilgrundliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne til infektioner, for eksempel fremskreden eller dårligt kontrolleret diabetes.

Tuberkulose

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

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

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

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

Hepatitis B-reakivering

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

Forværring af hepatitis C

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

Samtidig behandling med anakinra

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

Samtidig behandling med abatacept

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

Allergiske reaktioner

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

Kanylehætten på den fyldte pen indeholder latex (tørt naturgummi), som kan forårsage overfølsomhedsreaktioner, hvis det håndteres af, eller hvis Enbrel indgives til, personer med kendt eller mulig overfølsomhed over for latex.

Immunsuppression

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

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

Enbrel's sikkerhed og virkning hos patienter med immunsuppression eller kroniske infektioner er ikke blevet vurderet.

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Solide og hæmatopoietiske maligniteter (eksklusive hudkræft)

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

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

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

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

Hudkræft

Der er indberetninger om melanom og ikke-melanom hudkræft (NMSC) hos patienter behandlet med TNF-antagonister, herunder Enbrel. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om Merkelcellekarcinom postmarketing hos patienter behandlet med Enbrel. Regelmæssige hudundersøgelser anbefales for alle patienter, og især for patienter med risikofaktorer for hudkræft. Ved kombination af resultater fra kontrollerede kliniske forsøg blev der observeret flere tilfælde af NMSC hos patienter behandlet med Enbrel, specielt psoriasispatienter, sammenlignet med kontrolpatienterne.

Vaccinationer

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

Dannelse af autoantistof

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

Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni og meget sjældne tilfælde af aplastisk anæmi, nogle med dødeligt udfald, er rapporteret hos patienter i behandling med Enbrel. Der bør udvises forsigtighed hos patienter i behandling med Enbrel, som tidligere har haft bloddyskrasi. Alle patienter og

forældre/plejere skal informeres om, at hvis patienten udvikler tegn eller symptomer, som kan pege på bloddyskrasi eller infektioner (f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning, bleghed) mens de er i behandling med Enbrel, skal de omgående søge læge. Sådanne patienter skal undersøges øjeblikkeligt, inkl. fuldstændig blodtælling. Hvis bloddyskrasi bekræftes, skal Enbrel-behandling ophøre.

Neurologiske sygdomme

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

Kombinationsbehandling

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

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

Nedsat nyre- og leverfunktion

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

Hjerteinsufficiens (hjertesvigt)

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

Alkoholisk hepatitis

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

Wegeners granulomatose

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

Hypoglykæmi hos patienter i diabetesbehandling

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

Særlige populationer

Ældre

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

Pædiatrisk population

Vaccinationer

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

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed. Patienter, som skal have diæt med lavt natriumindhold, kan oplyses om, at dette lægemiddel i det væsentlige er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med anakinra

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

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

Samtidig behandling med abatacept

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

Samtidig behandling med sulfasalazin

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

Samtidig behandling hvor interaktioner ikke er observeret

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

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

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

Amning

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

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammen drag af sikkerhedsprofilen

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

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

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

Bivirkninger opstillet i tabelform

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

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

Systemorganklasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (inklusive øvre luftvejsinfektion, bronkitis, blærebetændelse, hudinfektion)*		Alvorlige infektioner (inklusive lungebetændelse, cellulitis, bakteriel arthritis, sepsis og parasitinfektion)*	Tuberkulose, opportunistisk infektion (herunder invasive fungale, protozoale, bakterielle, atypiske mykobakterielle og virale infektioner samt Legionella-infektion)*		Hepatitis B reaktivering, listeria
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Ikke-melanom hudkræft* (se pkt. 4.4)	Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukæmi		Merkelcellekarcinom (se pkt. 4.4), Kaposi sarkom
Blod og lymfesystem			Thrombocytopeni, anæmi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anæmi*	Histiocytosis hæmatophagic (makrofagaktiveringssyndrom)*
Immunsystemet		Allergiske reaktioner (se Hud og subkutane væv), dannelse af autoantistoffer*	Vaskulitis (inkl. anti-neutrofil cytoplasmatisk antistof-positiv vaskulitis)	Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaktioner (inklusive angioødem, bronkospasme), sarkoidose		Forværring af symptomer på dermatomyositis
Nervesystemet	Hovedpine			CNS-demyeliniserings tilfælde som antyder multipel sklerose eller lokaliserede demyeliniserings forhold som for eksempel opticusneuritis og transversel myelitis (se pkt 4.4). Perifere demyeliniserende hændelser herunder Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal		

Systemorganklasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
				motorisk neuropati (se pkt 4.4), anfald		
Øjne			Uveitis, scleritis			
Hjerte			Forværring af hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).	Nyopstået hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).		
Luftveje, thorax og mediastinum				Interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose)*		
Mave-tarmkanalen			Inflammatorisk tarmsygdom			
Lever og galdeveje			Forhøjede leverenzymmer*	Autoimmun hepatitis*		
Hud og subkutane væv		Pruritus, udslæt	Angioedem, psoriasis (herunder nyt udbrud eller forværring og pustuløst, primært håndflader og fodsåler), urticaria, psoriasisagtigt udslæt	Stevens-Johnson syndrom, kutan vasculitis (inkl. hypersensitivitets vaskulitis), erythema multiforme, lichenoid reaktioner	Toksisk epidermal nekrolyse	
Knogler, led, muskler og bindevæv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-lignende syndrom		
Nyrer og urinveje				Glomerulonefritis		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, erytem, kløe, smerte, hævelse)*	Pyreksi				

* se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Der er observeret 129 nye maligniteter af forskellig type hos 4.114 patienter med reumatoid arthritis, som i kliniske forsøg blev behandlet med Enbrel i op til ca. 6 år, inklusiv 231 patienter behandlet med Enbrel i kombination med methotrexat i det to-årige aktivt kontrollerede forsøg. De observerede tal og forekomster i disse kliniske forsøg svarede til dem, der forventedes for den behandlede gruppe. Der blev rapporteret om i alt 2 maligniteter i kliniske studier af ca. 2 års varighed omfattende 240 patienter med psoriasisarthritis behandlet med Enbrel. I kliniske studier af mere end 2 års varighed med 351 patienter med

ankyloserende spondylitis blev der rapporteret om 6 maligniteter hos patienter behandlet med Enbrel. I dobbeltblinde og åbne studier af op til 2,5 års varighed omfattende 2.711 patienter med plaque psoriasis behandlet med Enbrel blev der rapporteret om 30 maligniteter og 43 tilfælde af ikke-melanom hudkræft.

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

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

Reaktioner på injektionsstedet

Sammenlignet med placebo, forekom der en betydeligt højere procentdel af reaktioner på injektionsstedet blandt patienter med reumatiske sygdomme, som blev behandlet med Enbrel (36 % *versus* 9 %).

Reaktioner på injektionsstedet forekom som regel i den første måned. Den gennemsnitlige varighed var ca. 3 til 5 dage. Der blev ikke givet nogen behandling for størstedelen af injektionsstedsreaktioner hos Enbrelbehandlingsgrupperne, og størstedelen af de patienter, som fik behandling, modtog topiske præparater som for eksempel cortikosterioder eller antihistaminer til oral indtagelse. Derudover udviklede nogle patienter fornyede injektionsstedsreaktioner, som var karakteriseret af en hudreaktion på det nyeste injektionssted og en samtidig fremkomst af injektionsstedsreaktioner på tidligere injektionssteder. Disse reaktioner var generelt forbigående og opstod ikke igen efter behandling.

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

Alvorlige infektioner

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

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

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

Der er rapporteret om opportunistiske infektioner i forbindelse med Enbrel, herunder invasive svampeinfektioner samt parasitinfektion (herunder forårsaget af protozoer), virale (inkl. herpes zoster), bakterielle (herunder *Listeria* og *Legionella*) og atypiske mykobakterielle infektioner. Data fra flere kliniske studier viste, at den samlede forekomst af opportunistiske infektioner var 0,09 % for de 15.402

patienter, som blev behandlet med Enbrel. Den eksponeringsjusterede hyppighed var 0,06 tilfælde per 100 patientår.

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

Autoantistoffer

Voksne patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på flere tidspunkter. Af de patienter med reumatoid artrit, som blev evalueret for antinukleare antistoffer (ANA), var den procentdel af patienter, som udviklede nye positive antinukleare antistoffer ($\geq 1:40$), højere hos patienter, som modtog behandling med Enbrel (11 %), end hos patienter med placebo-behandling (5 %). Den procentdel af patienter, som udviklede nye positive anti-dobbelstrengede DNA-antistoffer, var også højere ved radioimmunbestemmelse (15 % af patienter, der blev behandlet med Enbrel, sammenlignet med 4 % af de patienter, der fik placebo) og ved *Crithidia liciliae*-bestemmelse (3 % af patienter, der blev behandlet med Enbrel sammenlignet med ingen af de patienter, der fik placebo). Den andel af patienter, der fik behandling med Enbrel, og som udviklede anticardiolipin-antistoffer, steg i samme omfang som for patienter, der fik placebo. Det vides ikke, hvilken virkning en langvarig behandling med Enbrel vil have på udviklingen af autoimmunsygdomme.

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

Pancytopeni og aplastisk anæmi

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

Interstitiel lungesygdom

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

Samtidig behandling med anakinra

I studier, hvor voksne patienter blev behandlet samtidig med Enbrel og anakinra, blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med Enbrel alene, og 2 % af patienterne (3/139) udviklede neutropeni (absolut neutrofil-tælling $< 1000/\text{mm}^3$). En patient med neutropeni udviklede cellulitis, som svandt efter hospitalsindlæggelse (se pkt. 4.4 og 4.5).

Forhøjede leverenzzymer

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

Autoimmun hepatitis

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

Pædiatrisk population

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

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

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

I et studie med børn i alderen 4 til 17 år med juvenil, idiopatisk artrit fik 43 af 69 (62 %) af børnene en infektion, mens de fik Enbrel i løbet af studiets 3 måneder (del 1, *open-label*), og hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner var ens hos 58 patienter, som gennemførte 12 måneders utilsløret forlænget behandling. Typen og frekvensen af bivirkninger hos patienter med juvenil idiopatisk artrit var de samme som dem, man så i studier af Enbrel til voksne patienter med reumatoid artrit, og hovedparten var lette. Flere bivirkninger blev rapporteret hyppigere hos 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fik Enbrel i 3 måneder, i sammenligning med 349 voksne patienter med reumatoid artrit. Disse omfattede hovedpine (19 % af patienterne, 1,7 forekomst pr. patientår), kvalme (9 %, 1,0 forekomst pr. patientår), abdominalsmerter (19 %, 0,74 forekomst pr. patientår) og opkastning (13 %, 0,74 forekomst pr. patientår).

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

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Tumornekrosefaktor (TNF) er et dominerende cytokin i betændelsesprocessen ved reumatoid artrit. Forhøjede TNF-niveauer er også fundet i synovia og psoriasis plaque hos patienter med psoriasisartrit og i

serum og synovialt væv hos patienter med ankyloserende spondylitis. Ved plaque psoriasis fører infiltration med inflammatoriske celler, inklusiv T-celler, til forhøjede TNF niveauer i psoriasislæsionerne sammenlignet med niveauerne i ikke-angrebet hud. Etanercept er en kompetitiv inhibitor af TNF-binding til celleoverfladereceptorer og hæmmer dermed TNF's biologiske aktivitet.

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

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

Voksne patienter med reumatoid artrit

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

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

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

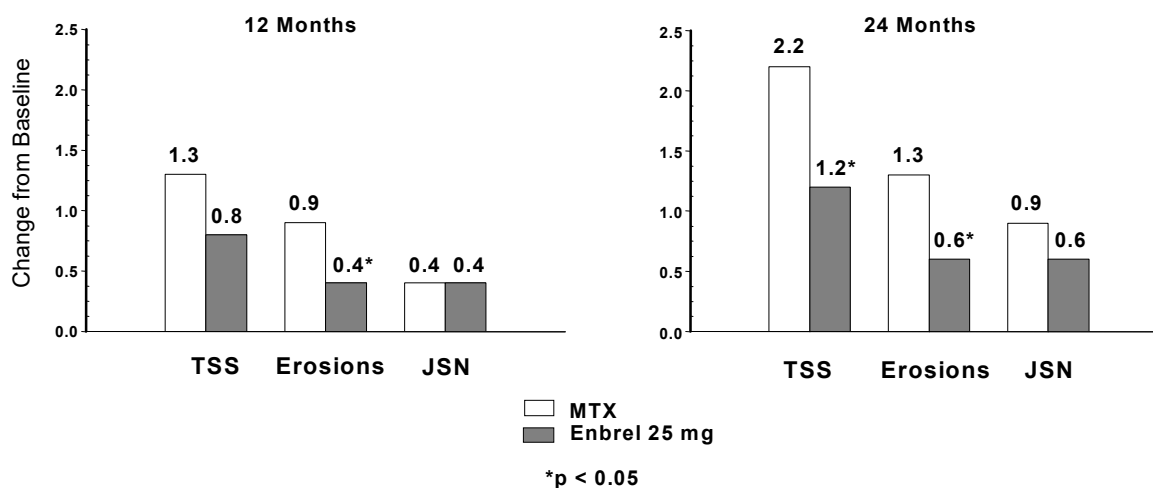
forbedret hos patienter, der var behandlet med Enbrel, ved 3 og 6 måneder sammenlignet med kontrolpersonerne.

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

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

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

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



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

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

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

Slutmål Tidspunkt	Methotrexat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Methotrexat (n = 231)
ACR Respons^a			
ACR20	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			
Baseline score ^b	5.5	5.7	5.5
Uge 52 score ^b	3.0	3.0	2.3 ^{†,ϕ}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Baseline	1,7	1,7	1,8
Uge 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

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

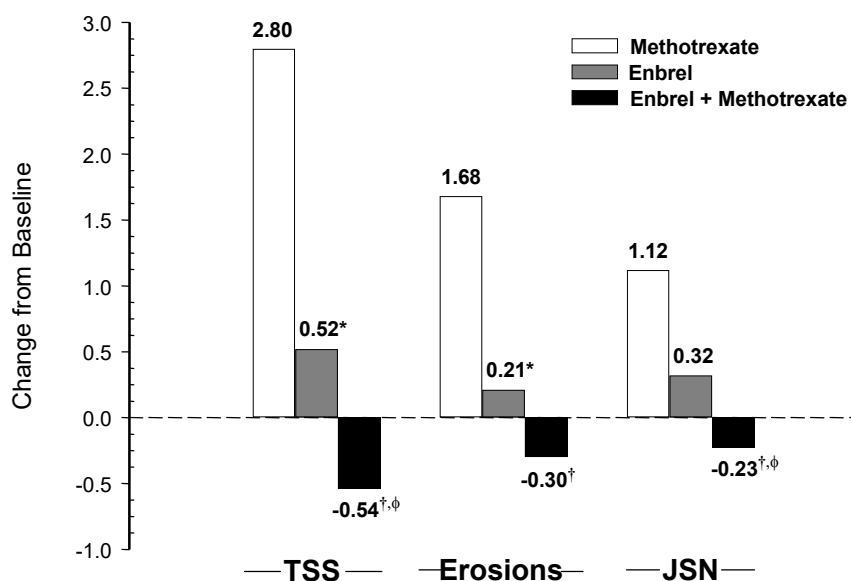
b: Værdier for sygdoms aktivitets score (*Disease Activity Score*, DAS) er middelværdier.

c: remission er defineret som DAS < 1,6

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

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

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



Parvis sammenligning af p-værdier: * = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel vs. methotrexat, † = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. methotrexat og ϕ = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. Enbrel

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

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

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

Voksne patienter med psoriasisartrit

Enbrels virkning blev bedømt i et randomiseret, dobbeltblindt placebokontrolleret studie med 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterne var mellem 18 og 70 år gamle og havde aktiv psoriasisartrit (≥ 3 svulne led og ≥ 3 ømme led) i mindst en af følgende former: (1) i distale interfalangeale led, (2) polyartikulær artrit (ingen reumatoide knuder og tilstedeværelse af psoriasis), (3) arthritis mutilans, (4) asymmetrisk psoriasisartrit eller (5) spondylitis-lignende ankylose. Patienterne havde også plaque psoriasis med et læsionsmål på ≥ 2 cm i diameter. Patienterne var tidligere blevet behandlet med NSAID (86 %), DMARD (80 %) og kortikosteroider (24 %). Patienter, som var i gang med methotrexat-behandling

(stabile ≥ 2 måneder) kunne fortsætte på en fast dosis på ≤ 25 mg/uge methotrexat. Doser på 25 mg Enbrel (baseret på dosisstudier hos patienter med reumatoid arthritis) eller placebo blev indgivet subkutant to gange om ugen i 6 måneder. Ved afslutningen af det dobbeltblinde studie kunne patienterne indgå i et langtids-, åbent, forlænget studie med en samlet varighed på op til 2 år.

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

**Respons hos patienter med psoriasisartrit i
placebokontrollerede forsøg**

	% af patienter	
	Placebo	Enbrel ^a
Psoriasisartrit 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 gange om ugen

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

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

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

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

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

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

SE = standard error

a. p = 0,0001

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

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

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

Voksne patienter med ankyloserende spondylitis

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

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

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

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

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

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

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

Voksne patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit

Studie 1

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

I sammenligning med placebo gav behandlingen med Enbrel en statistisk signifikant forbedring i ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6. Der blev også iagttaget en signifikant forbedring for ASAS på partiel remission og BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) 50. Resultaterne fra uge 12 er vist i tabellen nedenfor.

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

Dobbelblindet klinisk respons i uge 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 delvis remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Nogle patienter leverede ikke fuldstændige data for alle endepunkter

**ASAS=*Assessment in Spondyloarthritis International Society*

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

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

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

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

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

Studie 2

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

209 voksne patienter med aktiv nr-AxSpa (i alderen 18 til 49 år), defineret som de patienter, der opfyldte ASAS-klassifikationskriterierne (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) for aksial spondyloartrit (men ikke opfyldte de modificerede New York-kriterier for AS), som havde positive fund ved MR-scanning (aktiv inflammation på MR-scanning, som kraftigt tyder på sacroiliitis associeret med SpA) og/eller positiv hsCRP (defineret som højfølsomt C-reaktivt protein [hsCRP] > 3 mg/l), og aktive symptomer defineret ved en ASDAS CRP større end eller lig med 2,1 ved screeningsbesøget, fik åben Enbrel 50 mg ugentligt plus stabil baggrunds-NSAID ved den optimalt tolererede antiinflammatoriske dosering i 24 uger i periode 1. Det var også et krav, at patienterne havde et utilstrækkeligt respons eller var intolerante over for to eller flere NSAID'er. Ved uge 24 opnåede 119 (57 %) patienter inaktiv sygdom, hvorefter de indtrådte i periode 2, en 40-ugers fase uden behandling, hvor forsøgspersonerne seponerede etanercept, men vedblev med baggrunds-NSAID. Det primære effektmål var forekomsten af opblussen (defineret som en ASDAS erythrocytsedimentationsrate (ESR) større end eller lig med 2,1) inden for 40 uger efter seponering af Enbrel. Patienter, der havde opblussen, blev igen sat i behandling med Enbrel 50 mg ugentligt i 12 uger (periode 3).

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

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

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

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

Voksne patienter med plaque psoriasis

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

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

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

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

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

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

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

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

Respons (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----			-----Studie 4-----			
	Placebo n = 166 uge 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 uge 12	-----Enbrel----		Placebo n = 46 uge 12	-----Enbrel----	
		25 mg 2 x uge n=162 uge 12	50 mg 2 x uge n = 162 uge 24 ^a	50 mg 2 x uge n = 164 uge 12	74* 77		25 mg 50 mg 2 x uge 2 x uge n = 196 n = 196 uge 12 uge 12	50 mg 50 mg 1 x uge 1 x uge n = 96 n = 90 uge 12 uge 24 ^a			
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , klar eller næsten klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 sammenlignet med placebo

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

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

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

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

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

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

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

En analyse af data fra de kliniske studier afslørede ingen *baseline* sygdoms karakteristika, som kunne understøtte klinikerens valg af bedste dosering (intermitterende eller kontinuerlig). Valget af

intermitterende eller kontinuerlig behandling skal derfor baseres på lægens bedømmelse og den enkelte patients behov.

Antistoffer mod Enbrel

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

I kliniske studier af op til 12 måneders varighed med patienter i behandling med godkendte doser af etanercept var den kumulative incidens af anti-etanercept antistoffer ca. 6 % af patienterne med reumatoid artrit, 7,5 % af patienterne med psoriasisartrit, 2 % af patienterne med ankyloserende spondylitis, 7 % af patienterne med psoriasis, 9,7 % af patienterne med pædiatrisk psoriasis og 4,8 % af patienterne med juvenil, idiopatisk artrit.

Andelen af patienter, som udvikler antistoffer mod etanercept i langtidsstudier (af op til 3,5 års varighed), stiger over tid som forventet. Da antistofferne er forbigående af natur, var incidensen af antistofdannelse ved hvert bedømmelsespunkt typisk mindre end 7 % af patienterne med reumatoid artrit og psoriasis.

I et langtidsstudie med psoriasispatienter, som fik 50 mg to gange om ugen i 96 uger, var incidensen af antistoffer ved hvert bedømmelsespunkt op til ca. 9 %.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

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

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

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

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

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

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

Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra det oprindelige studie.

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

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

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

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

Resultater for pædiatrisk plaque psoriasis efter 12 uger

	Enbrel 0,8 mg/kg 1 gang om ugen (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”klar” eller ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Forkortelse: sPGA: *static Physician Global Assessment*

a. p < 0,0001 sammenlignet med placebo

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Absorption

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

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

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med ankyloserende spondylitis var etanercept *steady-state*-AUC henholdsvis 466 µg•t/ml og 474 µg•t/ml for 50 mg Enbrel en gang om ugen (N = 154) og 25 mg to gange om ugen (N = 148).

Fordeling

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

Elimination

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

Der er ingen klar farmakokinetisk forskel mellem mænd og kvinder.

Linearitet

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Ældre

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

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

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

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

Enbrel forårsagede ikke letalitet eller genkendelige tegn på toksicitet hos mus eller rotter efter en enkelt subkutan dosis på 2000 mg/kg eller en enkelt intravenøs dosis på 1000 mg/kg. Enbrel fremkaldte ikke dosisbegrænsende eller målorgantoksicitet hos cynomolgus-aber efter subkutan administration to gange ugentligt i 4 eller 26 uger i træk med en dosis (15 mg/kg), som resulterede i AUC-baserede serumkoncentrationer af stoffet, der var over 27 gange højere end dem, der blev opnået hos mennesker ved den anbefalede dosis på 25 mg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Saccharose
Natriumchlorid
L-Argininhydrochlorid

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

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

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

6.5 Emballagetype og pakningstørrelser

25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Fyldt pen indeholdende en 25 mg fyldt sprøjte med Enbrel. Sprøjten i pennen er lavet af klar type I glas med rustfri stålkanyle (27 gauge), gummikanylehætte og plastikstempel. Kanylehætten på den fyldte pen indeholder tør naturgummi (et derivat af latex). Se pkt. 4.4.

Æskerne indeholder 4, 8 eller 24 fyldte penne med Enbrel med 4, 8 eller 24 alkoholservietter. Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Fyldt pen indeholdende en 50 mg fyldt sprøjte med Enbrel. Sprøjten i pennen er lavet af klar type I glas med rustfri stålkanyle (27 gauge), gummikanylehætte og plastikstempel. Kanylehætten på den fyldte pen indeholder tør naturgummi (et derivat af latex). Se pkt. 4.4.

Æskerne indeholder 2, 4 eller 12 fyldte penne med Enbrel med 2, 4 eller 12 alkoholservietter. Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Før injektion bør Enbrel engangs fyldte penne opnå stuetemperatur (ca. 15-30 minutter). Kanylehætten skal ikke fjernes, imens den fyldte pen opnår stuetemperatur. Se gennem inspektionsvinduet at opløsningen er klar til svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og muligvis indeholder små, gennemsigtige eller hvide proteinpartikler.

Detaljeret vejledning om administration findes i indlægssedlen (se afsnit 7 ”Brugervejledning”).

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen

EU/1/99/126/023

EU/1/99/126/024

EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt pen

EU/1/99/126/019

EU/1/99/126/020

EU/1/99/126/021

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 03. februar 2000

Dato for sidste fornyelse: 26 november 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enbrel 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, til pædiatrisk brug

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 10 mg etanercept. Efter rekonstitution indeholder injektionsvæsken 10 mg/ml etanercept.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektion).

Pulveret er hvidt. Solvensen er en klar, farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Juvenil idiopatisk artrit

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

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

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

Pædiatrisk plaque psoriasis

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

4.2 Dosering og administration

Behandling med Enbrel bør iværksættes og overvåges af specialister med erfaring i diagnosticering og behandling af juvenil idiopatisk artrit eller pædiatrisk plaque psoriasis. Patienter i behandling med Enbrel bør få udleveret et eksemplar af 'Patientkort'.

Dosering

Særlige populationer

Nedsat nyre- eller leverfunktion:

Der kræves ingen dosisjustering.

Pædiatrisk population

Præparatstørrelsen med 10 mg er til pædiatriske patienter, der har fået ordineret en dosis på 10 mg eller mindre. Hvert 10 mg hætteglas Enbrel bør kun anvendes én gang til en enkelt patient og resterende indhold i hætteglasset bør bortkastes.

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

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

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

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

Pædiatrisk plaque psoriasis (fra 6 år og ældre)

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

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

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

Administration

Enbrel indgives ved subkutan injektion. Enbrel pulver til injektionsvæske skal rekonstitueres i 1 ml solvens inden brug (se pkt. 6.6).

Detaljeret vejledning om tilberedelse og administration af rekonstitueret Enbrel findes i indlægssedlen, afsnit 7, "Brugervejledning".

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

4.3 Kontraindikationer

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

Sepsis eller risiko for sepsis.

Behandling med Enbrel bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner, inkl. kroniske eller lokaliserede infektioner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres (eller noteres) i patientjournalen.

Infektioner

Patienterne bør undersøges for infektioner før, under og efter behandling med Enbrel, under hensyntagen til at middeleliminationshalveringstiden for etanercept er ca. 70 timer (spændende fra 7 til 300 timer).

Der er blevet rapporteret om alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infektioner, herunder invasive svampeinfektioner, listeriose og legionærsygdom i forbindelse med brugen af Enbrel (se pkt. 4.8). Disse infektioner skyldtes bakterier, mykobakterier, svampe, vira og parasitter (herunder protozoer). I visse tilfælde blev især svampe- og andre opportunistiske infektioner ikke diagnosticeret, hvilket resulterede i forsinket instituering af relevant behandling og i visse tilfælde død. Når patienterne bliver vurderet med hensyn til infektioner, bør patientens risiko for relevante opportunistiske infektioner (f.eks. eksponering for endemisk mykose) tages med i overvejelserne.

Patienter, som udvikler en ny infektion, mens de gennemgår behandling med Enbrel, bør overvåges nøje. Administration af Enbrel skal ophøre, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion. Enbrels sikkerhed og virkning hos patienter med kroniske infektioner er ikke blevet vurderet. Læger skal være forsigtige, når de overvejer brug af Enbrel til patienter, der har en anamnese med tilbagevendende eller kroniske infektioner eller med tilgrundliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne til infektioner, for eksempel fremskreden eller dårligt kontrolleret diabetes.

Tuberkulose

Der er indberettet tilfælde af aktiv tuberkulose, herunder miliær tuberkulose og tuberkulose med ekstrapulmonal position, hos patienter i behandling med Enbrel.

Før behandling med Enbrel påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose. Dette studie bør omfatte en detaljeret anamnese om tuberkulose eller mulig, tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller nuværende behandling med immunsuppressiva. Der bør udføres hensigtsmæssige screeningsstudier, dvs Mantoux' intrakutane tuberkulinreaktion og røntgen af thorax, på alle patienter (nationale anbefalinger kan være gældende). Det anbefales, at udførelsen af disse studier noteres i patientens 'Patientkort'. Receptudstedernes opmærksomhed henledes på risikoen for falsk negative resultater af Mantoux-testen, specielt hos patienter som er alvorligt syge eller immunforsvarskompromitterede.

Hvis diagnosen aktiv tuberkulose stilles, må behandling med Enbrel ikke påbegyndes. Hvis diagnosen inaktiv (latent) tuberkulose stilles, skal behandling af latent tuberkulose påbegyndes med anti-tuberkulosebehandling i overensstemmelse med nationale anbefalinger, før behandling med Enbrel påbegyndes. I denne situation bør risk-benefit-forholdet ved behandlingen med Enbrel overvejes meget nøje.

Alle patienter skal informeres om at søge lægelig rådgivning, hvis der viser sig tegn/symptomer, som kunne tyde på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, afmagring/vægttab, let feber) under eller efter behandling med Enbrel.

Hepatitis B-reaktivering

Der er indberetninger om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som tidligere havde været inficeret med hepatitis B-virus (HBV), og som samtidig fik behandling med TNF-antagonister, herunder Enbrel. Dette omfatter rapporter om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som var anti-HBc-positive, men HBsAg-negative. Patienter bør testes for HBV-infektion inden opstart af behandling med Enbrel. Patienter, der testes positive for HBV-infektion, bør konsultere en læge med ekspertise i behandling af hepatitis B. Der bør udvises forsigtighed, hvis Enbrel gives til patienter, der tidligere har været inficeret med HBV. Disse

patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem hele behandlingsforløbet og i flere uger efter, at behandlingen er afsluttet. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra HBV-inficerede patienter, der har fået antiviral behandling samtidig med TNF-antagonist-behandling. Patienter, der udvikler HBV-infektion, bør stoppe behandlingen med Enbrel og starte effektiv antiviral behandling med passende supportiv behandling.

Forværring af hepatitis C

Der er indberetninger om forværring af hepatitis C hos patienter i behandling med Enbrel. Enbrel skal anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med hepatitis C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administration af Enbrel og anakinra er blevet forbundet med en øget risiko for alvorlige infektioner og neutropeni sammenlignet med Enbrel alene. Denne kombination har ikke vist øget klinisk værdi. Derfor anbefales denne kombinerede brug af Enbrel og anakinra ikke (se pkt. 4.5 og 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniske studier resulterede samtidig administration af abatacept og Enbrel i et øget antal tilfælde af alvorlige bivirkninger. Denne kombination har ikke vist øget klinisk udbytte. Denne brug frarådes (se pkt. 4.5).

Allergiske reaktioner

Der er hyppigt rapporteret om allergiske reaktioner associeret med administration af Enbrel. Allergiske reaktioner har indbefattet angio-ødem og urticaria, alvorlige reaktioner er forekommet. Hvis der opstår en alvorlig allergisk reaktion eller anafylaksi, skal behandling med Enbrel ophøre med det samme, og en egnet behandling skal begynde.

Gummihætten (lukningen) på spidsen af sprøjten med solvens indeholder latex (tørt naturgummi), som kan forårsage overfølsomhedsreaktioner, når den håndteres af, eller når Enbrel gives til, personer med kendt eller mulig overfølsomhed over for latex.

Immunsuppression

Der er mulighed for, at TNF-antagonister, herunder Enbrel, kan påvirke patientens modstandsdygtighed over for infektioner og maligniteter, eftersom TNF formidler betændelse og modulerer celleimmunrespons. I et studie med 49 voksne patienter med reumatoid artrit, som blev behandlet med Enbrel, var der ingen tegn på nedsættelse af tardiv overfølsomhed, nedsættelse af immunoglobulin-niveauer eller ændring i optællingen af effektorcellepopulationer.

To patienter med juvenil, idiopatisk artrit udviklede varicellainfektion og tegn og symptomer på aseptisk meningitis, som forsvandt uden følgetilstande. Patienter, som er signifikant udsat for varicellavirus, bør midlertidigt stoppe behandlingen med Enbrel, og profylaktisk behandling med varicella zoster immunoglobulin bør overvejes.

Enbrels sikkerhed og virkning hos patienter med immunsuppression er ikke blevet vurderet.

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Solide og hæmatopoietiske maligniteter (eksklusive hudkræft)

Der er efter markedsføringen modtaget rapporter om forskellige maligniteter (herunder bryst- og lungecarcinom og lymfom) (se pkt. 4.8).

I de kontrollerede dele af de kliniske studier med TNF-antagonister blev der observeret flere tilfælde af lymfom blandt patienter, der fik en TNF-antagonist, sammenlignet med kontrolpatienterne. Forekomsten var dog sjælden, og opfølgningstiden for placebo-patienter var kortere end for patienter, der fik TNF-antagonistbehandling. Efter markedsføring af lægemidlet er der rapporteret leukæmitilfælde hos patienter, der har fået behandling med TNF-antagonister. Der er en øget baggrundsrisiko for lymfom og leukæmi hos patienter med reumatoid artrit med langvarig, meget aktiv inflammatorisk sygdom, hvilket komplicerer risikovurderingen.

På baggrund af den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi eller andre hæmatopoietiske eller solide maligniteter hos patienter behandlet med en TNF-antagonist ikke udelukkes. Det bør udvises forsigtighed, hvis behandling med en TNF-antagonist overvejes hos patienter med malign sygdom i anamnesen, eller hvis det overvejes at fortsætte behandlingen hos patienter, der udvikler maligne tilstande.

Efter markedsføring er der rapporteret om maligniteter, heraf nogle letale, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), der er behandlet med TNF-antagonister (start på behandling \leq 18 år), herunder Enbrel. Cirka halvdelen af disse tilfælde var lymfomer. De resterende tilfælde omfattede en række andre maligniteter, herunder sjældne maligniteter, der typisk bliver forbundet med immunsuppression. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for udvikling af maligniteter hos børn og unge behandlet med TNF-antagonister.

Hudkræft

Der er indberetninger om melanom og ikke-melanom hudkræft (NMSC) hos patienter behandlet med TNF-antagonister, herunder Enbrel. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om Merkelcellekarcinom postmarketing hos patienter behandlet med Enbrel. Regelmæssige hudundersøgelser anbefales for alle patienter, og især for patienter med risikofaktorer for hudkræft. Ved kombination af resultater fra kontrollerede kliniske forsøg blev der observeret flere tilfælde af NMSC hos patienter behandlet med Enbrel, specielt psoriasispatienter, sammenlignet med kontrolpatienterne.

Vaccinationer

Levende vacciner bør ikke gives samtidigt med Enbrel. Der foreligger ingen data om sekundær transmission af infektion via levende vacciner hos patienter, som får Enbrel. I et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret, randomiseret klinisk studie med voksne patienter med psoriasisartrit, modtog 184 af patienterne også en multivalent pneumokok polysakkarid vaccine i uge 4. I dette studie var de fleste psoriasisartrit patienter behandlet med Enbrel i stand til at rejse et effektivt B-celle immunrespons mod pneumokok-polysakkarid-vaccine, men aggregattitrene var moderat lavere, og få patienter havde dobbelt stigning i titrene i sammenligning med patienter, som ikke fik Enbrel. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Dannelse af autoantistof

Behandling med Enbrel kan resultere i dannelse af autoimmunantistoffer (se pkt. 4.8).

Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni og meget sjældne tilfælde af aplastisk anæmi, nogle med dødeligt udfald, er rapporteret hos patienter i behandling med Enbrel. Der bør udvises forsigtighed hos patienter i behandling med Enbrel, som tidligere har haft bloddyskrasi. Alle patienter og forældre/plejere skal informeres om, at hvis patienten udvikler tegn eller symptomer, som kan pege på bloddyskrasi eller infektioner (f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning, bleghed), mens de er i behandling med Enbrel, skal de omgående søge læge. Sådanne patienter skal undersøges øjeblikkeligt, inkl. fuldstændig blodtælling. Hvis bloddyskrasi bekræftes, skal Enbrel-behandling ophøre.

Neurologiske sygdomme

Der har været sjældne rapporter om CNS-demyeliniseringslidelser hos patienter behandlet med Enbrel (se pkt 4.8). Derudover har der i sjældne tilfælde været rapporteret om perifere demyeliniserende polyneuropatier (herunder Guillain-Barré-syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati). Selvom der ikke har været foretaget nogle kliniske studier for at evaluere Enbrel-behandling af patienter med multipel sclerose, har kliniske studier af andre TNF antagonister hos patienter med multipel sclerose vist forøgelse i sygdomsaktiviteten. En omhyggelig risiko/benefit evaluering, incl. neurologisk vurdering, anbefales, når Enbrel udskrives til patienter med eksisterende eller begyndende demyeliniseringssygdomme, eller til patienter som vurderes at have en øget risiko for at udvikle demyeliniseringssygdom.

Kombinationsbehandling

I en kontrolleret klinisk afprøvning af to års varighed med voksne patienter med reumatoid artrit resulterede kombinationen Enbrel og methotrexat ikke i uventede sikkerhedsfund, og sikkerhedsprofilen for Enbrel givet i kombination med methotrexat var den samme som de profiler, der er rapporteret fra studier af Enbrel og methotrexat alene. Der er langtidsstudier i gang til vurdering af sikkerheden ved kombinationsbehandlingen. Sikkerheden på lang sigt ved Enbrel-behandling i kombination med andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) er ikke klarlagt.

Brugen af Enbrel i kombination med andre systemiske behandlinger eller lysbehandling til behandling af psoriasis er ikke undersøgt.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Baseret på farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) er dosisjustering til patienter med renal eller hepatisk svækkelse ikke nødvendig; klinisk erfaring med disse patienter er begrænset.

Hjerteinsufficiens (hjertesvigt)

Læger bør udvise forsigtighed ved brug af Enbrel i patienter med hjerteinsufficiens (CHF). Der har været postmarketingrapporter om forværring af CHF, med og uden identificerbare fremskyndende faktorer hos patienter der tager Enbrel. Der har også været sjældne (< 0,1 %) rapporter om nyopstået CHF, herunder CHF hos patienter uden kendt forudeksisterende hjerte-kar-sygdom. Nogle af disse patienter har været under 50 år. To store kliniske forsøg, der evaluerede brugen af Enbrel i behandlingen af CHF, blev afsluttet før tiden på grund af manglende effektivitet. Selvom de ikke er endelige, antyder data fra ét af disse forsøg en mulig tendens til forværret CHF hos de patienter, der var anvist til Enbrel-behandling.

Alkoholisk hepatitis

I et fase II randomiseret, placebokontrolleret forsøg med 48 indlagte patienter behandlet med Enbrel eller placebo for moderat til svær alkoholisk hepatitis var Enbrel ikke effektivt, og mortaliteten for patienter behandlet med Enbrel var signifikant højere efter 6 måneder. Enbrel bør derfor ikke anvendes til behandling af patienter med alkoholisk hepatitis. Læger bør udvise forsigtighed ved behandling med Enbrel af patienter, som også har moderat til svær alkoholisk hepatitis.

Wegeners granulomatose

Et placebo-kontrolleret studie, hvor 89 voksne patienter blev behandlet med Enbrel sammen med standardbehandling (incl. cyclofosamid eller methotrexate, og glucokortikoider) i gennemsnitligt 25 måneder, viste ikke at Enbrel var effektivt til behandling af Wegeners granulomatose. Hyppigheden af ikke-kutane maligniteter af forskellig type var signifikant højere hos patienter behandlet med Enbrel end i kontrolgruppen. Enbrel anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose.

Hypoglykæmi hos patienter i diabetesbehandling

Der har været indberetninger om, at hypoglykæmi er opstået, efter behandling med Enbrel er påbegyndt hos patienter, der får behandling mod diabetes, hvilket har nødvendiggjort en nedsættelse af dosis af det anti-diabetiske lægemiddel hos nogle af disse patienter.

Særlige populationer

Aldre

I fase 3-forsøgene med reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis blev der ikke observeret nogen overordnede forskelle i bivirkninger, alvorlige bivirkninger og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år, som fik Enbrel, sammenlignet med yngre patienter. Der skal dog udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter, specielt med henblik på forekomst af infektioner.

Pædiatrisk population

Vaccinationer

Det anbefales, at pædiatriske patienter om muligt bringes à jour med al immunisering i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering, før behandling med Enbrel påbegyndes (se Vaccinationer ovenfor).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med anakinra

For voksne patienter i behandling med Enbrel og anakinra blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med patienter behandlet med enten Enbrel eller anakinra alene (historiske data).

I et dobbeltblindt placebo-kontrolleret studie blandt voksne patienter, der basalt blev behandlet med methotrexat, blev patienterne behandlet med Enbrel og anakinra desuden observeret at have en større hyppighed af alvorlige infektioner (7 %) og neutropeni end patienterne behandlet med Enbrel (se pkt. 4.4 og 4.8). Kombinationen af Enbrel og anakinra har ikke vist øgede kliniske fordele og anbefales derfor ikke.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniske studier resulterede samtidig administration af abatacept og Enbrel i et øget antal tilfælde af alvorlige bivirkninger. Denne kombination har ikke vist øget klinisk udbytte. Denne brug frarådes (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I et klinisk studie med voksne patienter i behandling med sulfasalazin, hvortil Enbrel blev tilføjet, havde patienterne i kombinationsgruppen et statistisk signifikant fald i middelværdierne for hvide blodlegemer sammenlignet med grupperne, der blev behandlet med enten Enbrel eller sulfasalazin alene. Den kliniske betydning af denne interaktion er ukendt. Læger skal være forsigtige, når de overvejer kombinationsbehandling med sulfasalazin.

Samtidig behandling hvor interaktioner ikke er observeret

Der er ikke observeret nogen interaktion i kliniske forsøg, hvor Enbrel blev indgivet sammen med glukocorticoider, salicylater (undtagen sulfasalazin), non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), smertestillende midler eller methotrexat. Se pkt. 4.4 om råd om vaccination.

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydende, farmakokinetiske lægemiddel-lægemiddel-interaktioner i studier med methotrexat, digoxin og warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal overveje at anvende sikker kontraception under behandlingen med Enbrel og i 3 uger efter behandlingen for at undgå graviditet.

Graviditet

Udviklingstoksicitetsstudier på rotter og kaniner har ikke afsløret nogen tegn på skader på fostre eller nyfødte rotter på grund af etanercept. To observationskohortestudier har undersøgt etanercepts virkning på graviditet. Ét observationsstudie viste, at der var en øget hyppighed af alvorlige medfødte misdannelser hos kvinder eksponeret for etanercept (n=370) i første trimester sammenlignet med kvinder, der ikke var blevet eksponeret for etanercept eller andre TNF-antagonister (n=164) under graviditeten (justeret oddsratio 2,4; 95 % CI: 1,0-5,5). Typene af de alvorlige medfødte misdannelser svarede til dem, der hyppigst blev rapporteret i den almene befolkning, og der blev ikke fundet et bestemt mønster i abnormiteterne. Studiet påviste ikke en øget hyppighed af spontan abort, dødfødsel, for tidlig fødsel eller mindre misdannelser. Et andet observationelt registerstudie omfattende flere lande sammenlignede risikoen for negative graviditetsudfald hos kvinder, der blev eksponeret for etanercept i de første 90 dage af graviditeten (n=425) sammenlignet med dem, der blev eksponeret for ikke-biologiske lægemidler (n=3497), og her blev der ikke observeret en øget risiko for alvorlige fødselsdefekter (odds ratio [OR]= 1,22, 95 % CI: 0,79-1,90; justeret OR = 0,96, 95 % CI: 0,58-1,60 efter justering efter land, maternel sygdom, paritet, maternel alder og rygning tidligt i graviditeten). Studiet viste heller ingen øget risiko for mindre alvorlige fødselsdefekter, for tidlig fødsel, dødfødsel eller infektioner i det første år for børn, der er født af kvinder eksponeret for etanercept under graviditeten. Enbrel bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt.

Etanercept passerer placenta og er påvist i serum hos spædbørn født af kvinder, der er blevet behandlet med Enbrel under graviditeten. Den kliniske effekt af dette er ikke kendt, men spædbørnene kan have en øget risiko for infektioner. Administration af levende vacciner til spædbørn inden for 16 uger efter moderens sidste Enbrel-dosis anbefales generelt ikke.

Amning

Efter subkutan administration til diegivende rotter blev etanercept udskilt i mælken og påvist i serum hos ungerne. Begrænsede data fra den publicerede litteratur indikerer, at etanercept er blevet påvist i lave koncentrationer i human mælk. Etanercept kan overvejes til anvendelse under amning, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Selvom den systemiske eksponering hos det ammede spædbarn forventes at være lav, eftersom etanercept i det store hele nedbrydes i mave-tarm-kanalen, er der kun begrænsede data til rådighed vedrørende den systemiske eksponering hos det ammede spædbarn. Derfor kan administration af levende vacciner (f.eks. BCG) til et spædbarn, der ammes af en moder, der får etanercept, overvejes 16 uger efter amningens ophør (eller tidligere, hvis der ikke kan påvises etanercept i serum fra spædbarnet).

Fertilitet

Der foreligger ikke prækliniske data angående peri- og postnatal etanercept-toksicitet, eller hvad angår etanercepts virkning på fertilitet og generel reproduktionsevne.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Enbrel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Pædiatrisk population:

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generelt var bivirkningerne hos de pædiatriske patienter af samme hyppighed og type som dem, man så hos voksne patienter (se nedenfor, Bivirkninger hos voksne). Forskellene i forhold til de voksne og andre specielle faktorer omtales i følgende afsnit.

Typen af infektioner, som blev observeret i kliniske studier med patienter med juvenil, idiopatisk artrit i alderen 2 til 18 år, var generelt milde til moderate og svarende til dem, som almindeligvis ses hos ambulante, pædiatriske populationer. Alvorlige rapporterede bivirkninger omfattede varicella med tegn og symptomer på aseptisk meningitis, som forsvandt under eftervirkninger (se også pkt. 4.4), appendicitis, gastroenteritis, depression/personlighedsforstyrrelse, sår på huden, oesofagitis/gastritis, gruppe A streptokok septisk chok, type 1 diabetes mellitus, samt infektion af bløddel eller post-operative sår.

I et studie med børn i alderen 4 til 17 år med juvenil, idiopatisk artrit fik 43 af 69 (62 %) af børnene en infektion, mens de fik Enbrel i løbet af studiets 3 måneder (del 1, *open-label*), og hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner var ens hos 58 patienter, som gennemførte 12 måneders utilsløret forlænget behandling. Typerne og andelen af andre bivirkninger hos patienter med juvenil idiopatisk artrit var de samme som dem, man så i studier af Enbrel til voksne patienter med reumatoid artrit, og hovedparten var milde. Flere bivirkninger blev rapporteret hyppigere hos 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fik Enbrel i 3 måneder, i sammenligning med 349 voksne patienter med reumatoid artrit. Disse omfattede hovedpine (19 % af patienterne, 1,7 forekomst pr. patientår), kvalme (9 %, 1,0 forekomst pr. patientår), abdominal smerte (19 %, 0,74 forekomst pr. patientår), og opkastning (13 %, 0,74 forekomst pr. patientår).

I kliniske studier omkring juvenil idiopatisk artrit var der 4 indberetninger om makrofag-aktiverings-syndrom.

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis

I et studie af 48 ugers varighed med 211 børn i alderen 4 til 17 år med pædiatrisk plaque psoriasis var de indberettede bivirkninger de samme som dem, man havde set i tidligere studier hos voksne med plaque psoriasis.

Voksenpopulation

Bivirkninger hos voksne

De mest almindelige rapporterede bivirkninger er reaktioner på injektionsstedet (som smerte, hævelse, kløe, rødme og blødning på indstiksstedet), infektioner (som infektioner i de øvre luftveje, bronkitis, blæreinfektioner og hudinfektioner), hovedpine, allergiske reaktioner, udvikling af autoantistoffer, kløe og feber.

Der er også rapporteret om alvorlige bivirkninger for Enbrel: TNF-antagonister som Enbrel påvirker immunsystemet, og brugen af dem kan påvirke kroppens forsvar mod infektioner og cancer. Alvorlige infektioner påvirker færre end 1 ud af 100 patienter, der behandles med Enbrel. Rapporterne har omfattet fatale og livstruende infektioner og sepsis. Der er også rapporteret om forskellige maligniteter i forbindelse med brugen af Enbrel, herunder cancer i bryst, lunger, hud og lymfekirtler (lymfom).

Der er også rapporteret om alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune reaktioner. Disse inkluderer sjældne rapporter om pancytopeni og meget sjældne rapporter om aplastisk anæmi. Centrale og perifere demyeliniserende hændelser er blevet set forholdsvis sjældent og meget sjældent i forbindelse med brug af Enbrel. Der har været sjældne rapporter om lupus, lupus-relaterede sygdomme og vaskulitis.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Følgende liste over bivirkninger er baseret på erfaringer fra kliniske forsøg og på postmarketing erfaring.

Indenfor organsystemklassifikationerne er bivirkningerne opført under overskrifter om hyppighed (antal patienter der forventes at komme ud for reaktionen). De følgende kategorier benyttes: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan-klasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Meget sjælden $< 1/10.000$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (inklusive øvre luftvejsinfektion, bronchitis, blærebetændelse, hudinfektion)*		Alvorlige infektioner (inklusive lungebetændelse, cellulitis, bakteriel arthritis, sepsis og parasitinfektion)*	Tuberkulose, opportunistisk infektion (herunder invasive fungale, protozoale, bakterielle, atypiske mykobakterielle og virale infektioner samt Legionella-infektion)*		Hepatitis B reaktivering, listeria
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Ikke-melanom hudkræft* (se pkt. 4.4)	Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukæmi		Merkelcellekarcinom (se pkt. 4.4), Kaposi sarkom
Blod og lymfesystem			Thrombocytopeni, anæmi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anæmi*	Histiocytosis haematophagica (makrofagaktiveringssyndrom) †
Immunsystemet		Allergiske reaktioner (se Hud og subkutane væv), dannelse af autoantistoffer*	Vaskulitis (inkl. anti-neutrofil cytoplasmatisk antistof-positiv vaskulitis)	Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaktioner (inklusive angioødem, bronkospasme), sarkoidose		Forværring af symptomer på dermatomyositis
Nervesystemet	Hovedpine			CNS-demyeliniserings tilfælde som antyder multipel sklerose eller lokaliserede demyeliniserings forhold som for eksempel opticusneuritis og transversel myelitis (se pkt 4.4). Perifere demyeliniserend		

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
				e hændelser herunder Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati (se pkt 4.4), anfald		
Øjne			Uveitis, scleritis			
Hjerte			Forværring af hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).	Nyopstået hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).		
Luftveje, thorax og mediastinum				Interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose)*		
Mave-tarm-kanalen			Inflammatorisk tarmsygdom			
Lever og galdeveje			Forhøjede leverenzymmer*	Autoimmun hepatitis*		
Hud og subkutane væv		Pruritus, udslæt	Angioedem, psoriasis (herunder nyt udbrud eller forværring og pustuløst, primært håndflader og fødsåler), urticaria, psoriasisagtigt udslæt	Stevens-Johnson syndrom, kutan vasculitis (inkl. hypersensitivitets vaskulitis), erythema multiforme, lichenoid reaktioner	Toksisk epidermal nekrolyse	
Knogler, led, muskler og bindevæv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-lignende syndrom		
Nyrer og urinveje				Glomerulo-nefritis		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, erytem, kløe, smerte, hævelse)*	Pyreksi				

* se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, nedenfor.

† Se ovenstående afsnit om ”Uønskede virkninger hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit.”

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenvær ende data)
--------------------	----------------------------	-------------------------------------	---	--	-----------------------------	--

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Der er observeret 129 nye maligniteter af forskellig type hos 4.114 patienter med reumatoid arthritis, som i kliniske forsøg blev behandlet med Enbrel i op til ca. 6 år, inklusiv 231 patienter behandlet med Enbrel i kombination med methotrexat i det to-årige aktivt kontrollerede forsøg. De observerede tal og forekomster i disse kliniske forsøg svarede til dem, der forventedes for den behandlede gruppe. Der blev rapporteret om i alt 2 maligniteter i kliniske studier af ca. 2 års varighed omfattende 240 patienter med psoriasisarthritis behandlet med Enbrel. I kliniske studier af mere end 2 års varighed med 351 patienter med ankyloserende spondylitis blev der rapporteret om 6 maligniteter hos patienter behandlet med Enbrel. I dobbeltblinde og åbne studier af op til 2,5 års varighed omfattende 2.711 patienter med plaque psoriasis behandlet med Enbrel blev der rapporteret om 30 maligniteter og 43 tilfælde af ikke-melanom hudkræft.

Der blev rapporteret om ialt 18 tilfælde af lymfom hos 7.416 patienter behandlet med Enbrel i kliniske studier omfattende reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis og psoriasis.

Rapporter om forskellige maligniteter (inkl. bryst- og lungecarcinom og lymfom), er blevet modtaget i postmarketingperioden (se pkt. 4.4).

Reaktioner på injektionsstedet

Sammenlignet med placebo, forekom der en betydeligt højere procentdel af reaktioner på injektionsstedet blandt patienter med reumatiske sygdomme, som blev behandlet med Enbrel (36 % versus 9 %).

Reaktioner på injektionsstedet forekom som regel i den første måned. Den gennemsnitlige varighed var ca. 3 til 5 dage. Der blev ikke givet nogen behandling for størstedelen af injektionsstedsreaktioner hos Enbrelbehandlingsgrupperne, og størstedelen af de patienter, som fik behandling, modtog topiske præparater som for eksempel cortikosteroider eller antihistaminer til oral indtagelse. Derudover udviklede nogle patienter fornyede injektionsstedsreaktioner, som var karakteriseret af en hudreaktion på det nyeste injektionssted og en samtidig fremkomst af injektionsstedsreaktioner på tidligere injektionssteder. Disse reaktioner var generelt forbigående og opstod ikke igen efter behandling.

I kontrollerede studier med patienter med plaque psoriasis fik ca. 13,6 % af patienterne behandlet med Enbrel reaktioner på injektionsstedet i løbet af de første 12 ugers behandling sammenlignet med 3,4 % af patienterne behandlet med placebo.

Alvorlige infektioner

I placebokontrollerede forsøg blev der ikke observeret nogen stigning i forekomsten af alvorlige infektioner (dødelige, livstruende, eller som kræver hospitalsindlæggelse eller intravenøs antibiotikabehandling). Alvorlige infektioner forekom hos 6,3 % af patienterne med reumatoid arthritis, som blev behandlet med Enbrel i op til 48 måneder. Disse infektioner omfattede f.eks. absces (forskellige steder), bakteræmi, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarré, diverticulitis, endocarditis (mistænkt), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, sår på benene, infektioner i munden, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumoni, pyelonephritis, sepsis, septisk arthritis, sinusitis, hudinfektion, sår på huden, urinvejsinfektion, vasculitis og sårinfektion. I det to-årige aktivt kontrollerede forsøg, hvor patienterne blev behandlet med enten Enbrel alene, methotrexat alene eller Enbrel i kombination med methotrexat, var antallet af alvorlige infektioner det samme i behandlingsgrupperne. Det kan dog ikke udelukkes, at kombinationen Enbrel og methotrexat kan være forbundet med en stigning i infektionsraten.

Der var ingen forskel i infektionsraten blandt patienter behandlet med Enbrel og patienter, som fik placebo mod plaque psoriasis, i placebokontrollerede studier af op til 24 ugers varighed. Blandt de alvorlige infektioner, som patienter i behandling med Enbrel kunne blive ramt af, var cellulitis, gastroenteritis, pneumoni, kolecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, streptokok-fasciitis, myositis,

septisk chok, diverticulitis og absces. I de dobbeltblinde og åbne studier med psoriasis arthritis indberettede én patient en alvorlig infektion (pneumoni).

Alvorlige og dødelige infektioner er blevet rapporteret ved brug af Enbrel. Rapporterede patogener omfatter bakterier, mykobakterier (herunder tuberkulose), vira og svamp. Nogle forekom i løbet af et par uger efter start af behandling med Enbrel hos patienter, som har tilgrundliggende sygdomsforhold (for eksempel diabetes, hjerteinsufficiens, patienthistorie med aktive eller kroniske infektioner) ud over reumatoid artrit (se pkt. 4.4). Enbrelbehandling kan forøge dødeligheden hos patienter med etableret sepsis.

Der er rapporteret om opportunistiske infektioner i forbindelse med Enbrel, herunder invasive svampeinfektioner samt parasitinfektion (herunder forårsaget af protozoer), virale (inkl. herpes zoster), bakterielle (herunder *Listeria* og *Legionella*) og atypiske mykobakterielle infektioner. Data fra flere kliniske studier viste, at den samlede forekomst af opportunistiske infektioner var 0,09 % for de 15.402 patienter, som blev behandlet med Enbrel. Den eksponeringsjusterede hyppighed var 0,06 tilfælde per 100 patientår.

Erfaringer efter markedsføring viser, at cirka halvdelen af alle indberetninger om opportunistiske infektioner på verdensplan var invasive svampeinfektioner. De mest almindeligt indberettede invasive svampeinfektioner var forårsaget af *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Invasive svampeinfektioner stod for mere end halvdelen af dødsfaldene blandt patienter, som udviklede opportunistiske infektioner. Hovedparten af tilfældene med dødelig udgang var patienter med *Pneumocystis* pneumoni, uspecifikke systemiske svampeinfektioner og aspergillose (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Voksne patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på flere tidspunkter. Af de patienter med reumatoid artrit, som blev evalueret for antinukleare antistoffer (ANA), var den procentdel af patienter, som udviklede nye positive antinukleare antistoffer ($\geq 1:40$), højere hos patienter, som modtog behandling med Enbrel (11 %), end hos patienter med placebo-behandling (5 %). Den procentdel af patienter, som udviklede nye positive anti-dobbelstrengede DNA-antistoffer, var også højere ved radioimmunbestemmelse (15 % af patienter, der blev behandlet med Enbrel, sammenlignet med 4 % af de patienter, der fik placebo) og ved *Crithidia liciliae*-bestemmelse (3 % af patienter, der blev behandlet med Enbrel sammenlignet med ingen af de patienter, der fik placebo). Den andel af patienter, der fik behandling med Enbrel, og som udviklede anticardiolipin-antistoffer, steg i samme omfang som for patienter, der fik placebo. Ingen patienter udviklede kliniske tegn, som tydede på et lupus-lignende syndrom eller andre nye autoimmunsygdomme. Det vides ikke, hvilken virkning en langvarig behandling med Enbrel vil have på udviklingen af autoimmunsygdomme.

I postmarketeringserfaring har der været rapporter om patienter, herunder rheumafaktor positive patienter, som har udviklet andre autoantistoffer i forbindelse med udslæt som er kompatibel med subaktiv kutan lupus eller diskoid lupus ved klinisk præsentation og biopsi.

Pancytopeni og aplastisk anæmi

Der har været postmarketeringsrapporter om pancytopeni og aplastisk anæmi, hvoraf visse havde dødelig udgang (se pkt. 4.4).

Interstitiel lungesygdom

I kontrollerede kliniske studier med etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af interstitiel lungesygdom hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,06 % (hyppighed 'sjælden'). I de kontrollerede kliniske studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af interstitiel lungesygdom 0,47 % (hyppighed 'ikke almindelig'). Der er efter markedsføring rapporteret om interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose), nogle med dødelig udgang.

Samtidig behandling med anakinra

I studier, hvor voksne patienter blev behandlet samtidig med Enbrel og anakinra, blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med Enbrel alene, og 2 % af patienterne

(3/139) udviklede neutropeni (absolut neutrofil-tælling $< 1000/\text{mm}^3$). En patient med neutropeni udviklede cellulitis, som svandt efter hospitalsindlæggelse (se pkt. 4.4 og 4.5).

Forhøjede leverenzymmer

I de dobbeltblinde perioder i kontrollerede kliniske studier af etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af bivirkningen 'forhøjede leverenzymmer' hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,54 % (hyppighed 'ikke almindelig'). I de dobbeltblinde perioder i kontrollerede kliniske studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af bivirkningen 'forhøjede leverenzymmer' 4,18 % (hyppighed 'almindelig').

Autoimmun hepatitis

I kontrollerede kliniske studier af etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af autoimmun hepatitis hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,02 % (hyppighed 'sjælden'). I kontrollerede studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af autoimmun hepatitis 0,24 % (hyppighed 'ikke almindelig').

Pædiatrisk population

Se ovenstående sammendrag af sikkerhedsprofilen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret dosisbegrænsende toksiciteter under kliniske forsøg med patienter med reumatoid arthritis. Den største dosis, der er blevet evalueret, var en intravenøs belastningsdosis på $32 \text{ mg}/\text{m}^2$ efterfulgt af subkutane doser på $16 \text{ mg}/\text{m}^2$, indgivet to gange ugentligt. En patient med reumatoid artrit tog ved en fejltagelse 62 mg Enbrel subkutant to gange om ugen i tre uger uden at registrere bivirkninger. Der er ingen kendt modgift mod Enbrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α) hæmmere.
ATC-kode: L04AB01.

Tumornekrosefaktor (TNF) er et dominerende cytokin i betændelsesprocessen ved reumatoid artrit. Forhøjede TNF-niveauer er også fundet i synovia og psoriasis plaque hos patienter med psoriasisartrit og i serum og synovialt væv hos patienter med ankyloserende spondylitis. Ved plaque psoriasis fører infiltration med inflammatoriske celler, inklusiv T-celler, til forhøjede TNF niveauer i psoriasislæsionerne sammenlignet med niveauerne i ikke-angrebet hud. Etanercept er en kompetitiv inhibitor af TNF-binding til celleoverfladereceptorer og hæmmer dermed TNF's biologiske aktivitet.

TNF og lymfotoksin er pro-inflammatoriske cytokiner, som binder sig til to adskilte celleoverfladereceptorer: 55-kilodalton (p55) og 75-kilodalton (p75) tumornekrosefaktorreceptorer (TNFR). Begge TNF-receptorer eksisterer naturligt i membranbundne og opløselige former. Opløselige TNF-receptorer menes at regulere biologisk TNF-aktivitet.

TNF og lymfotoksin eksisterer hovedsageligt som homotrimere, og deres biologiske aktivitet er afhængig af tværbinding af celleoverflade TNF-receptorer. Dimerisk opløselige receptorer som for eksempel etanercept har en højere affinitet for TNF end monomeriske receptorer og er betydeligt mere potent

kompetitive inhibitorer af TNF-binding til cellereceptorerne. Derudover bibringer brugen af en immunoglobulin Fc-region som et fusionselement i opbyggelsen af en dimerisk receptor en længere serum-halveringstid.

Virkningsmekanisme

Meget af den fælles patologi inden for reumatoid arthritis og ankyloserende spondylitis og hudpatologien ved plaque psoriasis formidles af pro-inflammatoriske molekyler, som er bundet i et netværk, der kontrolleres af TNF. Etanercept's virkningsmekanisme menes at være dens kompetitive hæmning af TNF-bindingen til celleoverflade TNF-receptorer, hvilket forhindrer TNF-formidlede cellereaktioner ved at gøre TNF biologisk inaktiv. Etanercept kan også modulere biologiske reaktioner, som kontrolleres af yderligere *downstream*-molekyler (f.eks. cytokiner, adhesionsmolekyler eller proteinaser), som forårsages eller reguleres af TNF.

Klinisk virkning og sikkerhed

Dette afsnit indeholder data fra tre studier hos patienter med juvenil idiopatisk arthritis, et studie hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis, fire studier med reumatoid arthritis hos voksne og fire studier med plaque psoriasis hos voksne.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk arthritis

Enbrel's sikkerhed og virkning blev vurderet i et to-delt studie med 69 børn med et polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk arthritis, som havde forskellige begyndelsestyper af juvenil idiopatisk arthritis (polyarthritis, pauciarthritis, systemisk frembrud). Patienterne, der indgik i studiet, var i alderen 4 til 17 år med moderat til svært aktivt polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk arthritis, resistent eller intolerant over for methotrexat. Patienterne fik fortsat en stabil dosis af et enkelt nonsteroidt anti-inflammatorisk præparat og/eller prednison (< 0,2 mg/kg/dag eller maksimum 10 mg). I første del af studiet fik alle patienter 0,4 mg/kg (maksimum 25 mg per dosis) Enbrel subkutant to gange om ugen. I anden del blev patienterne med klinisk respons på dag 90 randomiseret til at forsætte med Enbrel eller få placebo i fire måneder for at evaluere, om sygdommen blussede op. Responset blev målt ved brug af ACR Pedi 30, defineret som $\geq 30\%$ forbedring af mindst tre af seks og $\geq 30\%$ forværring af højst en af seks JRA kernekriterier, inkl. tælling af aktive led, bevægelsesbegrænsning, lægens og patientens/forældrenes almene bedømmelse, funktionsbedømmelse og erythrocyt-sedimentationsrate (ESR).

Sygdomsopblussen blev defineret som en $\geq 30\%$ forværring af tre af seks JRA kernekriterier og $\geq 30\%$ forbedring i højst en af seks JRA kernekriterier, og et minimum af to aktive led.

I første del af studiet viste 51 af 69 (74 %) af patienterne klinisk respons og deltog i anden del. I anden del fik 6 af 25 (24 %) patienter, som fortsatte med Enbrel, sygdomsopblussen sammenlignet med 20 af 26 (77 %) patienter, som fik placebo ($p=0,007$). Fra anden del's begyndelse var mediantiden til sygdomsopblussen ≥ 116 dage for patienter, som fik Enbrel, og 28 dage for patienter, som fik placebo. Af de patienter, som viste klinisk respons på 90 dage og indgik i anden del af studiet, fortsatte forbedringen hos nogle af patienterne, som fortsatte med Enbrel, fra måned 3 til måned 7, mens de, der fik placebo, ikke blev bedre.

I et åbent, forlænget sikkerhedsstudie fortsatte 58 pædiatriske patienter fra ovenstående studie (i alderen fra 4 år ved studiestart) med at få Enbrel i op til 10 år. Hyppigheden af alvorlige bivirkninger eller alvorlige infektioner steg ikke ved langvarig behandling.

Langtidssikkerhedsdata for Enbrel som monoterapi ($n=103$), Enbrel plus methotrexat ($n=294$) eller methotrexat som monoterapi ($n=197$) blev vurderet i op til 3 år i et register med 594 børn i alderen 2-18 år med juvenil idiopatisk arthritis; heraf var 39 i alderen 2-3 år. Generelt blev der hyppigere indberettet infektioner hos patienter, som blev behandlet med etanercept i forhold til methotrexat alene (3,8 % *versus* 2 %), og de infektioner, der var forbundet med brug af etanercept, var alvorligere.

I et andet åbent, enkelt-arm studie (n=127) blev 60 patienter med udvidet oligoartrit (EO) (15 patienter i alderen 2-4 år, 23 patienter i alderen 5-11 år og 22 patienter i alderen 12-17 år), 38 patienter med enthesitis-relateret artrit (i alderen 12-17 år) og 29 patienter med psoriasisartrit (i alderen 12-17 år) behandlet med 0,8 mg/kg Enbrel (op til maksimalt 50 mg per dosis) indgivet en gang om ugen i 12 uger. For hver JIA-undertype opfyldte størstedelen af patienterne ACR Pedi 30-kriteriet og viste en klinisk forbedring på sekundære endepunkter, herunder antallet af ømme led og lægernes samlede vurdering. Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra andre JIA-studier.

Af de 127 patienter i det oprindelige studie deltog 109 i det åbne forlængelsesstudie, hvor de blev fulgt i yderligere 8 år eller i alt op til 10 år. Ved afslutningen af forlængelsesstudiet havde 84/109 (77 %) patienter gennemført studiet: 27 (25 %) mens de aktivt tog Enbrel, 7 (6 %) havde trukket sig fra behandlingen på grund af lav sygdomsaktivitet/inaktiv sygdom, 5 (5 %) havde genoptaget Enbrel efter en tidligere behandlingsafbrydelse og 45 (41 %) havde stoppet Enbrel (men forblev under observation). 25/109 (23 %) patienter afbrød deltagelsen i studiet permanent. De forbedringer i klinisk status, som blev opnået i det oprindelige studie, blev generelt opretholdt for alle endepunkter for effekt under hele opfølgingsperioden. Patienter, som aktivt tog Enbrel, kunne deltage i en frivillig periode med afbrydelse og genoptagelse af behandlingen én gang i løbet af forlængelsesstudiet baseret på investigators bedømmelse af klinisk respons. 30 patienter deltog i perioden med afbrydelse af behandlingen. Der blev rapporteret om opblussen hos 17 patienter (defineret som $\geq 30\%$ forværring af mindst 3 af de 6 ACR Pedi-komponenter med $\geq 30\%$ forbedring af maksimalt 1 af de resterende 6 komponenter og et minimum af 2 aktive led). Den mediane tid til opblussen efter seponering af Enbrel var 190 dage. 13 patienter genoptog behandlingen, og den mediane tid til genoptagelse fra afbrydelse blev estimeret til 274 dage. På grund af det lave antal datapunkter skal disse resultater tolkes med forsigtighed.

Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra det oprindelige studie.

Der er ikke udført studier med patienter med juvenil idiopatisk artrit til evaluering af fortsat Enbrel-behandling til patienter, som ikke responderede inden for 3 måneder efter påbegyndelse af Enbrel-behandling. Desuden er der ikke gennemført studier til vurdering af virkningen af en reduktion af den anbefalede dosis ved langvarig behandling af patienter med JIA.

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

Enbrels virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt placebo-kontrolleret studie med 211 pædiatriske patienter i alderen 4 til 17 år med moderat til svær plaque psoriasis (defineret ved en sPGA score ≥ 3 , omfattende $\geq 10\%$ af BSA og PASI ≥ 12). Egnede patienter havde tidligere fået lysbehandling eller systemisk behandling, eller de havde haft utilstrækkelig effekt af topisk behandling.

Patienterne fik 0,8 mg/kg Enbrel (op til 50 mg) eller placebo en gang om ugen i 12 uger. Efter 12 uger havde flere patienter, der var randomiseret til Enbrel, positiv effekt-respons (f.eks. PASI 75) end patienter, der var randomiseret til placebo.

Resultater for pædiatrisk plaque psoriasis efter 12 uger

	Enbrel 0,8 mg/kg 1 gang om ugen (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”klar” eller ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Forkortelse: sPGA: *static Physician Global Assessment*

a. $p < 0,0001$ sammenlignet med placebo

Efter den 12 uger lange dobbeltblinde behandlingsperiode fik alle patienter 0,8 mg/kg Enbrel (op til 50 mg) en gang om ugen i yderligere 24 uger. Den observerede respons i den åbne studieperiode var den samme som den, der blev observeret i den dobbeltblindede periode.

I løbet af en randomiseret aftrappingsperiode fik signifikant flere patienter, som var gen-randomiseret til placebo, sygdomstilbagefald (tab af PASI 75-respons) sammenlignet med patienter, som var gen-randomiseret til Enbrel. Med fortsat behandling blev responset fastholdt i op til 48 uger.

Langtidssikkerhed og -virkning af Enbrel 0,8 mg/kg (op til 50 mg) én gang ugentligt blev vurderet i et *open-label* forlængelsesstudie med 181 pædiatriske patienter med plaque psoriasis i op til 2 år ud over det 48-ugers studie, der er nævnt herover. Erfaringerne fra langtidsstudiet med Enbrel var generelt sammenlignelige med det oprindelige 48-ugers studie og gav ingen nye sikkerhedsresultater.

Voksne patienter med reumatoid artrit

Enbrels virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt placebokontrolleret studie. Studiet evaluerede 234 voksne patienter med aktiv reumatoid artrit, hvor behandlingen var mislykkedes med mindst ét men ikke flere end fire sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Der blev givet doser på 10 mg eller 25 mg Enbrel eller placebo subkutant to gange om ugen i 6 måneder i træk. Resultaterne af dette kontrollerede forsøg blev angivet i procentvis forbedring af reumatoid arthriti ved anvendelse af *American College of Rheumatology's* (ACR) kriterier for respons.

ACR 20 og 50 respons var højere hos patienter, der blev behandlet med Enbrel, ved 3 og 6 måneder, end hos patienter behandlet med placebo (ACR 20: Enbrel 62 % og 59 %, placebo 23 % og 11 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; ACR 50: Enbrel 41 % og 40 %, placebo 8 % og 5 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; $p < 0,01$ Enbrel *versus* placebo ved alle tidspunkter for både ACR 20 og ACR 50 respons).

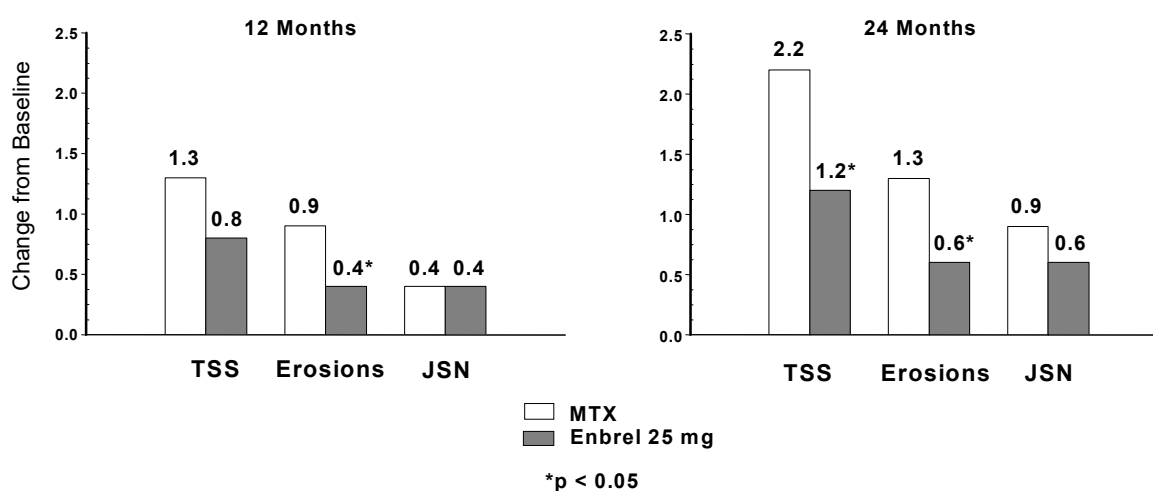
Ca. 15 % af de forsøgspersoner, der fik Enbrel, opnåede ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre end 5 % af forsøgspersonerne i placebo gruppen. Blandt de patienter, der fik Enbrel, viste de kliniske reaktioner sig generelt inden for 1-2 uger efter påbegyndelse af behandlingen og skete næsten altid senest måned 3. Man så en dosisrespons: resultater med 10 mg lå mellem placebo og 25 mg. Enbrel var betydeligt bedre end placebo i alle dele af ACR-kriterierne såvel som andre mål for sygdomsaktiviteten af reumatoid artrit, der ikke er medtaget i ACR-responskriterierne, som f.eks. morgenstivhed. Der blev besvaret et spørgeskema om helbredstilstand (SHT), omfattende handicap, vitalitet, mentalhygiejne, generel sundhedstilstand og helbredsstatus for arthrits-afhængige underområder hver 3. måned under forsøget. Alle underområder i SHT'et blev forbedret hos patienter, der var behandlet med Enbrel, ved 3 og 6 måneder sammenlignet med kontrolpersonerne.

Efter ophør med Enbrel vendte symptomerne på arthritis almindeligvis tilbage inden for en måned. Gentoptaget behandling med Enbrel efter ophør i op til 24 måneder resulterede i samme størrelse af respons som hos patienter, som fik Enbrel uden behandlingsafbrydelse, baseret på resultater fra åbne studier. Fortsat, varigt respons er set i op til 10 år i åbne, forlængede studier hos patienter, som fik Enbrel uden afbrydelse.

Enbrels virkning blev sammenlignet med methotrexat i et randomiseret, aktivt-kontrolleret forsøg med blindet radiografisk evaluering som primært mål hos 632 voksne patienter med aktiv reumatoid artrit (< 3 års varighed), som ikke tidligere var blevet behandlet med methotrexat. Doser á 10 mg eller 25 mg Enbrel blev administreret subkutant to gange om ugen i op til 24 måneder. Methotrexatdoser blev gradvist øget fra 7,5 mg/uge til en maksimal dosis på 20 mg/uge over de første 8 uger af forsøget og fortsatte herefter i op til 24 uger. Det kliniske fremskridt inkl. virkningsstart inden for 2 uger for Enbrel 25 mg var det samme, som man havde set i de tidligere forsøg, og blev vedligeholdt i op til 24 måneder. Ved *baseline* havde patienterne en moderat grad af handicap, med en gennemsnitlig score på 1,4 til 1,5 ud fra deres spørgeskema om helbredstilstand (SHT). Behandling med Enbrel 25 mg resulterede i i betydelig bedring efter 12 måneder, hvor omkring 44 % af patienterne havde opnået en normal SHT score (mindre end 0,5). Denne bedring vedligeholdtes i år 2 af studiet.

I dette forsøg blev strukturel ledskaade vurderet radiografisk og udtrykt som ændring i *Total Sharp Score* (TSS) og dets bestanddele, erosions score og score for forsnævring af ledspalter (JSN). Røntgenbilleder af hænder/håndled og fødder blev vurderet ved *baseline* og efter hhv. 6, 12 og 24 måneder. Dosen på 10 mg Enbrel havde gennemgående mindre effekt på den strukturelle skade end dosen på 25 mg. Enbrel 25 mg var signifikant bedre end methotrexat med hensyn til erosion score efter både 12 og 24 måneder. Forskellene i TSS og JSN mellem methotrexat og Enbrel 25 mg var ikke statistisk signifikante. Resultaterne er skitseret i figuren nedenfor.

Radiografisk progression: Sammenligning af Enbrel vs. methotrexat hos patienter med RA af < 3 års varighed



I et andet aktivt-kontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret studie blev klinisk effekt, sikkerhed og radiografisk progression hos patienter med reumatoid artrit behandlet med Enbrel alene (25 mg to gange om ugen), methotrexat alene (7,5 til 20 mg om ugen, median dosis 20 mg) og en kombination af Enbrel og methotrexat påbegyndt samtidig, sammenlignet hos 682 voksne patienter med aktiv reumatoid artrit af 6 måneder til 20 års varighed (median 5 år), som havde et mindre end tilfredsstillende respons på mindst et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD) bortset fra methotrexat.

Gruppen af patienter i behandling med Enbrel i kombination med methotrexat havde signifikant højere ACR 20, ACR 50, ACR 70 respons og forbedring af DAS og HAQ score ved både 24 og 52 uger end patienterne i hver af enkeltterapi grupperne (resultater vises neden for). Signifikante fordele ved Enbrel i kombination med methotrexat sammenlignet med Enbrel monoterapi og methotrexat monoterapi blev også observeret efter 24 måneder.

Resultater for klinisk effekt efter 12 måneder: Sammenligning af Enbrel vs. methotrexat vs. Enbrel i kombination med methotrexat hos patienter med reumatoid artrit af 6 måneder til 20 års varighed

Slutmål Tidspunkt	Methotrexat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Methotrexat (n = 231)
ACR Respons^a			
ACR20	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			
Baseline score ^b	5.5	5.7	5.5
Uge 52 score ^b	3.0	3.0	2.3 ^{†,ϕ}
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Baseline	1,7	1,7	1,8
Uge 52	1.1	1.0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Patienter, som ikke gennemførte 12 måneder af studiet, blev betragtet som ikke-responderende.

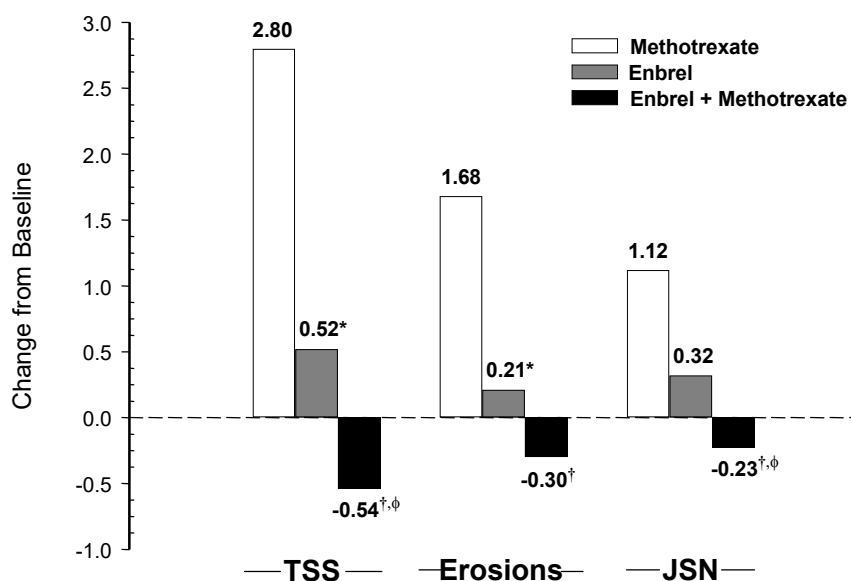
b: Værdier for sygdoms aktivitets score (*Disease Activity Score*, DAS) er middelværdier.

c: Remission er defineret som DAS < 1,6

Parvis sammenligning af p-værdier: † = p < 0,05 for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. methotrexat og ϕ = p < 0,05 for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. Enbrel

Radiografisk progression var signifikant mindre i Enbrel gruppen end i methotrexat gruppen ved 12 måneder, hvorimod kombinationen var signifikant bedre end begge monoterapier til at forsinke radiografisk progression (se nedenstående figur).

Radiografisk progression: Sammenligning af Enbrel vs. methotrexat vs. Enbrel i kombination med methotrexat hos patienter med reumatoid artrit af 6 måneder til 20 års varighed (12 måneders resultater)



Parvis sammenligning af p-værdier: * = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel vs. methotrexat, [†] = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. methotrexat og ϕ = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. Enbrel

Signifikante fordele ved Enbrel i kombination med methotrexat sammenlignet med Enbrel monoterapi og methotrexat monoterapi blev også observeret efter 24 måneder. Tilsvarende blev også observeret signifikante fordele ved Enbrel monoterapi sammenlignet med methotrexat monoterapi efter 24 måneder.

I en analyse, hvor alle patienter, som uanset grund udgik af studiet, blev anset for at have progression, var procentdelen af patienter uden progression (TSS ændring $\leq 0,5$) efter 24 måneder højere i gruppen, som fik Enbrel i kombination med methotrexat sammenlignet med grupperne som fik Enbrel alene og methotrexat alene (henholdsvis 62 %, 50 %, og 36 %; $p < 0,05$). Forskellen mellem Enbrel alene og methotrexat alene var også signifikant ($p < 0,05$). Blandt patienter, som gennemførte studiets 24 måneders behandling, var ikke-progressionsraterne henholdsvis 78 %, 70 % og 61 %.

Sikkerhed og virkning af 50 mg Enbrel (to gange 25 mg subkutan injektion) indgivet en gang om ugen blev undersøgt i et dobbeltblindt placebo-kontrolleret studie med 420 patienter med aktiv reumatoid artrit. I dette studie fik 53 patienter placebo, 214 patienter fik 50 mg Enbrel en gang om ugen, og 153 patienter fik 25 mg Enbrel to gange om ugen. Sikkerheds- og effektprofilerne af de to Enbrel behandlingsregimer var sammenlignelige ved uge 8 med hensyn til effekten på tegn og symptomer ved reumatoid artrit; data fra uge 16 viste ikke sammenlignelighed (non-inferiority) mellem de to regimer.

Voksne patienter med plaque psoriasis

Patienter, som Enbrel anbefales til er defineret i pkt. 4.1. Patienter, som "ikke responderer" er defineret ved utilstrækkeligt respons (PASI < 50 eller PGA mindre end god) eller forværring af sygdommen under behandling med mindst én af de tre systemiske behandlinger i tilstrækkelige doser og af tilstrækkelig varighed for at opnå respons.

Enbrels virkning *versus* andre systemiske behandlinger til patienter med moderat til svær psoriasis (responderende på andre systemiske behandlinger) er ikke evalueret i direkte sammenlignende studier med Enbrel overfor andre systemiske behandlinger. Enbrels sikkerhed og virkning er i stedet for blevet evalueret i fire randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede studier. Det primære slutmål for effekt var i alle fire studier antallet af patienter i hver gruppe, som opnåede PASI 75 (dvs mindst 75 % forbedring i *Psoriasis Area and Severity Index* scoren i forhold til *baseline*) efter 12 ugers behandling.

Studie 1, som er et fase 2 studie med patienter med aktiv, men klinisk stabil plaque psoriasis omfattende > 10 % af kroppens overflade areal. Patienterne var ≥ 18 år. 112 patienter blev randomiseret til at få 25 mg Enbrel (n = 57) eller placebo (n = 55) to gange om ugen i 24 uger.

Studie 2 evaluerede 652 patienter med kronisk plaque psoriasis. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 1 med den tilføjelse, at patienterne havde et minimum psoriasis areal og sværheds indeks (PASI) på 10 ved screeningen. Enbrel blev givet i doser på 25 mg en gang om ugen, 25 mg to gange om ugen eller 50 mg to gange om ugen i 6 på hinanden følgende måneder. I de første 12 uger af den dobbeltblinde behandlingsperiode fik patienterne placebo eller en af ovennævnte tre Enbrel doser. Efter 12 ugers behandling begyndte patienterne i placebogruppen behandling med blindet Enbrel (25 mg to gange om ugen). Patienter i grupperne med aktiv behandling fortsatte til uge 24 på den dosis, de oprindeligt blev randomiseret til.

Studie 3 evalueredes 583 patienter. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 2. Patienterne i dette studie fik en dosis Enbrel på 25 mg eller 50 mg, eller placebo 2 gange om ugen i 12 uger, og derefter fik alle patienter i åbent studie 25 mg Enbrel to gange om ugen i yderligere 24 uger.

Studie 4 evaluerede 142 patienter og havde samme inklusionskriterier som studie 2 og 3. I dette studie fik patienterne en dosis Enbrel på 50 mg eller placebo én gang om ugen i 12 uger, og derefter fik alle patienterne *open-label* Enbrel 50 mg én gang om ugen i yderligere 12 uger.

I studie 1 var der efter 12 uger et signifikant større antal patienter med PASI 75-respons i den Enbrel behandlede gruppe (30 %) sammenlignet med den placebobehandlede gruppe (2 %) (p<0,0001). Efter 24 uger havde 56 % af patienterne i den Enbrel behandlede gruppe opnået PASI 75 sammenlignet med 5 % i den placebobehandlede gruppe. De vigtigste resultater fra studie 2, 3 og 4 er vist nedenfor.

Respons hos patienter med psoriasis i studie 2, 3 og 4

Respons (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----				-----Studie 4-----		
	Placebo n = 166 uge 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 uge 12	-----Enbrel----		Placebo n = 46 uge 12	-----Enbrel----	
		25 mg n = 162 uge 12	2 x uge n = 162 uge 24 ^a	50 mg n = 164 uge 12	2 x uge n = 164 uge 24 ^a		25 mg n = 196 uge 12	50 mg n = 196 uge 12		50 mg n = 96 uge 12	50 mg n = 90 uge 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , klar eller næsten klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ sammenlignet med placebo

a. Der blev ikke foretaget nogen statistisk sammenligning med placebo ved uge 24 i studie 2 og 4, fordi den oprindelige placebogruppe begyndte at få Enbrel 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen fra uge 13 til uge 24.

b. *Dermatologist Static Global Assessment*. Klar eller næsten klar defineret som 0 eller 1 på en skala fra 0 til 5.

Hos patienter med plaque psoriasis, som blev behandlet med Enbrel, var der ved første besøg (2 uger) signifikant respons sammenlignet med placebo. Dette blev opretholdt gennem 24 ugers behandling.

I studie 2 var der også en periode uden behandling, hvor patienter, som efter 24 uger havde opnået en forbedring på mindst 50 % på PASI, fik stoppet behandlingen. Patienterne blev observeret uden behandling for at se forekomsten af *rebound* (PASI ≥ 150 % i forhold til *baseline*) og se tiden til *relapse* (defineret som tab af mindst halvdelen af forbedringen opnået mellem *baseline* og uge 24). I den behandlingsfrie periode vendte symptomerne på psoriasis gradvist tilbage med en mediantid til sygdoms *relapse* på 3 måneder. Der blev ikke observeret nogen *rebound* opblussen af sygdommen og ingen psoriasis-relaterede alvorlige bivirkninger. Der var tegn på at patienter, som initialt responderede på Enbrel-behandlingen, havde gavn af en genoptagelse af Enbrel-behandling.

I studie 3 opretholdt hovedparten af de patienter (77 %), som initialt blev randomiseret til 50 mg to gange om ugen og som fik nedsat deres Enbrel dosis til 25 mg to gange om ugen efter 12 uger, deres PASI 75-respons til uge 36. For patienter som fik 25 mg to gange om ugen igennem hele studiet, fortsatte PASI 75-responset med at forbedres mellem uge 12 og 36.

I studie 4 havde gruppen, som blev behandlet med Enbrel, en højere andel af patienter med PASI 75 i uge 12 (38 %) sammenlignet med gruppen, som fik placebo (2 %) ($p < 0,0001$). For de patienter, som fik 50 mg én gang om ugen i hele studiet, fortsatte effekt-responset med at forbedres, så 71 % opnåede PASI 75 i uge 24.

I åbne langtidsstudier (op til 34 måneder), hvor Enbrel blev givet uden afbrydelser, blev det kliniske respons opretholdt, og sikkerheden var den samme som i korttidsstudier.

En analyse af data fra de kliniske studier afslørede ingen *baseline* sygdomskaraktistika, som kunne understøtte klinikerens valg af bedste dosering (intermitterende eller kontinuerlig). Valget af intermitterende eller kontinuerlig behandling skal derfor baseres på lægens bedømmelse og den enkelte patients behov.

Antistoffer mod Enbrel

Antistoffer mod etanercept er blevet konstateret i sera hos nogle patienter i behandling med etanercept. Disse antistoffer har alle været ikke-neutraliserende og generelt forbigående. Der synes ikke at være nogen sammenhæng mellem antistofdannelse og klinisk respons eller bivirkninger.

I kliniske studier af op til 12 måneders varighed med patienter i behandling med godkendte doser af etanercept var den kumulative incidens af anti-etanercept antistoffer ca. 6 % af patienterne med reumatoid artrit, 7,5 % af patienterne med psoriasisartrit, 2 % af patienterne med ankyloserende spondylitis, 7 % af patienterne med psoriasis, 9,7 % af patienterne med pædiatrisk psoriasis og 4,8 % af patienterne med juvenil, idiopatisk artrit.

Andelen af patienter, som udvikler antistoffer mod etanercept i langtidsstudier (af op til 3,5 års varighed) stiger over tid som forventet. Da antistofferne er forbigående af natur, var incidensen af antistofdannelse ved hvert bedømmelsespunkt typisk mindre end 7 % af patienterne med reumatoid artrit og psoriasis.

I et langtidsstudie med psoriasispatienter, som fik 50 mg to gange om ugen i 96 uger, var incidensen af antistoffer ved hvert bedømmelsespunkt op til ca. 9 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Etanercept serumværdier blev bestemt med en ELISA metode, som kan opdage ELISA-reaktive omdannelsesprodukter så vel som moderforbindelsen.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Selvom der er elimination af radioaktivitet i urinen efter administration af radioaktivt mærket etanercept til patienter og frivillige, blev der ikke observeret forøgede etanercept-koncentrationer hos patienter med akut nyresvigt. Dosisjustering bør ikke være nødvendig ved nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der blev ikke set øget etanercept-koncentrationer hos patienter med akut leversvigt. Dosisjustering bør ikke være nødvendig ved nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

I et forsøg med Enbrel til patienter med et polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit, fik 69 patienter (i alderen 4 til 17 år) 0,4 mg/kg to gange om ugen i tre måneder. Serumkoncentrationsprofilerne svarede til dem, der blev registreret hos voksne patienter med reumatoid artrit. De yngste børn (på 4 år) havde nedsat *clearance* (øget *clearance* hvis vægten var normaliseret) sammenlignet med ældre børn (12 år gamle) og voksne. Dosissimulering antyder, at mens ældre børn (10-17 år gamle) vil have serumniveauer tæt på dem, der ses hos voksne, vil yngre børn have væsentligt lavere niveauer.

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

Patienter med pædiatrisk plaque psoriasis (i alderen 4 til 17 år) fik indgivet 0,8 mg/kg (op til en maksimumdosis på 50 mg) etanercept en gang om ugen i op til 48 uger. De gennemsnitlige *steady-state trough*-koncentrationer i serum varierede fra 1,6 til 2,1 mcg/ml ved uge 12, 24 og 48. Disse middelkoncentrationer hos patienter med pædiatrisk plaque psoriasis var de samme som de koncentrationer, der blev observeret hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlet med 0,4 mg/kg etanercept to gange om ugen, op til en maksimumdosis på 50 mg om ugen). Disse middelkoncentrationer var de samme som dem, der blev observeret hos voksne patienter med plaque psoriasis behandlet med 25 mg etanercept to gange om ugen.

Voksne

Absorption

Etanercept absorberes langsomt fra det sted, hvor den subkutane injektion foretages, og når op på den maksimale koncentration ca. 48 timer efter en enkelt dosis. Den absolutte biotilgængelighed er 76 %. Med to ugentlige doser forventes det, at *steady-state* koncentrationerne er ca. to gange så høje som dem, der observeres efter enkelte doser. Efter en enkelt subkutan dosis med 25 mg etanercept, var den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration, som blev observeret hos sunde frivillige, $1,65 \pm 0,66$ µg/ml, og arealet under kurven var $235 \pm 96,6$ µg•t/ml.

Middelserumkoncentrationsprofilerne ved *steady-state* hos behandlede patienter med reumatoid artrit var henholdsvis C_{\max} på 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{\min} på 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l og partiel AUC på 297 mg•t/l vs. 316 mg•t/l for Enbrel 50 mg en gang om ugen (n=21) vs. Enbrel 25 mg to gange om ugen (n=16). I et åbent, enkelt dosis, dobbeltbehandling, *cross-over* studie med raske frivillige blev etanercept givet som en enkelt 50 mg/ml injektion fundet at være bioækvivalent med to samtidige injektioner af 25 mg/ml.

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med ankyloserende spondylitis var etanercept *steady-state*-AUC henholdsvis 466 µg•t/ml og 474 µg•t/ml for 50 mg Enbrel en gang om ugen (N = 154) og 25 mg to gange om ugen (N = 148).

Fordeling

Der kræves en biexponentiel kurve for at beskrive koncentrationstidskurven for etanercept. Den centrale fordelingsvolumen for etanercept er 7,6 l, mens fordelingsvolumen ved *steady-state* er 10,4 l.

Elimination

Etanercept udskilles langsomt fra kroppen. Dets halveringstid er lang, ca. 70 timer. *Clearance* er ca. 0,066 l/t hos patienter med reumatoid artrit, hvilket er noget lavere end værdien på 0,11 l/t, som blev observeret hos sunde frivillige. Herudover er Enbrels farmakokinetik den samme for patienter med reumatoid artrit, ankyloserende spondylitis og plaque psoriasis.

Der er ingen klar farmakokinetisk forskel mellem mænd og kvinder.

Linearitet

Dosisproportionalitet er ikke blevet evalueret formelt, men der er tilsyneladende ingen mætning af *clearance* hen over dosisområdet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I de toksikologiske studier med Enbrel var der ingen tydelig dosisbegrænsende eller målorgan-toksicitet. Enbrel blev anset for at være non-genotoksisk på grundlag af en serie *in vitro*- og *in vivo*-studier. Carcinogenitetsstudier samt standardvurderinger af fertilitet og postnatal toksicitet blev ikke udført med Enbrel på grund af udvikling af neutraliserende antistoffer hos gnavere.

Enbrel forårsagede ikke letalitet eller genkendelige tegn på toksicitet hos mus eller rotter efter en enkelt subkutan dosis på 2000 mg/kg eller en enkelt intravenøs dosis på 1000 mg/kg. Enbrel fremkaldte ikke dosisbegrænsende eller målorgantoksicitet hos cynomolgus-aber efter subkutan administration to gange ugentligt i 4 eller 26 uger i træk med en dosis (på 15 mg/kg), som resulterede i AUC-baserede serumkoncentrationer af stoffet, der var over 27 gange højere end dem, der blev opnået hos mennesker ved den anbefalede dosis på 25 mg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver

Mannitol (E421)
Saccharose
Trometamol

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerede lægemiddel anvendes omgående. Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i 6 timer efter rekonstitution ved temperaturer op til 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Enbrel kan opbevares ved temperaturer op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. Enbrel skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart hætteglas (2 ml, type I glas) med gummipropper, aluminiumssegel og plasticlåg til at skubbe af. Enbrel leveres med fyldte injektionssprøjter, som indeholder vand til injektionsvæsker. Sprøjterne er af type I glas. Sprøjtehætten indeholder tørt naturgummi (latex) (se pkt. 4.4). Æskerne indeholder 4 hætteglas Enbrel, 4 fyldte injektionssprøjter med vand til injektionsvæsker, 4 kanyler, 4 hætteglasadaptere og 8 alkoholservietter.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Enbrel rekonstitueres med 1 ml vand til injektionsvæsker før brug og indgives som en subkutan injektion. Opløsningen skal være klar og farveløs til bleg gul eller lysebrun, uden klumper, flager eller partikler. Lidt hvidt skum kan være tilbage i glasset – dette er normalt. Enbrel må ikke anvendes, hvis ikke alt pulveret i glasset er opløst inden for 10 minutter. Begynd igen med et andet glas, hvis det ikke er tilfældet.

Detaljeret vejledning om tilberedning og administration af rekonstitueret Enbrel findes i indlægssedlen, afsnit 7, ”Brugervejledning”.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/126/022

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 03. februar 2000

Dato for sidste fornyelse: 26 november 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser

Hver kassette til dosisdispenser indeholder 25 mg etanercept.

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser

Hver kassette til dosisdispenser indeholder 50 mg etanercept.

Etanercept er et humant tumornekrosefaktorreceptor p75 Fc-fusionsprotein, som er fremstillet ved rekombinant dna-teknologi i et mammalt ekspressionssystem fra kinesiske hamstres ovarier (CHO).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar, og farveløs til svagt gul eller lysebrun.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

Enbrel i kombination med methotrexat er indikeret til behandling af moderat til svær, aktiv reumatoid artrit hos voksne, hvor responset på sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler incl. methotrexat (medmindre det er kontraindikeret) har været utilstrækkeligt.

Enbrel kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance over for methotrexat, eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig.

Enbrel er også indikeret til behandling af alvorlig, aktiv og progressiv reumatoid artrit hos voksne, som ikke tidligere har været behandlet med methotrexat.

Enbrel, alene eller i kombination med methotrexat, er vist at reducere udviklingen af ledsader, målt ved hjælp af røntgen, og at forbedre den fysiske funktion.

Juvenil idiopatisk artrit

Behandling af polyartrit (reumafaktor-positiv eller -negativ) eller udvidet oligoartrit hos børn og unge i alderen fra 2 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerance over for methotrexat.

Behandling af psoriasisartrit hos unge i alderen fra 12 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerance over for methotrexat.

Behandling af enthesitis-relateret artrit hos unge i alderen fra 12 år, som har vist utilstrækkeligt respons på eller intolerans over for konventionel behandling.

Psoriasisartrit

Behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne, hvor responset på tidligere sygdomsmodificerende antireumatisk medicinsk behandling har været utilstrækkeligt. Hos patienter med psoriasisartrit har Enbrel vist sig at forbedre den fysiske funktion og at reducere udviklingen af perifere ledskader, målt ved hjælp af røntgen, hos patienter med polyartikulære, symmetriske undertyper af sygdommen.

Aksial spondylartrit

Ankyloserende spondylitis (AS)

Behandling af voksne med alvorlig aktiv ankyloserende spondylitis, hvor responset på konventionel behandling har været utilstrækkeligt.

Nonradiografisk aksial spondylartrit

Behandling af voksne med svær nonradiografisk aksial spondylartrit med objektive tegn på inflammation indikeret ved forhøjet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans scanning (MRI), der har vist utilstrækkeligt respons på nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Plaque psoriasis

Behandling af voksne med moderat til svær plaque psoriasis, som har vist utilstrækkeligt respons på, eller viste sig at være intolerante overfor, anden systemisk behandling inklusiv ciclosporin, methotrexat eller psoralen og ultraviolet-A lys (PUVA) eller hvor den systemiske behandling inklusiv ciclosporin, methotrexat eller PUVA er kontraindiceret (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk plaque psoriasis

Behandling af kronisk svær plaque psoriasis hos børn og unge i alderen fra 6 år, som er utilstrækkeligt behandlede med eller intolerante over for andre systemiske behandlinger eller lysbehandlinger.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Enbrel bør iværksættes og overvåges af specialister med erfaring i diagnosticering og behandling af reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis, nonradiografisk aksial spondylartrit, plaque psoriasis eller pædiatrisk plaque psoriasis. Patienter i behandling med Enbrel bør få udleveret et eksemplar af 'Patientkort'.

Enbrel kassette til dosisdispenser findes i styrkerne 25 mg og 50 mg. Der findes andre Enbrel pakninger i styrkerne 10 mg, 25 mg og 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

25 mg Enbrel, indgivet to gange om ugen, er den anbefalede dosis. Alternativt kan 50 mg indgives en gang om ugen, hvilket har vist sig at være sikkert og effektivt (se pkt. 5.1).

Psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og nonradiografisk aksial spondylartrit

Den anbefalede dosis er 25 mg Enbrel indgivet to gange om ugen eller 50 mg indgivet en gang om ugen.

For de ovenfor nævnte indikationer tyder tilgængelige data på, at klinisk respons normalt opnås i løbet af 12 uger. Fortsat behandling bør nøje revurderes hos patienter, som ikke responderer inden for dette tidsrum.

Plaque psoriasis

Den anbefalede dosis er 25 mg Enbrel indgivet to gange om ugen eller 50 mg indgivet én gang om ugen. Alternativt kan 50 mg to gange om ugen indgives i op til 12 uger, efterfulgt af, hvis nødvendigt, en dosis på 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen. Behandlingen med Enbrel bør fortsættes indtil remission er nået, i op til 24 uger. Fortsat behandling ud over 24 uger kan være relevant for visse voksne patienter (se pkt. 5.1). Behandlingen bør stoppes hos patienter, som ikke viser respons efter 12 uger. Ovenstående anbefalinger vedrørende behandlingsvarighed bør følges, hvis gentagen behandling med Enbrel er indiceret. Dosis bør være 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen.

Særlige populationer

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Der kræves ingen dosisjustering.

Ældre

Der kræves ingen dosisjustering. Dosering og administration er den samme som hos voksne på 18-64 år.

Pædiatrisk population

Doseringen af Enbrel er baseret på legemsvægt for pædiatriske patienter. Patienter, som vejer under 62,5 kg, skal doseres nøjagtigt ud fra mg/kg med anvendelse af præparater med pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning eller pulver til injektionsvæske, opløsning (se herunder for dosering til specifikke indikationer). Patienter, som vejer 62,5 kg eller derover, kan doseres ved hjælp af en fyldt injektionssprøjte, fyldt pen eller kassette til dosisdispenser med fast dosis.

Enbrels sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 2 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Den anbefalede dosis er 0,4 mg/kg (op til maksimalt 25 mg per dosis) indgivet to gange ugentligt som subkutan injektion med et interval på 3-4 dage mellem doserne, eller 0,8 mg/kg (op til maksimalt 50 mg per dosis) indgivet en gang om ugen. Seponering bør overvejes hos patienter, som ikke viser nogen respons efter 4 måneder.

Hætteglasset med 10 mg kan være bedre egnet til administration til børn med JIA, der vejer mindre end 25 kg.

Der er ikke gennemført formelle kliniske forsøg hos børn i alderen 2-3 år. Begrænsede sikkerhedsdata fra et patientregister tyder dog på, at sikkerhedsprofilen hos børn i alderen 2-3 år svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne og børn på 4 år og derover ved doser på 0,8 mg/kg s.c. ugentligt (se pkt. 5.1).

Generelt er anvendelse af Enbrel til børn under 2 år med juvenil idiopatisk artrit ikke relevant.

Pædiatrisk plaque psoriasis (fra 6 år og ældre)

Den anbefalede dosis er 0,8 mg/kg (op til et maksimum på 50 mg per dosis) en gang om ugen i op til 24 uger. Behandlingen bør seponeres hos patienter, som ikke viser nogen respons efter 12 uger.

Ovenstående anbefalinger vedrørende behandlingsvarighed bør følges, hvis gentagen behandling med Enbrel er indiceret. Dosis bør være 0,8 mg/kg (op til et maksimum på 50 mg per dosis) en gang om ugen.

Generelt er anvendelse af Enbrel til børn under 6 år med plaque psoriasis ikke relevant.

Administration

Subkutan anvendelse

Hele indholdet (0,5 ml for 25 mg dosisstyrken eller 1 ml for 50 mg dosisstyrken) i kassetten til dosisdispenser skal administreres ved hjælp af SMARTCLIC injektionsanordningen udelukkende som subkutan injektion. Egnede injektionssteder omfatter abdomen, forsiden af låret eller på ydersiden af overarmen, hvis injektionen gives af en omsorgsperson.

Enbrel injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser er beregnet til engangsbrug sammen med SMARTCLIC-anordningen. Efter korrekt oplæring vedrørende injektionsteknikken kan patienten selv udføre injektionen med SMARTCLIC-anordningen med kassetten til dosisdispenser til engangsbrug, hvis lægen finder, at det er passende, og med medicinsk opfølgning efter behov. Lægen bør sammen med patienten beslutte, hvilket af de tilgængelige injektionspræparater, der er det mest velegnede.

I forbindelse med administrationen skal brugervejledningen til sidst i indlægssedlen og i brugermanualen, der følger med SMARTCLIC-anordningen, følges (se pkt. 6.6). Detaljeret vejledning om utilsigtede afvigelser i dosis eller doseringsinterval, herunder også glemte doser, findes i indlægssedlens afsnit 3.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Sepsis eller risiko for sepsis.

Behandling med Enbrel bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner, inkl. kroniske eller lokaliserede infektioner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres (eller noteres) i patientjournalen.

Infektioner

Patienterne bør undersøges for infektioner før, under og efter behandling med Enbrel, under hensyntagen til at middeleliminationshalveringstiden for etanercept er ca. 70 timer (spændende fra 7 til 300 timer).

Der er blevet rapporteret om alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infektioner, herunder invasive svampeinfektioner, listeriose og legionærsygdom i forbindelse med brugen af Enbrel (se pkt. 4.8). Disse infektioner skyldtes bakterier, mykobakterier, svampe, vira og parasitter (herunder protozoer). I visse tilfælde blev især svampe- og andre opportunistiske infektioner ikke diagnosticeret, hvilket resulterede i forsinket instituering af relevant behandling og i visse tilfælde død. Når patienterne bliver vurderet med hensyn til infektioner, bør patientens risiko for relevante opportunistiske infektioner (f.eks. eksponering for endemisk mykose) tages med i overvejelserne.

Patienter, som udvikler en ny infektion, mens de gennemgår behandling med Enbrel, bør overvåges nøje. Administration af Enbrel skal ophøre, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion. Enbrels sikkerhed og virkning hos patienter med kroniske infektioner er ikke blevet vurderet. Læger skal være forsigtige, når de overvejer brug af Enbrel til patienter, der har en anamnese med tilbagevendende eller kroniske infektioner eller med tilgrundliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne til infektioner, for eksempel fremskreden eller dårligt kontrolleret diabetes.

Tuberkulose

Der er indberettet tilfælde af aktiv tuberkulose, herunder miliær tuberkulose og tuberkulose med ekstrapulmonal position, hos patienter i behandling med Enbrel.

Før behandling med Enbrel påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose. Dette studie bør omfatte en detaljeret anamnese om tuberkulose eller mulig, tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller nuværende behandling med immunsuppressiva. Der bør udføres hensigtsmæssige screeningsstudier, dvs Mantoux' intrakutane tuberkulinreaktion og røntgen af thorax, på alle patienter (nationale anbefalinger kan være gældende). Det anbefales, at udførelsen af disse studier noteres i patientens 'Patientkort'. Receptudstedernes opmærksomhed henledes på risikoen for falsk negative resultater af Mantoux-testen, specielt hos patienter som er alvorligt syge eller immunforsvarskompromitterede.

Hvis diagnosen aktiv tuberkulose stilles, må behandling med Enbrel ikke påbegyndes. Hvis diagnosen inaktiv (latent) tuberkulose stilles, skal behandling af latent tuberkulose påbegyndes med anti-tuberkulosebehandling i overensstemmelse med nationale anbefalinger, før behandling med Enbrel påbegyndes. I denne situation bør risk-benefit-forholdet ved behandlingen med Enbrel overvejes meget nøje.

Alle patienter skal informeres om at søge lægelig rådgivning, hvis der viser sig tegn/symptomer, som kunne tyde på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, afmagring/vægttab, let feber) under eller efter behandling med Enbrel.

Hepatitis B-reakivering

Der er indberetninger om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som tidligere havde været inficeret med hepatitis B-virus (HBV), og som samtidig fik behandling med TNF-antagonister, herunder Enbrel. Dette omfatter rapporter om reaktivering af hepatitis B hos patienter, som var anti-HBc-positive, men HBsAg-negative. Patienter bør testes for HBV-infektion inden opstart af behandling med Enbrel. Patienter, der testes positive for HBV-infektion, bør konsultere en læge med ekspertise i behandling af hepatitis B. Der bør udvises forsigtighed, hvis Enbrel gives til patienter, der tidligere har været inficeret med HBV. Disse patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem hele behandlingsforløbet og i flere uger efter, at behandlingen er afsluttet. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra HBV-inficerede patienter, der har fået antiviral behandling samtidig med TNF-antagonist-behandling. Patienter, der udvikler HBV-infektion, bør stoppe behandlingen med Enbrel og starte effektiv antiviral behandling med passende supportiv behandling.

Forværring af hepatitis C

Der er indberetninger om forværring af hepatitis C hos patienter i behandling med Enbrel. Enbrel skal anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med hepatitis C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administration af Enbrel og anakinra er blevet forbundet med en øget risiko for alvorlige infektioner og neutropeni sammenlignet med Enbrel alene. Denne kombination har ikke vist øget klinisk værdi. Derfor anbefales denne kombinerede brug af Enbrel og anakinra ikke (se pkt. 4.5 og 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

I kliniske studier resulterede samtidig administration af abatacept og Enbrel i et øget antal tilfælde af alvorlige bivirkninger. Denne kombination har ikke vist øget klinisk udbytte. Denne brug frarådes (se pkt. 4.5).

Allergiske reaktioner

Der er hyppigt rapporteret om allergiske reaktioner associeret med administration af Enbrel. Allergiske reaktioner har inkluderet angio-ødem og urticaria, alvorlige reaktioner er forekommet. Hvis der opstår en alvorlig allergisk reaktion eller anafylaksi, skal behandling med Enbrel ophøre med det samme, og en egnet behandling skal begynde.

Kanylehætten på kassetten til dosisdispenser indeholder latex (tørt naturgummi), som kan forårsage overfølsomhedsreaktioner, hvis det håndteres af, eller hvis Enbrel administreres til, personer med kendt eller mulig overfølsomhed over for latex.

Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte i kassetten til dosisdispenser indeholder latex (tørt naturgummi). Patienten eller dennes omsorgsperson skal kontakte lægen eller sundhedspersonalet før brug af Enbrel, hvis kanylehætten skal håndteres af eller Enbrel administreres til en person med kendt eller mulig overfølsomhed (allergi) over for latex.

Immunsuppression

Der er mulighed for, at TNF-antagonister, herunder Enbrel, kan påvirke patientens modstandsdygtighed over for infektioner og maligniteter, eftersom TNF formidler betændelse og modulerer celleimmunrespons. I et studie med 49 voksne patienter med reumatoid artrit, som blev behandlet med Enbrel, var der ingen tegn på nedsættelse af tardiv overfølsomhed, nedsættelse af immunoglobulin-niveauer eller ændring i optællingen af effektorcellepopulationer.

To patienter med juvenil, idiopatisk artrit udviklede varicellainfektion og tegn og symptomer på aseptisk meningitis, som forsvandt uden følgetilstande. Patienter, som er signifikant udsat for varicellavirus, bør midlertidigt stoppe behandlingen med Enbrel, og profylaktisk behandling med varicella zoster immunoglobulin bør overvejes.

Enbrels sikkerhed og virkning hos patienter med immunsuppression er ikke blevet vurderet.

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Solide og hæmatopoietiske maligniteter (eksklusive hudkræft)

Der er efter markedsføringen modtaget rapporter om forskellige maligniteter (herunder bryst- og lungecarcinom og lymfom) (se pkt. 4.8).

I de kontrollerede dele af de kliniske studier med TNF-antagonister blev der observeret flere tilfælde af lymfom blandt patienter, der fik en TNF-antagonist, sammenlignet med kontrolpatienterne. Forekomsten var dog sjælden, og opfølgningstiden for placebo-patienter var kortere end for patienter, der fik TNF-antagonistbehandling. Efter markedsføring af lægemidlet er der rapporteret leukæmitilfælde hos patienter, der har fået behandling med TNF-antagonister. Der er en øget baggrundsrisiko for lymfom og leukæmi hos patienter med reumatoid artrit med langvarig, meget aktiv inflammatorisk sygdom, hvilket komplicerer risikovurderingen.

På baggrund af den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi eller andre hæmatopoietiske eller solide maligniteter hos patienter behandlet med en TNF-antagonist ikke udelukkes. Det bør udvises forsigtighed, hvis behandling med en TNF-antagonist overvejes hos patienter med malign sygdom i anamnesen, eller hvis det overvejes at fortsætte behandlingen hos patienter, der udvikler maligne tilstande.

Efter markedsføring er der rapporteret om maligniteter, heraf nogle letale, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), der er behandlet med TNF-antagonister (start på behandling \leq 18 år), herunder Enbrel. Cirka halvdelen af disse tilfælde var lymfomer. De resterende tilfælde omfattede en række andre maligniteter, herunder sjældne maligniteter, der typisk bliver forbundet med immunsuppression. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for udvikling af maligniteter hos børn og unge behandlet med TNF-antagonister.

Hudkræft

Der er indberetninger om melanom og ikke-melanom hudkræft (NMSC) hos patienter behandlet med TNF-antagonister, herunder Enbrel. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om Merkelcellekarcinom postmarketing hos patienter behandlet med Enbrel. Regelmæssige hudundersøgelser anbefales for alle patienter, og især for patienter med risikofaktorer for hudkræft.

Ved kombination af resultater fra kontrollerede kliniske forsøg blev der observeret flere tilfælde af NMSC hos patienter behandlet med Enbrel, specielt psoriasispatienter, sammenlignet med kontrolpatienterne.

Vaccinationer

Levende vacciner bør ikke gives samtidigt med Enbrel. Der foreligger ingen data om sekundær transmission af infektion via levende vacciner hos patienter, som får Enbrel. I et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret, randomiseret klinisk studie med voksne patienter med psoriasisartrit, modtog 184 af patienterne også en multivalent pneumokok polysakkarid vaccine i uge 4. I dette studie var de fleste psoriasisartrit patienter behandlet med Enbrel i stand til at rejse et effektivt B-celle immunrespons mod pneumokok-polysakkarid-vaccine, men aggregattitrene var moderat lavere, og få patienter havde dobbelt stigning i titrene i sammenligning med patienter, som ikke fik Enbrel. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Dannelse af autoantistof

Behandling med Enbrel kan resultere i dannelse af autoimmunantistoffer (se pkt. 4.8).

Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni og meget sjældne tilfælde af aplastisk anæmi, nogle med dødeligt udfald, er rapporteret hos patienter i behandling med Enbrel. Der bør udvises forsigtighed hos patienter i behandling med Enbrel, som tidligere har haft bloddyskrasi. Alle patienter og forældre/plejere skal informeres om, at hvis patienten udvikler tegn eller symptomer, som kan pege på bloddyskrasi eller infektioner (f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning, bleghed) mens de er i behandling med Enbrel, skal de omgående søge læge. Sådanne patienter skal undersøges øjeblikkeligt, inkl. fuldstændig blodtælling. Hvis bloddyskrasi bekræftes, skal Enbrel-behandling ophøre.

Neurologiske sygdomme

Der har været sjældne rapporter om CNS-demyeliniseringslidelser hos patienter behandlet med Enbrel (se pkt. 4.8). Derudover har der i sjældne tilfælde været rapporteret om perifere demyeliniserende polyneuropatier (herunder Guillain-Barré-syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati). Selvom der ikke har været foretaget nogle kliniske studier for at evaluere Enbrel-behandling af patienter med multipel sclerose, har kliniske studier af andre TNF-antagonister hos patienter med multipel sclerose vist forøgelse i sygdomsaktiviteten. En omhyggelig risiko/benefit evaluering, incl. neurologisk vurdering, anbefales, når Enbrel udskrives til patienter med eksisterende eller begyndende demyeliniserings sygdomme, eller til patienter som vurderes at have en øget risiko for at udvikle demyeliniserings sygdom.

Kombinationsbehandling

I en kontrolleret klinisk afprøvning af to års varighed med patienter med reumatoid artrit resulterede kombinationen Enbrel og methotrexat ikke i uventede sikkerhedsfund, og sikkerhedsprofilen for Enbrel givet i kombination med methotrexat var den samme som de profiler, der er rapporteret fra studier af Enbrel og methotrexat alene. Der er langtidsstudier i gang til vurdering af sikkerheden ved

kombinationsbehandlingen. Sikkerheden på lang sigt ved Enbrel-behandling i kombination med andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs) er ikke klarlagt.

Brugen af Enbrel i kombination med andre systemiske behandlinger eller med lysbehandling til behandling af psoriasis er ikke undersøgt.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Baseret på farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) er dosisjustering til patienter med renal eller hepatisk svækkelse ikke nødvendig; klinisk erfaring med disse patienter er begrænset.

Hjerteinsufficiens (hjertesvigt)

Læger bør udvise forsigtighed ved brug af Enbrel i patienter med kongestiv hjerteinsufficiens (CHF). Der har været postmarketingrapporter om forværring af CHF, med og uden identificerbare fremskyndende faktorer hos patienter der tager Enbrel. Der har også været sjældne (< 0,1 %) rapporter om nyopstået CHF, herunder CHF hos patienter uden kendt forudeksisterende hjerte-kar-sygdom. Nogle af disse patienter har været under 50 år. To store kliniske forsøg, der evaluerede brugen af Enbrel i behandlingen af CHF, blev afsluttet før tiden på grund af manglende effektivitet. Selvom de ikke er endelige, antyder data fra ét af disse forsøg en mulig tendens til forværret CHF hos de patienter, der var anvist til Enbrelbehandling.

Alkoholisk hepatitis

I et fase II randomiseret, placebokontrolleret forsøg med 48 indlagte patienter behandlet med Enbrel eller placebo for moderat til svær alkoholisk hepatitis var Enbrel ikke effektivt, og mortaliteten for patienter behandlet med Enbrel var signifikant højere efter 6 måneder. Enbrel bør derfor ikke anvendes til behandling af patienter med alkoholisk hepatitis. Læger bør udvise forsigtighed ved behandling med Enbrel af patienter, som også har moderat til svær alkoholisk hepatitis.

Wegeners granulomatose

Et placebo-kontrolleret studie, hvor 89 voksne patienter blev behandlet med Enbrel sammen med standardbehandling (incl. cyclofosamid eller methotrexate, og glucokortikoider) i gennemsnitligt 25 måneder, viste ikke at Enbrel var effektivt til behandling af Wegeners granulomatose. Hyppigheden af ikke-kutane maligniteter af forskellig type var signifikant højere hos patienter behandlet med Enbrel end i kontrolgruppen. Enbrel anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose.

Hypoglykæmi hos patienter i diabetesbehandling

Der har været indberetninger om, at hypoglykæmi er opstået, efter behandling med Enbrel er påbegyndt hos patienter, der får behandling mod diabetes, hvilket har nødvendiggjort en nedsættelse af dosis af det anti-diabetiske lægemiddel hos nogle af disse patienter.

Særlige populationer

Ældre

I fase 3-forsøgene med reumatoid artrit, psoriasisartrit og ankyloserende spondylitis blev der ikke observeret nogen overordnede forskelle i bivirkninger, alvorlige bivirkninger og alvorlige infektioner hos patienter over 65 år, som fik Enbrel, sammenlignet med yngre patienter. Der skal dog udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter, specielt med henblik på forekomst af infektioner.

Pædiatrisk population

Vaccinationer

Det anbefales, at pædiatriske patienter om muligt bringes à jour med al immunisering i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering, før behandling med Enbrel

påbegyndes (se Vaccinationer ovenfor).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed. Patienter, som skal have diæt med lavt natriumindhold, kan oplyses om, at dette lægemiddel i det væsentlige er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med anakinra

For voksne patienter i behandling med Enbrel og anakinra blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med patienter behandlet med enten Enbrel eller anakinra alene (historiske data).

I et dobbeltblindt placebo-kontrolleret studie blandt voksne patienter, der basalt blev behandlet med methotrexat, blev patienterne behandlet med Enbrel og anakinra desuden observeret at have en større hyppighed af alvorlige infektioner (7 %) og neutropeni end patienterne behandlet med Enbrel (se pkt. 4.4 og 4.8). Kombinationen af Enbrel og anakinra har ikke vist øgede kliniske fordele og anbefales derfor ikke.

Samtidig behandling med abatacept

I kliniske studier resulterede samtidig administration af abatacept og Enbrel i et øget antal tilfælde af alvorlige bivirkninger. Denne kombination har ikke vist øget klinisk udbytte. Denne brug frarådes (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med sulfasalazin

I et klinisk studie med voksne patienter i behandling med sulfasalazin, hvortil Enbrel blev tilføjet, havde patienterne i kombinationsgruppen et statistisk signifikant fald i middelværdierne for hvide blodlegemer sammenlignet med grupperne, der blev behandlet med enten Enbrel eller sulfasalazin alene. Den kliniske betydning af denne interaktion er ukendt. Læger skal være forsigtige, når de overvejer kombinationsbehandling med sulfasalazin.

Samtidig behandling hvor interaktioner ikke er observeret

Der er ikke observeret nogen interaktion i kliniske forsøg, hvor Enbrel blev indgivet sammen med glukocorticoider, salicylater (undtaget sulfasalazin), non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), smertestillende midler eller methotrexat. Se pkt. 4.4 om råd om vaccination.

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydende, farmakokinetiske lægemiddel-lægemiddel-interaktioner i studier med methotrexat, digoxin og warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal overveje at anvende sikker kontraception under behandlingen med Enbrel og i 3 uger efter behandlingen for at undgå graviditet.

Graviditet

Udviklingstoksicitetsstudier på rotter og kaniner har ikke afsløret nogen tegn på skader på fostre eller nyfødte rotter på grund af etanercept. To observationskohortestudier har undersøgt etanercepts virkning på graviditet. Ét observationsstudie viste, at der var en øget hyppighed af alvorlige medførte

misdannelse hos kvinder eksponeret for etanercept (n=370) i første trimester sammenlignet med kvinder, der ikke var blevet eksponeret for etanercept eller andre TNF-antagonister (n=164) under graviditeten (justeret oddsratio 2,4; 95 % CI: 1,0-5,5). Typerne af de alvorlige medførte misdannelser svarede til dem, der hyppigst blev rapporteret i den almene befolkning, og der blev ikke fundet et bestemt mønster i abnormiteterne. Studiet påviste ikke en øget hyppighed af spontan abort, dødfødsel, for tidlig fødsel eller mindre misdannelser. Et andet observationelt registerstudie omfattende flere lande sammenlignede risikoen for negative graviditetsudfald hos kvinder, der blev eksponeret for etanercept i de første 90 dage af graviditeten (n=425) sammenlignet med dem, der blev eksponeret for ikke-biologiske lægemidler (n=3497), og her blev der ikke observeret en øget risiko for alvorlige fødselsdefekter (odds ratio [OR]= 1,22, 95 % CI: 0,79-1,90; justeret OR = 0,96, 95 % CI: 0,58-1,60 efter justering efter land, maternel sygdom, paritet, maternel alder og rygning tidligt i graviditeten). Studiet viste heller ingen øget risiko for mindre alvorlige fødselsdefekter, for tidlig fødsel, dødfødsel eller infektioner i det første år for børn, der er født af kvinder eksponeret for etanercept under graviditeten. Enbrel bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt.

Etanercept passerer placenta og er påvist i serum hos spædbørn født af kvinder, der er blevet behandlet med Enbrel under graviditeten. Den kliniske effekt af dette er ikke kendt, men spædbørnene kan have en øget risiko for infektioner. Administration af levende vacciner til spædbørn inden for 16 uger efter moderens sidste Enbrel-dosis anbefales generelt ikke.

Amning

Efter subkutan administration til diegivende rotter blev etanercept udskilt i mælken og påvist i serum hos ungerne. Begrænsede data fra den publicerede litteratur indikerer, at etanercept er blevet påvist i lave koncentrationer i human mælk. Etanercept kan overvejes til anvendelse under amning, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Selvom den systemiske eksponering hos det ammede spædbarn forventes at være lav, eftersom etanercept i det store hele nedbrydes i mave-tarm-kanalen, er der kun begrænsede data til rådighed vedrørende den systemiske eksponering hos det ammede spædbarn. Derfor kan administration af levende vacciner (f.eks. BCG) til et spædbarn, der ammes af en moder, der får etanercept, overvejes 16 uger efter amningens ophør (eller tidligere, hvis der ikke kan påvises etanercept i serum fra spædbarnet).

Fertilitet

Der foreligger ikke prækliniske data angående peri- og postnatal etanercept-toksicitet, eller hvad angår etanercepts virkning på fertilitet og generel reproduktionsevne.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Enbrel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger er reaktioner på injektionsstedet (som smerte, hævelse, kløe, rødme og blødning på indstiksstedet), infektioner (som infektioner i de øvre luftveje, bronkitis, blærebetændelse og hudinfektioner), hovedpine, allergiske reaktioner, udvikling af autoantistoffer, kløe og feber.

Der er også rapporteret om alvorlige bivirkninger for Enbrel. TNF-antagonister som Enbrel påvirker immunsystemet, og brugen af dem kan påvirke kroppens forsvar mod infektioner og cancer. Alvorlige infektioner ses hos færre end 1 ud af 100 patienter, der behandles med Enbrel. Rapporterne har omfattet letale og livstruende infektioner og sepsis. Der er også rapporteret om forskellige maligniteter i forbindelse med brugen af Enbrel, herunder bryst- og lungecancer samt cancer i hud og lymfekirtler (lymfom).

Der er også rapporteret om alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune reaktioner. Disse inkluderer sjældne rapporter om pancytopeni og meget sjældne rapporter om aplastisk anæmi. Centrale og perifere demyeliniserende hændelser er blevet set henholdsvis sjældent og meget sjældent i forbindelse med brug af Enbrel. Der har været sjældne rapporter om lupus, lupus-relaterede sygdomme og vaskulitis.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Følgende liste over bivirkninger er baseret på erfaringer fra kliniske forsøg og på postmarketing erfaring.

Indenfor organsystemklassifikationerne, er bivirkningerne opført under overskrifter om hyppighed (antal patienter der forventes at komme ud for reaktionen). De følgende kategorier benyttes: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan-klasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Meget sjælden $< 1/10.000$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (inklusive øvre luftvejsinfektion, bronchitis, blærebetændelse, hudinfektion)*		Alvorlige infektioner (inklusive lungebetændelse, cellulitis, bakteriel arthritis, sepsis og parasitinfektion)*	Tuberkulose, opportunistisk infektion (herunder invasive fungale, protozoale, bakterielle, atypiske mykobakterielle og virale infektioner samt Legionella-infektion)*		Hepatitis B reaktivering, listeria
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			Ikke-melanom hudkræft* (se pkt. 4.4)	Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukæmi		Merkelcellekarcinom (se pkt. 4.4), Kaposi sarkom
Blod og lymfesystem			Thrombocytopeni, anæmi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anæmi*	Histiocytosis haematophagica (makrofagaktiveringssyndrom)*
Immunsystemet		Allergiske reaktioner (se Hud og subkutane væv), dannelse af autoantistoffer*	Vaskulitis (inkl. anti-neutrofil cytoplasmatisk antistof-positiv vaskulitis)	Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaktioner (inklusive angioødem, bronkospasme), sarkoidose		Forværring af symptomer på dermatomyositis

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Nervesystemet	Hovedpine			CNS-demyeliniseringstilfælde som antyder multipel sklerose eller lokaliserede demyeliniseringsforhold som for eksempel opticusneuritis og transversel myelitis (se pkt. 4.4). Perifere demyeliniserende hændelser herunder Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati (se pkt. 4.4), anfald		
Øjne			Uveitis, scleritis			
Hjerte			Forværring af hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).	Nyopstået hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).		
Luftveje, thorax og mediastinum				Interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose)*		
Mave-tarmkanalen			Inflammatorisk tarmsygdom			
Lever og galdeveje			Forhøjede leverenzymmer*	Autoimmun hepatitis*		
Hud og subkutane væv		Pruritus, udslæt	Angioødem, psoriasis (herunder nyt udbrud eller forværring og pustuløst, primært håndflader og fødsåler), urticaria, psoriasisagtigt udslæt	Stevens-Johnson syndrom, kutan vasculitis (inkl. hypersensitivitetsvasculitis), erythema multiforme, lichenoid reaktioner	Toksisk epidermal nekrolyse	
Knogler, led, muskler og bindevæv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-lignende syndrom		
Nyrer og urinveje				Glomerulonefritis		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, erytem, kløe,	Pyreksi				

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden < 1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
	smerte, hævelse)*					

* se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Der er observeret 129 nye maligniteter af forskellig type hos 4.114 patienter med reumatoid artrit, som i kliniske forsøg blev behandlet med Enbrel i op til ca. 6 år, inklusiv 231 patienter behandlet med Enbrel i kombination med methotrexat i det to-årige aktivt kontrollerede forsøg. De observerede tal og forekomster i disse kliniske forsøg svarede til dem, der forventedes for den behandlede gruppe. Der blev rapporteret om i alt 2 maligniteter i kliniske studier af ca. 2 års varighed omfattende 240 patienter med psoriasisartrit behandlet med Enbrel. I kliniske studier af mere end 2 års varighed med 351 patienter med ankyloserende spondylitis blev der rapporteret om 6 maligniteter hos patienter behandlet med Enbrel. I dobbeltblinde og åbne studier af op til 2,5 års varighed omfattende 2.711 patienter med plaque psoriasis behandlet med Enbrel blev der rapporteret om 30 maligniteter og 43 tilfælde af ikke-melanom hudkræft.

Der blev rapporteret om 18 tilfælde af lymfom hos 7.416 patienter behandlet med Enbrel i kliniske studier omfattende reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og psoriasis.

Rapporter om forskellige maligniteter (inkl. bryst- og lungecarcinom og lymfom), er blevet modtaget i postmarketingperioden (se pkt. 4.4).

Reaktioner på injektionsstedet

Sammenlignet med placebo, forekom der en betydeligt højere procentdel af reaktioner på injektionsstedet blandt patienter med reumatiske sygdomme, som blev behandlet med Enbrel (36 % versus 9 %). Reaktioner på injektionsstedet forekom som regel i den første måned. Den gennemsnitlige varighed var ca. 3 til 5 dage. Der blev ikke givet nogen behandling for størstedelen af injektionsstedsreaktioner hos Enbrelbehandlingsgrupperne, og størstedelen af de patienter, som fik behandling, modtog topiske præparater som for eksempel cortikosterioder eller antihistaminer til oral indtagelse. Derudover udviklede nogle patienter fornyede injektionsstedsreaktioner, som var karakteriseret af en hudreaktion på det nyeste injektionssted og en samtidig fremkomst af injektionsstedsreaktioner på tidligere injektionssteder. Disse reaktioner var generelt forbigående og opstod ikke igen efter behandling.

I kontrollerede studier med patienter med plaque psoriasis fik ca. 13,6 % af patienterne behandlet med Enbrel reaktioner på injektionsstedet i løbet af de første 12 ugers behandling sammenlignet med 3,4 % af patienterne behandlet med placebo.

Alvorlige infektioner

I placebo-kontrollerede forsøg blev der ikke observeret nogen stigning i forekomsten af alvorlige infektioner (dødelige, livstruende, eller som kræver hospitalsindlæggelse eller intravenøs antibiotikabehandling). Alvorlige infektioner forekom hos 6,3 % af patienterne med reumatoid artrit, som blev behandlet med Enbrel i op til 48 måneder. Disse infektioner omfattede f.eks. absces (forskellige steder), bakteræmi, bronkitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarré, diverticulitis, endocarditis (mistænkt), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, sår på benene, infektioner i munden, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumoni, pyelonephritis, sepsis, septisk arthritis, sinusitis, hudinfektion, sår på huden, urinvejsinfektion, vasculitis og sårinfektion. I det to-årige aktivt kontrollerede forsøg, hvor patienterne blev behandlet med enten Enbrel alene, methotrexat alene eller Enbrel i kombination med methotrexat, var antallet af alvorlige infektioner det samme i behandlingsgrupperne. Det kan dog ikke udelukkes, at kombinationen Enbrel og methotrexat kan være forbundet med en stigning i infektionsraten.

Der var ingen forskel i infektionsraten blandt patienter behandlet med Enbrel og patienter, som fik placebo mod plaque psoriasis, i placebokontrollerede studier af op til 24 ugers varighed. Blandt de alvorlige infektioner, som patienter i behandling med Enbrel kunne blive ramt af, var cellulitis, gastroenteritis, pneumoni, kolecystit, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, streptokok-fasciitis, myositis, septisk chok, diverticulitis og absces. I de dobbeltblinde og åbne studier med psoriasis arthritis indberettede én patient en alvorlig infektion (pneumoni).

Alvorlige og dødelige infektioner er blevet rapporteret ved brug af Enbrel. Rapporterede patogener omfatter bakterier, mykobakterier (herunder tuberkulose), vira og svamp. Nogle forekom i løbet af et par uger efter start af behandling med Enbrel hos patienter, som har tilgrundliggende sygdomsforhold (for eksempel diabetes, hjerteinsufficiens, patienthistorie med aktive eller kroniske infektioner) ud over reumatoid artrit (se pkt. 4.4). Enbrelbehandling kan forøge dødeligheden hos patienter med etableret sepsis.

Der er rapporteret om opportunistiske infektioner i forbindelse med Enbrel, herunder invasive svampeinfektioner samt parasitinfection (herunder forårsaget af protozoer), virale (inkl. herpes zoster) og bakterielle (herunder *Listeria* og *Legionella*) og atypiske mykobakterielle infektioner. Data fra flere kliniske studier viste, at den samlede forekomst af opportunistiske infektioner var 0,09 % for de 15.402 patienter, som blev behandlet med Enbrel. Den eksponeringsjusterede hyppighed var 0,06 tilfælde per 100 patientår.

Erfaringer efter markedsføring viser, at cirka halvdelen af alle indberetninger om opportunistiske infektioner på verdensplan var invasive svampeinfektioner. De mest almindeligt indberettede invasive svampeinfektioner var forårsaget af *Candida*, *Pneumocystis* og *Aspergillus* og *Histoplasma*. Invasive svampeinfektioner stod for mere end halvdelen af dødsfaldene blandt patienter, som udviklede opportunistiske infektioner. Hovedparten af tilfældene med dødelig udgang var patienter med *Pneumocystis* pneumoni, uspecifikke systemiske svampeinfektioner og aspergillose (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Voksne patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på flere tidspunkter. Af de patienter med reumatoid artrit, som blev evalueret for antinukleare antistoffer (ANA), var den procentdel af patienter, som udviklede nye positive antinukleare antistoffer ($\geq 1:40$), højere hos patienter, som modtog behandling med Enbrel (11 %), end hos patienter med placebo-behandling (5 %). Den procentdel af patienter, som udviklede nye positive anti-dobbeltstrengede DNA-antistoffer, var også højere ved radioimmun-bestemmelse (15 % af patienter, der blev behandlet med Enbrel, sammenlignet med 4 % af de patienter, der fik placebo) og ved *Crithidia liciliae*-bestemmelse (3 % af patienter, der blev behandlet med Enbrel sammenlignet med ingen af de patienter, der fik placebo). Den andel af patienter, der fik behandling med Enbrel, og som udviklede anticardiolipin-antistoffer, steg i samme omfang som for patienter, der fik placebo. Det vides ikke, hvilken virkning en langvarig behandling med Enbrel vil have på udviklingen af autoimmunsygdomme.

Der har været sjældne rapporter om patienter, herunder reumatoid faktor positive patienter, som har udviklet andre autoantistoffer i forbindelse med lupus-lignende syndrom eller udslæt, som er kompatibel med subaktiv kutan lupus eller diskoid lupus ved klinisk præsentation og biopsi.

Pancytopeni og aplastisk anæmi

Der har været postmarkedsføringsrapporter om pancytopeni og aplastisk anæmi, hvoraf visse havde dødelig udgang (se pkt. 4.4).

Interstitiel lungesygdom

I kontrollerede kliniske studier med etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af interstitiel lungesygdom hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,06 % (hyppighed 'sjælden'). I de kontrollerede kliniske studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af interstitiel lungesygdom 0,47 % (hyppighed 'ikke almindelig'). Der er efter markedsføring rapporteret om interstitiel lungesygdom (herunder pneumonitis og lungefibrose), nogle med dødelig udgang.

Samtidig behandling med anakinra

I studier, hvor voksne patienter blev behandlet samtidig med Enbrel og anakinra, blev der observeret en større hyppighed af alvorlige infektioner sammenlignet med Enbrel alene, og 2 % af patienterne (3/139) udviklede neutropeni (absolut neutrofil-tælling < 1000/mm³). En patient med neutropeni udviklede cellulitis, som svandt efter hospitalsindlæggelse (se pkt. 4.4 og 4.5).

Forhøjede leverenzzymer

I de dobbeltblinde perioder i kontrollerede kliniske studier af etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af bivirkningen 'forhøjede leverenzzymer' hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,54 % (hyppighed 'ikke almindelig'). I de dobbeltblinde perioder i kontrollerede kliniske studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af bivirkningen 'forhøjede leverenzzymer' 4,18 % (hyppighed 'almindelig').

Autoimmun hepatitis

I kontrollerede kliniske studier af etanercept på tværs af alle indikationer var hyppigheden af autoimmun hepatitis hos patienter, der fik etanercept uden samtidig methotrexat, 0,02 % (hyppighed 'sjælden'). I kontrollerede studier, der tillod samtidig behandling med etanercept og methotrexat, var hyppigheden af autoimmun hepatitis 0,24 % (hyppighed 'ikke almindelig').

Pædiatrisk population

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generelt var bivirkningerne hos de pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit af samme hyppighed og type som dem, man så hos voksne patienter. Forskellene i forhold til de voksne og andre specielle faktorer omtales i følgende afsnit.

Typen af infektioner, som blev observeret i kliniske studier med patienter med juvenil, idiopatisk artrit i alderen 2 til 18 år, var generelt milde til moderate og svarende til dem, som almindeligvis ses hos ambulante, pædiatriske populationer. Alvorlige rapporterede bivirkninger omfattede varicella med tegn og symptomer på aseptisk meningitis, som forsvandt under eftervirkninger (se også pkt. 4.4), appendicitis, gastroenteritis, depression/personlighedsforstyrrelse, sår på huden, oesofagitis/gastritis, gruppe A streptokok septisk chok, type 1 diabetes mellitus, samt infektion af bløddeler eller post-operative sår.

I et studie med børn i alderen 4 til 17 år med juvenil, idiopatisk artrit fik 43 af 69 (62 %) af børnene en infektion, mens de fik Enbrel i løbet af studiets 3 måneder (del 1, open-label), og hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner var ens hos 58 patienter, som gennemførte 12 måneders utilsløret forlænget behandling. Typerne og andelen af andre bivirkninger hos patienter med juvenil idiopatisk artrit var de samme som dem, man så i studier af Enbrel til voksne patienter med reumatoid artrit, og hovedparten var milde. Flere bivirkninger blev rapporteret hyppigere hos 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit, som fik Enbrel i 3 måneder, i sammenligning med 349 voksne patienter med reumatoid artrit. Disse omfattede hovedpine (19 % af patienterne, 1,7 forekomst pr. patientår), kvalme (9 %, 1,0 forekomst pr. patientår), abdominal smerte (19 %, 0,74 forekomst pr. patientår), og opkastning (13 %, 0,74 forekomst pr. patientår).

I kliniske studier omkring juvenil idiopatisk artrit var der 4 indberetninger om makrofag-aktiverings-syndrom.

Bivirkninger hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis

I et studie af 48 ugers varighed med 211 børn i alderen 4 til 17 år med pædiatrisk plaque psoriasis var de indberettede bivirkninger de samme som dem, man havde set i tidligere studier hos voksne med plaque psoriasis.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret dosisbegrænsende toksiciteter under kliniske forsøg med patienter med reumatoid arthritis. Den største dosis, der er blevet evalueret, var en intravenøs belastningsdosis på 32 mg/m² efterfulgt af subkutane doser på 16 mg/m², indgivet to gange ugentligt. En patient med reumatoid arthritis tog ved en fejltagelse 62 mg Enbrel subkutan to gange om ugen i tre uger uden at registrere uønskede bivirkninger. Der er ingen kendt modgift mod Enbrel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, *tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α) hæmmere*.
ATC-kode: L04AB01.

Tumornekrosefaktor (TNF) er et dominerende cytokin i betændelsesprocessen ved reumatoid arthritis. Forhøjede TNF-niveauer er også fundet i synovia og psoriasis plaque hos patienter med psoriasisarthritis og i serum og synovialt væv hos patienter med ankyloserende spondylitis. Ved plaque psoriasis fører infiltration med inflammatoriske celler, inklusiv T-celler, til forhøjede TNF-niveauer i psoriasislæsionerne sammenlignet med niveauerne i ikke-angrebet hud. Etanercept er en kompetitiv inhibitor af TNF-binding til celleoverfladereceptorer og hæmmer dermed TNF's biologiske aktivitet. TNF og lymfotoksin er pro-inflammatoriske cytokiner, som binder sig til to adskilte celleoverfladereceptorer: 55-kilodalton (p55) og 75-kilodalton (p75) tumornekrosefaktorreceptorer (TNFR). Begge TNF-receptorer eksisterer naturligt i membranbundne og opløselige former. Opløselige TNF-receptorer menes at regulere biologisk TNF-aktivitet.

TNF og lymfotoksin eksisterer hovedsageligt som homotrimere, og deres biologiske aktivitet er afhængig af tværbinding af celleoverflade TNF-receptorer. Dimerisk opløselige receptorer som for eksempel etanercept har en højere affinitet for TNF end monomeriske receptorer og er betydeligt mere potent kompetitive inhibitorer af TNF-binding til cellereceptorerne. Derudover bibringer brugen af en immunoglobulin Fc-region som et fusionslement i opbyggelsen af en dimerisk receptor en længere serum-halveringstid.

Virkningsmekanisme

Meget af den fælles patologi inden for reumatoid arthritis og ankyloserende spondylitis og hudpatologien ved plaque psoriasis formidles af pro-inflammatoriske molekyler, som er bundet i et netværk, der kontrolleres af TNF. Etanercepts virkningsmekanisme menes at være dens kompetitive hæmning af TNF-bindingen til celleoverflade TNF-receptorer, hvilket forhindrer TNF-formidlede cellereaktioner ved at gøre TNF biologisk inaktiv. Etanercept kan også modulere biologiske reaktioner, som kontrolleres af yderligere *downstream*-molekyler (f.eks. cytokiner, adhesionsmolekyler eller proteinaser), som forårsages eller reguleres af TNF.

Klinisk virkning og sikkerhed

Dette afsnit indeholder data fra fire randomiserede, kontrollerede studier hos voksne med reumatoid arthritis, et studie hos voksne med psoriasisarthritis, et studie hos voksne med ankyloserende spondylitis, to studier hos voksne med nonradiografisk aksial spondylarthritis, fire studier hos voksne med plaque psoriasis, tre studier hos patienter med juvenil idiopatisk arthritis, og et studie hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis.

Voksne patienter med reumatoid arthritis

Enbrels virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie. Studiet evaluerede 234 voksne patienter med aktiv reumatoid arthritis, hvor behandlingen var mislykkedes med mindst ét men ikke flere end fire sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Der blev givet doser på 10 mg eller 25 mg Enbrel eller placebo subkutant to gange om ugen i 6 måneder i træk. Resultaterne af dette kontrollerede forsøg blev angivet i procentvis forbedring af reumatoid arthritis ved anvendelse af *American College of Rheumatology's* (ACR) kriterier for respons.

ACR 20 og 50 respons var højere hos patienter, der blev behandlet med Enbrel, ved 3 og 6 måneder, end hos patienter behandlet med placebo (ACR 20: Enbrel 62 % og 59 %, placebo 23 % og 11 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; ACR 50: Enbrel 41 % og 40 %, placebo 8 % og 5 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; $p < 0,01$ Enbrel *versus* placebo ved alle tidspunkter for både ACR 20 og ACR 50 respons).

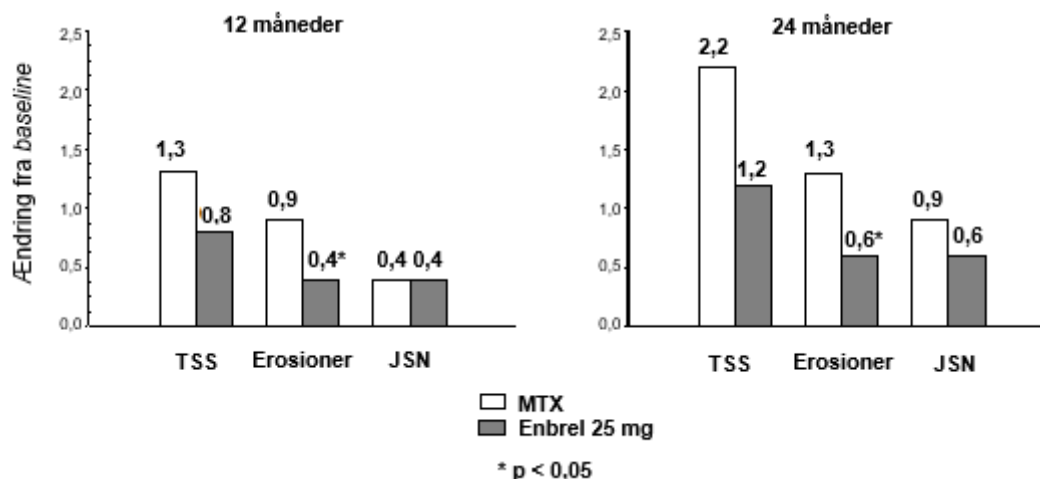
Ca. 15 % af de forsøgspersoner, der fik Enbrel, opnåede ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre end 5 % af forsøgspersonerne i placebo gruppen. Blandt de patienter, der fik Enbrel, viste de kliniske reaktioner sig generelt inden for 1-2 uger efter påbegyndelse af behandlingen og skete næsten altid senest måned 3. Man så en dosisrespons: resultater med 10 mg lå mellem placebo og 25 mg. Enbrel var betydeligt bedre end placebo i alle dele af ACR-kriterierne såvel som andre mål for sygdomsaktiviteten af reumatoid arthritis, der ikke er medtaget i ACR-responskriterierne, som f.eks. morgenstivhed. Der blev besvaret et spørgeskema om helbredstilstand (SHT), omfattende handicap, vitalitet, mentalhygiejne, generel sundhedstilstand og helbredsstatus for arthritis-afhængige underområder hver 3. måned under forsøget. Alle underområder i SHT'et blev forbedret hos patienter, der var behandlet med Enbrel, ved 3 og 6 måneder sammenlignet med kontrolpersonerne.

Efter ophør med Enbrel vendte symptomerne på arthritis almindeligvis tilbage inden for en måned. Gentoptaget behandling med Enbrel efter ophør i op til 24 måneder resulterede i samme størrelse af respons som hos patienter, som fik Enbrel uden behandlingsafbrydelse, baseret på resultater fra åbne studier. Fortsat, varigt respons er set i op til 10 år i åbne, forlængede studier hos patienter, som fik Enbrel uden afbrydelse.

Enbrels virkning blev sammenlignet med methotrexat i et randomiseret, aktivt kontrolleret forsøg med blindet radiografisk evaluering som primært mål hos 632 voksne patienter med aktiv reumatoid arthritis (< 3 års varighed), som ikke tidligere var blevet behandlet med methotrexat. Doser á 10 mg eller 25 mg Enbrel blev administreret subkutant to gange om ugen i op til 24 måneder. Methotrexatdoser blev gradvist øget fra 7,5 mg/uge til en maksimal dosis på 20 mg/uge over de første 8 uger af forsøget og fortsatte herefter i op til 24 uger. Det kliniske fremskridt inkl. virkningsstart inden for 2 uger for Enbrel 25 mg var det samme, som man havde set i de tidligere forsøg, og blev vedligeholdt i op til 24 måneder. Ved *baseline* havde patienterne en moderat grad af handicap, med en gennemsnitlig score på 1,4 til 1,5 ud fra deres spørgeskema om helbredstilstand (SHT). Behandling med Enbrel 25 mg resulterede i betydelig bedring efter 12 måneder, hvor omkring 44 % af patienterne havde opnået en normal SHT score (mindre end 0,5). Denne bedring vedligeholdtes i år 2 af studiet.

I dette forsøg blev strukturel ledske vurderet radiografisk og udtrykt som ændring i *Total Sharp Score* (TSS) og dets bestanddele, erosions score og score for forsnævring af ledspalter (JSN). Røntgenbilleder af hænder/håndled og fødder blev vurderet ved *baseline* og efter hhv. 6, 12 og 24 måneder. Dosen på 10 mg Enbrel havde gennemgående mindre effekt på den strukturelle skade end dosen på 25 mg. Enbrel 25 mg var signifikant bedre end methotrexat med hensyn til erosion score efter både 12 og 24 måneder. Forskellene i TSS og JSN mellem methotrexat og Enbrel 25 mg var ikke statistisk signifikante. Resultaterne er skitseret i figuren nedenfor.

Radiografisk progression: Sammenligning af Enbrel vs. methotrexat hos patienter med reumatoid artrit af < 3 års varighed



I et andet aktivt kontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret studie blev klinisk effekt, sikkerhed og radiografisk progression hos patienter med reumatoid artrit behandlet med Enbrel alene (25 mg to gange om ugen), methotrexat alene (7,5 til 20 mg om ugen, median dosis 20 mg) og en kombination af Enbrel og methotrexat påbegyndt samtidig, sammenlignet hos 682 voksne patienter med aktiv reumatoid artrit af 6 måneder til 20 års varighed (median 5 år), som havde et mindre end tilfredsstillende respons på mindst et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD) bortset fra methotrexat.

Gruppen af patienter i behandling med Enbrel i kombination med methotrexat havde signifikant højere ACR 20, ACR 50, ACR 70 respons og forbedring af DAS og HAQ score ved både 24 og 52 uger end patienterne i hver af enkeltterapi grupperne (resultater vises neden for). Signifikante fordele ved Enbrel i kombination med methotrexat sammenlignet med Enbrel monoterapi og methotrexat monoterapi blev også observeret efter 24 måneder.

Resultater for klinisk effekt efter 12 måneder: Sammenligning af Enbrel vs. methotrexat vs. Enbrel i kombination med methotrexat hos patienter med reumatoid artrit af 6 måneder til 20 års varighed

Slutmål	Methotrexat (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + Methotrexat (n=231)
ACR-respons^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % †,ϕ
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % †,ϕ
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % †,ϕ
DAS			
Baseline-score ^b	5,5	5,7	5,5
Uge 52 score ^b	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
Remission ^c	14 %	18 %	37 % †,ϕ
HAQ			
Baseline	1,7	1,7	1,8
Uge 52	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

a: Patienter, som ikke gennemførte 12 måneder af studiet, blev betragtet som ikke-responderende.

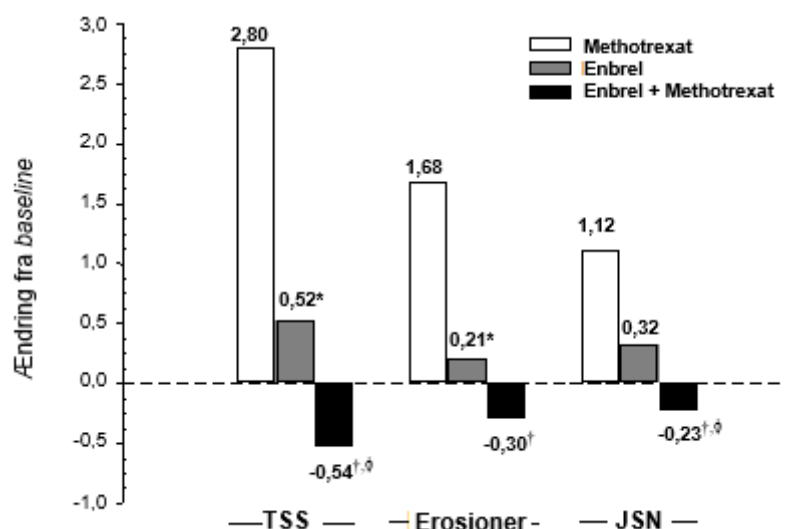
b: Værdier for sygdoms aktivitets score (Disease Activity Score, DAS) er middelværdier.

c: Remission er defineret som DAS < 1,6

Parvis sammenligning af p-værdier: † = p < 0,05 for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. methotrexat og ϕ = p < 0,05 for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. Enbrel

Radiografisk progression var signifikant mindre i Enbrel-gruppen end i methotrexat-gruppen ved 12 måneder, hvorimod kombinationen var signifikant bedre end begge monoterapier til at forsinke radiografisk progression (se nedenstående figur).

Radiografisk progression: Sammenligning af Enbrel vs. methotrexat vs. Enbrel i kombination med methotrexat hos patienter med reumatoid artrit af 6 måneder til 20 års varighed (12-måneders resultater)



Parvis sammenligning af p-værdier: * = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel vs. methotrexat, † = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. methotrexat og φ = $p < 0,05$ for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. Enbrel

Signifikante fordele ved Enbrel i kombination med methotrexat sammenlignet med Enbrel monoterapi og methotrexat monoterapi blev også observeret efter 24 måneder. Tilsvarende blev også observeret signifikante fordele ved Enbrel monoterapi sammenlignet med methotrexat monoterapi efter 24 måneder.

I en analyse, hvor alle patienter, som uanset grund udgik af studiet, blev anset for at have progression, var procentdelen af patienter uden progression (TSS ændring $\leq 0,5$) efter 24 måneder højere i gruppen, som fik Enbrel i kombination med methotrexat sammenlignet med grupperne som fik Enbrel alene og methotrexat alene (henholdsvis 62 %, 50 %, og 36 %; $p < 0,05$). Forskellen mellem Enbrel alene og methotrexat alene var også signifikant ($p < 0,05$). Blandt patienter, som gennemførte studiets 24 måneders behandling, var ikke-progressionsraterne henholdsvis 78 %, 70 % og 61 %.

Sikkerhed og virkning af 50 mg Enbrel (to gange 25 mg subkutan injektion) indgivet en gang om ugen blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie med 420 patienter med aktiv reumatoid artrit. I dette studie fik 53 patienter placebo, 214 patienter fik 50 mg Enbrel en gang om ugen, og 153 patienter fik 25 mg Enbrel to gange om ugen. Sikkerheds- og effektprofilerne af de to Enbrel behandlingsregimer var sammenlignelige ved uge 8 med hensyn til effekten på tegn og symptomer ved reumatoid artrit; data fra uge 16 viste ikke sammenlignelighed (non-inferiority) mellem de to regimer. En enkelt 50 mg/ml injektion af Enbrel viste sig at være bioækvivalent med to samtidige injektioner af 25 mg/ml.

Voksne patienter med psoriasisartrit

Enbrels virkning blev bedømt i et randomiseret, dobbeltblindt placebokontrolleret studie med 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterne var mellem 18 og 70 år gamle og havde aktiv psoriasisartrit (≥ 3 svulne led og ≥ 3 ømme led) i mindst en af følgende former: (1) i distale interfalangeale led, (2) polyartikulær artrit (ingen reumatoide knuder og tilstedeværelse af psoriasis), (3) arthritis mutilans, (4) asymmetrisk psoriasisartrit eller (5) spondylitis-lignende ankylose. Patienterne havde også plaque psoriasis med et læsionsmål på ≥ 2 cm i diameter. Patienterne var

tidligere blevet behandlet med NSAID (86 %), DMARD (80 %) og kortikosteroider (24 %). Patienter, som var i gang med methotrexat-behandling (stabile ≥ 2 måneder) kunne fortsætte på en fast dosis på ≤ 25 mg/uge methotrexat. Doser på 25 mg Enbrel (baseret på dosisstudier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo blev indgivet subkutant to gange om ugen i 6 måneder. Ved afslutningen af det dobbeltblinde studie kunne patienterne indgå i et langtids-, åbent, forlænget studie med en samlet varighed på op til 2 år.

Klinisk respons blev udtrykt i procent af patienter, som opnåede ACR 20, 50 eller 70 respons og procenter for forbedring i *Psoriatic Arthritis Respons Criteria* (PsARC). Resultaterne er opsummeret i nedenstående tabel.

Respons hos patienter med psoriasisartrit i placebokontrollerede forsøg		
Psoriasisartrit respons	% af patienter	
	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 gange om ugen

b: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo

c: $p < 0,01$, Enbrel vs. placebo

Blandt patienter med psoriasisartrit, som fik Enbrel, var det kliniske respons tydeligt på tidspunktet for første besøg (4 uger) og blev opretholdt gennem 6 måneders behandling. Enbrel var signifikant bedre end placebo på alle mål for sygdomsaktivitet ($p < 0,001$), og responset var det samme med og uden samtidig methotrexat-behandling. Livskvaliteten hos patienterne med psoriasisartrit blev bedømt på hvert tidspunkt ved brug af HAQs invaliditetsindeks. Scoren på invaliditetsindekset blev signifikant forbedret på alle tidspunkter hos patienter med psoriasisartrit i behandling med Enbrel i sammenligning med placebo ($p < 0,001$).

I psoriasisartrit studiet blev de røntgenologiske forandringer bedømt. Der blev taget røntgenbilleder af hænder og håndled ved *baseline* og måned 6, 12 og 24. Den modificerede TSS ved 12 måneder vises i tabellen nedenfor. I en analyse, hvor alle patienter, som uanset grund udgik af studiet, blev anset for at have progression, var procentdelen af patienter uden progression (TSS ændring $\leq 0,5$) efter 12 måneder højere i gruppen, som fik Enbrel, sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 73 % og 47 %, $p \leq 0,001$). Enbrels effekt på den røntgenologiske progression blev fastholdt hos de patienter, som fortsatte med behandling i løbet af det andet år. Den forsinkede skade på perifere led blev observeret hos patienter med polyartikulær, symmetrisk artrit.

Middel (SE) ændring fra baseline i Total Sharp Score på årsbasis		
Tid	Placebo (n=104)	Etanercept (n=101)
Måned 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard error

a. p = 0,0001

Behandling med Enbrel resulterede i forbedret fysisk funktion i den dobbeltblinde studieperiode, og denne bedring blev fastholdt i det forlængede studie på op til 2 år.

Der er ikke tilstrækkeligt bevis for Enbrels virkning hos patienter med ankyloserende spondylitis-lignende og arthritis mutilans psoriasis artropatier på grund af det lille antal patienter, der er undersøgt.

Der er ikke udført studier af patienter med psoriasisartrit, som blev behandlet med 50 mg en gang om ugen. Evidens for effekt af behandlingen med én ugentlig dosis hos denne patientgruppe er baseret på data fra studiet af patienter med ankyloserende spondylitis.

Voksne patienter med ankyloserende spondylitis

Enbrels virkning over for ankyloserende spondylitis blev bedømt i 3 randomiserede, dobbeltblinde studier, hvor administration af 25 mg Enbrel to gange om ugen blev sammenlignet med placebo. I alt 401 patienter blev inkluderet, af hvilke 203 blev behandlet med Enbrel. Den største af disse studier (n=277) inkluderede patienter mellem 18 og 70 år, som havde aktiv ankyloserende spondylitis defineret som visuel analogskala (VAS) score på ≥ 30 for gennemsnitsvarighed og intensiteten af morgenstivhed, plus VAS score på ≥ 30 for mindst 2 af følgende 3 parametre: Patientens almene bedømmelse, gennemsnit af VAS værdier for natlig rygsmerte og total rygsmerte, gennemsnit af 10 spørgsmål om *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI). Patienter i behandling med DMARD, NSAID eller kortikosteroider kunne fortsætte med disse på stabile doser. Patienter med total spinal ankylose blev ikke inkluderet i studiet. Doser på 25 mg Enbrel (baseret på dosisstudier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo blev indgivet subkutant to gange om ugen i 6 måneder hos 138 patienter.

Det primære mål for effekt (ASAS 20) var en ≥ 20 % forbedring i mindst 3 af 4 af responskriterierne i *Assessment in Ankylosing Spondylitis* (ASAS) (patientens helhedsvurdering, ryg smerter, BASFI og inflammation) og ingen forringelse i det sidste af kriterierne. De samme responskriterier blev anvendt ved ASAS 50 og 70 med henholdsvis 50 % forbedring eller 70 % forbedring.

Sammenlignet med placebo resulterede behandling med Enbrel i signifikante forbedringer i ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 så tidligt som 2 uger efter påbegyndelse af behandling.

Respons fra patienter med ankyloserende spondylitis i et placebo-kontrolleret studie		
	Procent af patienter	
Ankyloserende spondylitis-Respons	Placebo N=139	Enbrel N=138
ASAS 20		
2 uger	22	46 ^a
3 måneder	27	60 ^a
6 måneder	23	58 ^a
ASAS 50		
2 uger	7	24 ^a
3 måneder	13	45 ^a
6 måneder	10	42 ^a
ASAS 70		
2 uger	2	12 ^b
3 måneder	7	29 ^b
6 måneder	5	28 ^b
a: p < 0,001, Enbrel vs. Placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. Placebo		

Hos patienter med ankyloserende spondylitis, som fik Enbrel, var det kliniske respons synligt på tidspunktet for første besøg (2 uger) og blev opretholdt gennem 6 måneders behandling. Responset var det samme hos patienter med og uden samtidig behandling ved *baseline*.

Lignende resultater blev opnået i de 2 mindre studier af ankyloserende spondylitis.

I et fjerde studie blev sikkerhed og virkning af 50 mg Enbrel (to gange 25 mg subkutane injektioner) indgivet en gang om ugen *versus* 25 mg Enbrel indgivet to gange om ugen vurderet i et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie med 356 patienter med aktiv ankyloserende spondylitis. Profilerne for sikkerhed og effekt for 50 mg en gang ugentligt og 25 mg to gange ugentligt var ens.

Voksne patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit

Studie 1

Enbrels virkning hos patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit (nr-AxSpa) blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret studie, der var dobbeltblindet i 12 uger. I studiet blev 215 voksne patienter (modificeret *intent-to-treat*-population) i alderen 18 til 49 år med aktiv nr-AxSpa, defineret som de patienter, der opfyldte ASAS-klassifikationskriterierne for aksial spondylartrit, men ikke opfyldte de modificerede New York-kriterier for AS, vurderet. Patienterne skulle desuden have utilstrækkeligt respons på eller være intolerante over for to eller flere NSAID. I den dobbeltblindede periode fik patienterne Enbrel 50 mg ugentligt eller placebo i 12 uger. Det primære effektmål (ASAS 40) var en forbedring på 40 % i mindst tre af de fire ASAS-domæner og ingen forværring i det resterende domæne. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben studieperiode, hvor alle patienter fik Enbrel 50 mg ugentligt i op til yderligere 92 uger. Sakroliakalet (SI-leddet) og rygsøjlen blev MR-scannet for at vurdere inflammation ved *baseline* og i uge 12 og 104.

I sammenligning med placebo gav behandlingen med Enbrel en statistisk signifikant forbedring i ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6. Der blev også iagttaget en signifikant forbedring for ASAS på partiel remission og BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) 50. Resultaterne fra uge 12 er vist i tabellen nedenfor.

Effektrespons i placebokontrolleret nr-AxSpa-studie: Procentdel af patienter, der opnåede endepunkterne

Dobbeltblindet klinisk respons i uge 12	Placebo N=106 til 109*	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 delvis remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Nogle patienter leverede ikke fuldstændige data for alle endepunkter

**ASAS=*Assessment in Spondyloarthritis International Society*

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

a: $p < 0,001$; b: $p < 0,01$ og c: $p < 0,05$ mellem henholdsvis Enbrel og placebo

I uge 12 var der en statistisk signifikant forbedring i SPARCC-scoren (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) for SI-leddet målt ved hjælp af MR hos patienter, der fik Enbrel. Den korregerede gennemsnitlige ændring fra *baseline* var 3,8 for patienter i Enbrel-armen (n=95) i forhold til 0,8 for patienter i placebo-armen (n=105) ($p < 0,001$). I uge 104 var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i SPARCC-scoren målt ved hjælp af MR hos alle patienter, der fik Enbrel, 4,64 for SI-leddet (n=153) og 1,40 for rygsøjlen (n=154).

Enbrel viste en statistisk signifikant større forbedring fra *baseline* til uge 12 sammenlignet med placebo i de fleste helbredsrelaterede vurderinger af livskvalitet og fysisk funktion, herunder BASFI-funktionsindekset (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) og EuroQol 5D-spørgeskemaerne *Overall Health State Score* og *SF-36 Physical Component Score*.

Det kliniske respons hos nr-AxSpa-patienter, der blev behandlet med Enbrel, var tydeligt ved det første besøg (2 uger) og blev opretholdt gennem 2 års behandling. Forbedringer i helbredsrelaterede vurderinger af livskvalitet og fysisk funktion blev også opretholdt gennem 2 års behandling. Data for de 2 år afslørede ingen nye sikkerhedsresultater. I uge 104 var der 8 patienter, som havde forværring til en bilateral score grad 2 ved røntgen af rygsøjlen jf. den modificerede *New York Radiological Grade*, hvilket tyder på aksial spondylartropati.

Studie 2

Dette åbne fase 4-multicenterstudie med 3 perioder evaluerede afbrydelse og genoptagelse af behandlingen med Enbrel hos patienter med aktiv nr-AxSpa, som opnåede et tilstrækkeligt respons (inaktiv sygdom defineret som ASDAS-score (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) (ASDAS) C-reaktivt protein (CRP) mindre end 1,3) efter 24 ugers behandling.

209 voksne patienter med aktiv nr-AxSpa (i alderen 18 til 49 år), defineret som de patienter, der opfyldte ASAS-klassifikationskriterierne (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) for aksial spondyloartrit (men ikke opfyldte de modificerede New York-kriterier for AS), som havde positive fund ved MR-scanning (aktiv inflammation på MR-scanning, som kraftigt tyder på sacroiliitis associeret med SpA) og/eller positiv hsCRP (defineret som højfølsomt C-reaktivt protein [hsCRP] > 3 mg/l), og aktive symptomer defineret ved en ASDAS CRP større end eller lig med 2,1 ved screeningsbesøget, fik åben Enbrel 50 mg ugentligt plus stabil baggrunds-NSAID ved den optimalt tolererede antiinflammatoriske dosering i 24 uger i periode 1. Det var også et krav, at patienterne havde et utilstrækkeligt respons eller var intolerante over for to eller flere NSAID'er. Ved uge 24 opnåede 119 (57 %) patienter inaktiv sygdom, hvorefter de indtrådte i periode 2, en 40-ugers fase uden behandling, hvor forsøgspersonerne seponerede etanercept, men vedblev med baggrunds-NSAID. Det primære effektmål var forekomsten af opblussen (defineret som en ASDAS erythrocytsedimentationsrate (ESR) større end eller lig med 2,1) inden for 40 uger efter seponering af Enbrel. Patienter, der havde opblussen, blev igen sat i behandling med Enbrel 50 mg ugentligt i 12 uger (periode 3).

I periode 2 øgedes andelen af patienter, der oplevede ≥ 1 opblussen, fra 22 % (25/112) i uge 4 til 67 % (77/115) i uge 40. I alt oplevede 75 % (86/115) af patienterne en opblussen på et eller andet tidspunkt i løbet af de 40 uger, der fulgte efter seponeringen af Enbrel.

Det sekundære nøgleformål med studie 2 var at estimere tid til opblussen efter seponering af Enbrel og yderligere at sammenligne tid til opblussen med patienter fra studie 1, som opfyldte kravene til at deltage i fasen uden behandling i studie 2 og fortsatte behandlingen med Enbrel.

Mediantiden til opblussen efter seponering af Enbrel var 16 uger (95 % CI: 13-24 uger). Mindre end 25 % af de patienter i studie 1, som ikke fik behandlingen seponeret, oplevede en opblussen over de tilsvarende 40 uger som i periode 2 i studie 2. Tiden til opblussen var statistisk signifikant kortere hos forsøgspersoner, som afbrød behandlingen med Enbrel (studie 2), sammenlignet med forsøgspersoner, der fik kontinuerlig behandling med etanercept (studie 1), $p < 0,0001$.

Af de 87 patienter, som deltog i periode 3 og genoptog behandlingen med Enbrel 50 mg ugentligt i 12 uger, genopnåede 62 % (54/87) inaktiv sygdom. Af disse genopnåede 50 % dette inden for 5 uger (95 % CI: 4-8 uger).

Voksne patienter med plaque psoriasis

Patienter, som Enbrel anbefales til, er defineret i pkt. 4.1. Patienter, som ”ikke responderer” er defineret ved utilstrækkeligt respons (PASI < 50 eller PGA mindre end god) eller forværring af sygdommen under behandling med mindst én af de tre systemiske behandlinger i tilstrækkelige doser og af tilstrækkelig varighed for at opnå respons.

Enbrels virkning *versus* andre systemiske behandlinger til patienter med moderat til svær psoriasis (responderende på andre systemiske behandlinger) er ikke evalueret i direkte sammenlignende studier med Enbrel overfor andre systemiske behandlinger. Enbrels sikkerhed og virkning er i stedet for blevet evalueret i fire randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede studier. Det primære slutmål for effekt var i alle fire studier antallet af patienter i hver gruppe, som opnåede PASI 75 (dvs mindst 75 % forbedring i *Psoriasis Area and Severity Index*-scoren i forhold til *baseline*) efter 12 ugers behandling.

Studie 1, som er et fase 2 studie med patienter med aktiv, men klinisk stabil plaque psoriasis omfattende ≥ 10 % af kroppens overflade areal. Patienterne var ≥ 18 år. 112 patienter blev randomiseret til at få 25 mg Enbrel ($n=57$) eller placebo ($n=55$) to gange om ugen i 24 uger.

Studie 2 evaluerede 652 patienter med kronisk plaque psoriasis. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 1 med den tilføjelse, at patienterne havde et minimum psoriasis areal og sværheds indeks (PASI) på 10 ved screeningen. Enbrel blev givet i doser på 25 mg en gang om ugen, 25 mg to gange om ugen eller 50 mg to gange om ugen i 6 på hinanden følgende måneder. I de første 12 uger af den dobbeltblinde behandlingsperiode fik patienterne placebo eller en af ovennævnte tre Enbrel-doser. Efter 12 ugers behandling begyndte patienterne i placebogruppen behandling med blindet Enbrel (25 mg to gange om ugen). Patienter i grupperne med aktiv behandling fortsatte til uge 24 på den dosis, de oprindeligt blev randomiseret til.

Studie 3 evalueredes 583 patienter. Inklusionskriterierne var de samme som i studie 2. Patienterne i dette studie fik en dosis Enbrel på 25 mg eller 50 mg, eller placebo 2 gange om ugen i 12 uger, og derefter fik alle patienter i åbent studie 25 mg Enbrel to gange om ugen i yderligere 24 uger.

Studie 4 evaluerede 142 patienter og havde samme inklusionskriterier som studie 2 og 3. I dette studie fik patienterne en dosis Enbrel på 50 mg eller placebo én gang om ugen i 12 uger, og derefter fik alle patienterne open-label Enbrel 50 mg én gang om ugen i yderligere 12 uger.

I studie 1 var der efter 12 uger et signifikant større antal patienter med PASI 75-respons i den Enbrel-behandlede gruppe (30 %) sammenlignet med den placebo-behandlede gruppe (2 %) ($p < 0,0001$). Efter 24 uger havde 56 % af patienterne i den Enbrel-behandlede gruppe opnået PASI 75 sammenlignet med 5 % i den placebo-behandlede gruppe. De vigtigste resultater fra studie 2, 3 og 4 er vist nedenfor.

Respons hos patienter med psoriasis i studie 2, 3 og 4

Respons (%)	-----Studie 2-----				-----Studie 3-----			-----Studie 4-----			
	Placebo n = 166 uge 12	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 uge 12	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 uge 12	-----Enbrel-----	
		25 mg n=162 uge 12	2 x uge n=162 uge 24 ^a	50 mg n = 164 uge 12	2 x uge n = 164 uge 24 ^a	25 mg n = 196 uge 12	50 mg n = 196 uge 12		50 mg n = 96 uge 12	50 mg n = 90 uge 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , klar eller næsten klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 sammenlignet med placebo

a. Der blev ikke foretaget nogen statistisk sammenligning med placebo ved uge 24 i studie 2 og 4, fordi den oprindelige placebo-gruppe begyndte at få Enbrel 25 mg to gange om ugen eller 50 mg én gang om ugen fra uge 13 til uge 24.

b. *Dermatologist Static Global Assessment*. Klar eller næsten klar defineret som 0 eller 1 på en skala fra 0 til 5.

Hos patienter med plaque psoriasis, som blev behandlet med Enbrel, var der ved første besøg (2 uger) signifikant respons sammenlignet med placebo. Dette blev opretholdt gennem 24 ugers behandling.

I studie 2 var der også en periode uden behandling, hvor patienter, som efter 24 uger havde opnået en forbedring på mindst 50 % på PASI, fik stoppet behandlingen. Patienterne blev observeret uden behandling for at se forekomsten af *rebound* (PASI ≥ 150 % i forhold til *baseline*) og se tiden til *relapse* (defineret som tab af mindst halvdelen af forbedringen opnået mellem *baseline* og uge 24). I den behandlingsfrie periode vendte symptomerne på psoriasis gradvist tilbage med en mediantid til sygdoms *relapse* på 3 måneder. Der blev ikke observeret nogen *rebound* opblussen af sygdommen og ingen psoriasis-relaterede alvorlige bivirkninger. Der var tegn på at patienter, som initialt responderede på Enbrel-behandlingen, havde gavn af en genoptagelse af Enbrel-behandling.

I studie 3 opretholdt hovedparten af de patienter (77 %), som initialt blev randomiseret til 50 mg to gange om ugen og som fik nedsat deres Enbrel dosis til 25 mg to gange om ugen efter 12 uger, deres PASI 75-respons til uge 36. For patienter som fik 25 mg to gange om ugen igennem hele studiet, fortsatte PASI 75-responset med at forbedres mellem uge 12 og 36.

I studie 4 havde gruppen, som blev behandlet med Enbrel, en højere andel af patienter med PASI 75 i uge 12 (38 %) sammenlignet med gruppen, som fik placebo (2 %) (p < 0,0001). For de patienter, som fik 50 mg én gang om ugen i hele studiet, fortsatte effekt-responset med at forbedres, så 71 % opnåede PASI 75 i uge 24.

I åbne langtidsstudier (op til 34 måneder), hvor Enbrel blev givet uden afbrydelser, blev det kliniske respons opretholdt, og sikkerheden var den samme som i korttidsstudier.

En analyse af data fra de kliniske studier afslørede ingen *baseline* sygdoms karakteristika, som kunne understøtte klinikerens valg af bedste dosering (intermitterende eller kontinuerlig). Valget af

intermitterende eller kontinuerlig behandling skal derfor baseres på lægens bedømmelse og den enkelte patients behov.

Antistoffer mod Enbrel

Antistoffer mod etanercept er blevet konstateret i sera hos nogle patienter i behandling med etanercept. Disse antistoffer har alle været ikke-neutraliserende og generelt forbigående. Der synes ikke at være nogen sammenhæng mellem antistofdannelse og klinisk respons eller bivirkninger.

I kliniske studier af op til 12 måneders varighed med patienter i behandling med godkendte doser af etanercept var den kumulative incidens af anti-etanercept antistoffer ca. 6 % af patienterne med reumatoid arthritis, 7,5 % af patienterne med psoriasisarthritis, 2 % af patienterne med ankyloserende spondylitis, 7 % af patienterne med psoriasis, 9,7 % af patienterne med pædiatrisk psoriasis og 4,8 % af patienterne med juvenil, idiopatisk arthritis.

Andelen af patienter, som udvikler antistoffer mod etanercept i langtidsstudier (af op til 3,5 års varighed) stiger over tid som forventet. Da antistofferne er forbigående af natur, var incidensen af antistofdannelse ved hvert bedømmelsestidspunkt typisk mindre end 7 % af patienterne med reumatoid arthritis og psoriasis.

I et langtidsstudie med psoriasispatienter, som fik 50 mg to gange om ugen i 96 uger, var incidensen af antistoffer ved hvert bedømmelsestidspunkt op til ca. 9 %.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk arthritis

Enbrels sikkerhed og virkning blev vurderet i et to-delt studie med 69 børn med et polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk arthritis, som havde forskellige begyndelsestyper af juvenil idiopatisk arthritis (polyarthritis, pauciarthritis, systemisk frembrud). Patienterne, der indgik i studiet, var i alderen 4 til 17 år med moderat til svært aktivt polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk arthritis, resistent eller intolerant over for methotrexat. Patienterne fik fortsat en stabil dosis af et enkelt nonsteroidt anti-inflammatorisk præparat og/eller prednison (< 0,2 mg/kg/dag eller maksimum 10 mg). I første del af studiet fik alle patienter 0,4 mg/kg (maksimum 25 mg per dosis) Enbrel subkutant to gange om ugen. I anden del blev patienterne med klinisk respons på dag 90 randomiseret til at forsætte med Enbrel eller få placebo i fire måneder for at evaluere, om sygdommen blussede op. Responset blev målt ved brug af ACR Pedi 30, defineret som ≥ 30 % forbedring af mindst tre af seks og ≥ 30 % forværring af højst en af seks JRA-kernekræterier, inkl. tælling af aktive led, bevægelsesbegrænsning, lægens og patientens/forældrenes almene bedømmelse, funktionsbedømmelse og erythrocyt-sedimentationsrate (ESR). Sygdomsopblussen blev defineret som en ≥ 30 % forværring af tre af seks JRA-kernekræterier og ≥ 30 % forbedring i højst en af seks JRA-kernekræterier, og et minimum af to aktive led.

I første del af studiet viste 51 af 69 (74 %) af patienterne klinisk respons og deltog i anden del. I anden del fik 6 af 25 (24 %) patienter, som fortsatte med Enbrel, sygdomsopblussen sammenlignet med 20 af 26 (77 %) patienter, som fik placebo ($p = 0,007$). Fra anden del begyndelse var mediantiden til sygdomsopblussen ≥ 116 dage for patienter, som fik Enbrel, og 28 dage for patienter, som fik placebo. Af de patienter, som viste klinisk respons på 90 dage og indgik i anden del af studiet, fortsatte forbedringen hos nogle af patienterne, som fortsatte med Enbrel, fra måned 3 til måned 7, mens de, der fik placebo, ikke blev bedre.

I et åbent, forlænget sikkerhedsstudie fortsatte 58 pædiatriske patienter fra ovenstående studie (i alderen fra 4 år ved studiestart) med at få Enbrel i op til 10 år. Hyppigheden af alvorlige bivirkninger eller alvorlige infektioner steg ikke ved langvarig behandling.

Langtidssikkerhedsdata for Enbrel som monoterapi ($n=103$), Enbrel plus methotrexat ($n=294$) eller methotrexat som monoterapi ($n=197$) blev vurderet i op til 3 år i et register med 594 børn i alderen 2-18 år med juvenil idiopatisk arthritis; heraf var 39 i alderen 2-3 år. Generelt blev der hyppigere indberettet infektioner hos patienter, som blev behandlet med etanercept i forhold til methotrexat alene (3,8 % versus 2 %), og de infektioner, der var forbundet med brug af etanercept, var alvorligere.

I et andet åbent, enkelt-arm studie (n=127) blev 60 patienter med udvidet oligoartrit (EO) (15 patienter i alderen 2-4 år, 23 patienter i alderen 5-11 år og 22 patienter i alderen 12-17 år), 38 patienter med enthesitis-relateret artrit (i alderen 12-17 år) og 29 patienter med psoriasisartrit (i alderen 12-17 år) behandlet med 0,8 mg/kg Enbrel (op til maksimalt 50 mg per dosis) indgivet en gang om ugen i 12 uger. For hver JIA-undertype opfyldte størstedelen af patienterne ACR Pedi 30-kriteriet og viste en klinisk forbedring på sekundære endepunkter, herunder antallet af ømme led og lægernes samlede vurdering. Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra andre JIA-studier.

Af de 127 patienter i det oprindelige studie deltog 109 i det åbne forlængelsesstudie, hvor de blev fulgt i yderligere 8 år eller i alt op til 10 år. Ved afslutningen af forlængelsesstudiet havde 84/109 (77 %) patienter gennemført studiet: 27 (25 %) mens de aktivt tog Enbrel, 7 (6 %) havde trukket sig fra behandlingen på grund af lav sygdomsaktivitet/inaktiv sygdom, 5 (5 %) havde genoptaget Enbrel efter en tidligere behandlingsafbrydelse og 45 (41 %) havde stoppet Enbrel (men forblev under observation). 25/109 (23 %) patienter afbrød deltagelsen i studiet permanent. De forbedringer i klinisk status, som blev opnået i det oprindelige studie, blev generelt opretholdt for alle endepunkter for effekt under hele opfølgingsperioden. Patienter, som aktivt tog Enbrel, kunne deltage i en frivillig periode med afbrydelse og genoptagelse af behandlingen én gang i løbet af forlængelsesstudiet baseret på investigators bedømmelse af klinisk respons. 30 patienter deltog i perioden med afbrydelse af behandlingen. Der blev rapporteret om opblussen hos 17 patienter (defineret som ≥ 30 % forværring af mindst 3 af de 6 ACR Pedi-komponenter med ≥ 30 % forbedring af maksimalt 1 af de resterende 6 komponenter og et minimum af 2 aktive led). Den mediane tid til opblussen efter seponering af Enbrel var 190 dage. 13 patienter genoptog behandlingen, og den mediane tid til genoptagelse fra afbrydelse blev estimeret til 274 dage. På grund af det lave antal datapunkter skal disse resultater tolkes med forsigtighed.

Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra det oprindelige studie.

Der er ikke udført studier med patienter med juvenil idiopatisk artrit til evaluering af fortsat Enbrel-behandling til patienter, som ikke responderede inden for 3 måneder efter påbegyndelse af Enbrel-behandling. Desuden er der ikke gennemført studier til vurdering af virkningen af en reduktion af den anbefalede dosis ved langvarig behandling af patienter med JIA.

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

Enbrels virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie med 211 pædiatriske patienter i alderen 4 til 17 år med moderat til svær plaque psoriasis (defineret ved en sPGA-score ≥ 3 , omfattende ≥ 10 % af BSA og PASI ≥ 12). Egnede patienter havde tidligere fået lysbehandling eller systemisk behandling, eller de havde haft utilstrækkelig effekt af topisk behandling.

Patienterne fik 0,8 mg/kg Enbrel (op til 50 mg) eller placebo en gang om ugen i 12 uger. Efter 12 uger havde flere patienter, der var randomiseret til Enbrel, positiv effekt-respons (f.eks. PASI 75) end patienter, der var randomiseret til placebo.

Resultater for pædiatrisk plaque psoriasis efter 12 uger

	Enbrel 0,8 mg/kg 1 gang om ugen (N=106)	Placebo (N=105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA "klar" eller "minimal", n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Forkortelse: sPGA: *static Physician Global Assessment*

a. $p < 0,0001$ sammenlignet med placebo

Efter den 12 uger lange dobbeltblinde behandlingsperiode fik alle patienter 0,8 mg/kg Enbrel (op til 50 mg) en gang om ugen i yderligere 24 uger. Det observerede respons i den åbne studieperiode var det samme som det, der blev observeret i den dobbeltblindede periode.

I løbet af en randomiseret aftrapningsperiode fik signifikant flere patienter, som var gen-randomiseret til placebo, sygdomstilbagefald (tab af PASI 75-respons) sammenlignet med patienter, som var gen-randomiseret til Enbrel. Med fortsat behandling blev responset fastholdt i op til 48 uger.

Langtidssikkerhed og -virkning af Enbrel 0,8 mg/kg (op til 50 mg) én gang ugentligt blev vurderet i et open-label forlængelsesstudie med 181 pædiatriske patienter med plaque psoriasis i op til 2 år ud over det 48-ugers studie, der er nævnt herover. Erfaringerne fra langtidsstudiet med Enbrel var generelt sammenlignelige med det oprindelige 48-ugers studie og gav ingen nye sikkerhedsresultater.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Etanercept-serumværdier blev bestemt med en ELISA-enzymimmunanalyse, som kan opdage ELISA-reaktive omdannelsesprodukter så vel som moderforbindelsen.

Absorption

Etanercept absorberes langsomt fra det sted, hvor den subkutane injektion foretages, og når op på den maksimale koncentration ca. 48 timer efter en enkelt dosis. Den absolutte biotilgængelighed er 76 %. Med to ugentlige doser forventes det, at *steady-state*-koncentrationerne er ca. to gange så høje som dem, der observeres efter enkelte doser. Efter en enkelt subkutan dosis med 25 mg etanercept, var den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration, som blev observeret hos sunde frivillige, $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, og arealet under kurven var $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$.

Middelserumkoncentrationsprofilerne ved *steady-state* hos behandlede patienter med reumatoid artrit var henholdsvis C_{max} på 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} på 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l og partiel AUC på 297 mgt/l vs. 316 mgt/l for Enbrel 50 mg en gang om ugen (n=21) vs. Enbrel 25 mg to gange om ugen (n=16). I et åbent, enkelt dosis, dobbeltbehandling, *cross-over*-studie med raske frivillige blev etanercept givet som en enkelt 50 mg/ml injektion fundet at være bioækvivalent med to samtidige injektioner af 25 mg/ml.

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med ankyloserende spondylitis var etanercept *steady-state*-AUC henholdsvis $466 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ og $474 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ for 50 mg Enbrel en gang om ugen (N=154) og 25 mg to gange om ugen (N=148).

Fordeling

Der kræves en biexponentiel kurve for at beskrive koncentrationstidskurven for etanercept. Den centrale fordelingsvolumen for etanercept er 7,6 l, mens fordelingsvolumen ved *steady-state* er 10,4 l.

Elimination

Etanercept udskilles langsomt fra kroppen. Dets halveringstid er lang, ca. 70 timer. *Clearance* er ca. 0,066 l/t hos patienter med reumatoid artrit, hvilket er noget lavere end værdien på 0,11 l/t, som blev observeret hos sunde frivillige. Herudover er Enbrels farmakokinetik den samme for patienter med reumatoid artrit, ankyloserende spondylitis og plaque psoriasis.

Der er ingen klar farmakokinetisk forskel mellem mænd og kvinder.

Linearitet

Dosisproportionalitet er ikke blevet evalueret formelt, men der er tilsyneladende ingen mætning af *clearance* hen over dosisområdet.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Selvom der elimineres radioaktivitet i urinen efter administration af radioaktivt mærket etanercept til patienter og frivillige, blev der ikke observeret øgede etanercept-koncentrationer hos patienter med akut nyresvigt. Dosisjustering bør ikke være nødvendig ved nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der blev ikke set øgede etanercept-koncentrationer hos patienter med akut leversvigt. Dosisjustering bør ikke være nødvendig ved nedsat leverfunktion.

Ældre

Indvirkning af fremskreden alder blev undersøgt i den farmakokinetiske populationsanalyse af etanercept-serumkoncentrationer. *Clearance*- og volumenvurderinger hos patienter mellem 65 og 87 år svarede til vurderinger hos patienter, som var under 65 år.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit

I et forsøg med Enbrel til patienter med et polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit, fik 69 patienter (i alderen 4 til 17 år) 0,4 mg/kg to gange om ugen i tre måneder. Serumkoncentrationsprofilerne svarede til dem, der blev registreret hos voksne patienter med reumatoid artrit. De yngste børn (på 4 år) havde nedsat *clearance* (øget *clearance* hvis vægten var normaliseret) sammenlignet med ældre børn (12 år gamle) og voksne. Dosissimulering antyder, at mens ældre børn (10-17 år gamle) vil have serumniveauer tæt på dem, der ses hos voksne, vil yngre børn have væsentligt lavere niveauer.

Pædiatriske patienter med plaque psoriasis

Patienter med pædiatrisk plaque psoriasis (i alderen 4 til 17 år) fik indgivet 0,8 mg/kg (op til en maksimumdosis på 50 mg) etanercept en gang om ugen i op til 48 uger. De gennemsnitlige *steady-state trough*-koncentrationer i serum varierede fra 1,6 til 2,1 mcg/ml ved uge 12, 24 og 48. Disse middelkoncentrationer hos patienter med pædiatrisk plaque psoriasis var de samme som de koncentrationer, der blev observeret hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlet med 0,4 mg/kg etanercept to gange om ugen, op til en maksimumdosis på 50 mg om ugen). Disse middelkoncentrationer var de samme som dem, der blev observeret hos voksne patienter med plaque psoriasis behandlet med 25 mg etanercept to gange om ugen.

5.3 Non-klinske sikkerhedsdata

I de toksikologiske studier med Enbrel var der ingen tydelig dosisbegrænsende eller målorgan-toksicitet. Enbrel blev anset for at være non-genotoksisk på grundlag af en serie *in vitro*- og *in vivo*-studier. Carcinogenitetsstudier samt standardvurderinger af fertilitet og postnatal toksicitet blev ikke udført med Enbrel på grund af udvikling af neutraliserende antistoffer hos gnavere.

Enbrel forårsagede ikke letalitet eller genkendelige tegn på toksicitet hos mus eller rotter efter en enkelt subkutan dosis på 2000 mg/kg eller en enkelt intravenøs dosis på 1000 mg/kg. Enbrel fremkaldte ikke dosisbegrænsende eller målorgantoksicitet hos cynomolgus-aber efter subkutan administration to gange ugentligt i 4 eller 26 uger i træk med en dosis (15 mg/kg), som resulterede i AUC-baserede serumkoncentrationer af stoffet, der var over 27 gange højere end dem, der blev opnået hos mennesker ved den anbefalede dosis på 25 mg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Saccharose

Natriumchlorid
L-Argininhydrochlorid
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Enbrel kan opbevares ved temperaturer op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. Enbrel skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet.

Opbevar kassetterne til dosisdispenser i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

25 mg, injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser

Kassette til dosisdispenser med integreret 25 mg fyldt injektionssprøjte med Enbrel. Den fyldte injektionssprøjte i kassetten til dosisdispenser er fremstillet af klart type 1-glas med en fastgjort, 27 gauge kanyle i rustfrit stål, hård kanylehætte og en gummiprop. Den hårde kanylehætte på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se pkt. 4.4.

Æskerne indeholder 4, 8 eller 24 kassetter til dosisdispenser med Enbrel med 8, 16 eller 48 alkoholservietter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

50 mg, injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser

Kassette til dosisdispenser med integreret 50 mg fyldt injektionssprøjte med Enbrel. Den fyldte injektionssprøjte i kassetten til dosisdispenser er fremstillet af klart type 1-glas med en fastgjort, 27 gauge kanyle i rustfrit stål, hård kanylehætte og en gummiprop. Den hårde kanylehætte på den fyldte injektionssprøjte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex). Se pkt. 4.4.

Æskerne indeholder 2, 4 eller 12 kassetter til dosisdispenser med Enbrel med 4, 8 eller 24 alkoholservietter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Instruktion til brug og håndtering

Før injektion skal Enbrel kassetter til dosisdispenser have lov til at opnå stuetemperatur (ca. 15-30 minutter). Kanylehætten skal ikke fjernes, mens kassetten til dosisdispenser opnår stuetemperatur. Når injektionsvæsken betragtes gennem inspektionsvinduet skal den være klar eller svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler.

Fuldstændige instruktioner vedrørende klargøring og administration af Enbrel kassetten til dosisdispenser findes i indlægssedlen og i brugermanualen, der følger med SMARTCLIC-anordningen.

Dette lægemiddel (kassetten til dosisdispenser) er kun til engangsbrug sammen med SMARTCLIC-anordningen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Enbrel 25 mg, injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser
EU/1/99/126/027
EU/1/99/126/028
EU/1/99/126/029

Enbrel 50 mg, injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser
EU/1/99/126/030
EU/1/99/126/031
EU/1/99/126/032

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 03. februar 2000
Dato for seneste fornyelse: 26 november 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irland

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden anvendelsen af etanercept i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med de nationale myndigheder om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter og alle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammet har til hensigt at reducere risikoen for alvorlige infektioner og hjerteinsufficiens samt at sikre sporbarheden for lægemiddelproduktet etanercept.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at sundhedspersoner, der forventes at ordinere etanercept, og at alle patienter, der forventes at anvende etanercept, i alle de medlemslande, hvor etanercept markedsføres, har adgang til/får udleveret følgende uddannelsesmaterialer:

- Patientkort
 - Patientkort udleveres til læger, der ordinerer etanercept, til distribution til patienter, der får etanercept. Dette kort giver patienterne de følgende vigtige sikkerhedsoplysninger:
 - Etanerceptbehandling kan øge risikoen for infektion og hjerteinsufficiens hos voksne
 - Tegn eller symptomer på disse sikkerhedsproblemer, og hvornår der skal søges lægehjælp
 - Anvisninger i, hvordan lægemidlets handelsnavn og batchnummer registreres for at sikre sporbarhed
 - Kontaktoplysninger for den ordinerende læge

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON – EU/1/99/126/002

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enbrel 25 mg, pulver til injektionsvæske, opløsning
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas Enbrel indeholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer i Enbrel er:
Pulver: Mannitol, saccharose og trometamol

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
4 hætteglas med pulver
8 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

Efter rekonstitution af Enbrel anbefales umiddelbar anvendelse (op til maks. 6 timer).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/126/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

For at injicere Enbrel behøver du også 1 ml vand til injektionsvæsker og en injektionssprøjte.

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Enbrel 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS - EU/1/99/126/002

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Enbrel 25 mg pulver til injektion
etanercept
Subkutan anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BAGSIDE AF BAKKEN - EU/1/99/126/002

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enbrel 25 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
etanercept

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON – EU/1/99/126/003-005

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enbrel 25 mg, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas Enbrel indeholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer i Enbrel er:

Pulver: Mannitol, saccharose og trometamol

Solvens: Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

4 hætteglas med pulver

4 fyldte injektionssprøjter med 1 ml solvens

4 kanyler i rustfrit stål

4 hætteglasadaptere

8 alkoholservietter

8 hætteglas med pulver

8 fyldte injektionssprøjter med 1 ml solvens

8 kanyler i rustfrit stål

8 hætteglasadaptere

16 alkoholservietter

24 hætteglas med pulver

24 fyldte injektionssprøjter med 1 ml solvens

24 kanyler i rustfrit stål

24 hætteglasadaptere

48 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

Efter rekonstitution af Enbrel anbefales umiddelbar anvendelse (op til maks. 6 timer).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/126/003 4 hætteglas
EU/1/99/126/004 8 hætteglas
EU/1/99/126/005 24 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Enbrel 25 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS - EU/1/99/126/003-005

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Enbrel 25 mg pulver til injektion
etanercept
Subkutan anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL SPRØJTE - EU/1/99/126/003-005

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Enbrel
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml vand til injektionsvæsker

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BAGSIDE AF BAKKEN - EU/1/99/126/003-005

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enbrel 25 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
etanercept

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg fyldt injektionssprøjte)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enbrel 25 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte Enbrel indeholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer i Enbrel er:

Saccharose, natriumchlorid, L-Argininhydrochlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

4 fyldte injektionssprøjter
4 alkoholservietter

8 fyldte injektionssprøjter
8 alkoholservietter

12 fyldte injektionssprøjter
12 alkoholservietter

24 fyldte injektionssprøjter
24 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

Injektionsvejledning:

Injicer opløsningen efter den har opnået stuetemperatur (15-30 minutter efter produktet er taget ud af køleskabet).

Injicer langsomt, med en vinkel på 45° til 90° til huden.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/126/013 4 fyldte injektionssprøjter

EU/1/99/126/014 8 fyldte injektionssprøjter

EU/1/99/126/015 24 fyldte injektionssprøjter

EU/1/99/126/026 12 fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Enbrel 25 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE - EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg fyldt injektionssprøjte)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Enbrel 25 mg injektionsvæske
etanercept
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

25 mg/0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON – EU/1/99/126/016-018 (50 mg fyldt injektionssprøjte)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enbrel 50 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte Enbrel indeholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer i Enbrel er:
Saccharose, natriumchlorid, L-Argininhydrochlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat,
dinatriumphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2 fyldte injektionssprøjter
2 alkoholservietter

4 fyldte injektionssprøjter
4 alkoholservietter

12 fyldte injektionssprøjter med opløsning
12 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

Injektionsvejledning:
Injicer opløsningen efter den har opnået stuetemperatur (15-30 minutter efter produktet er taget ud af køleskabet).
Injicer langsomt, med en vinkel på 45° til 90° til huden.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/126/016 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/99/126/017 4 fyldte injektionssprøjter
EU/1/99/126/018 12 fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Enbrel 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE - EU/1/99/126/016-018 (50 mg fyldt injektionssprøjte)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Enbrel 50 mg injektionsvæske
etanercept
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

50 mg/1,0 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON – EU/1/99/126/019-021 (50 mg fyldt pen)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enbrel 50 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen Enbrel indeholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer i Enbrel er:

Saccharose, natriumchlorid, L-Argininhydrochlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (MYCLIC)

2 MYCLIC fyldte penne
2 alkoholservietter

4 MYCLIC fyldte penne
4 alkoholservietter

12 MYCLIC fyldte penne
12 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

Injektionsvejledning:

Injicer opløsningen efter den har opnået stuetemperatur (15-30 minutter efter produktet er taget ud af køleskabet).

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/126/019 2 fyldte penne
EU/1/99/126/020 4 fyldte penne
EU/1/99/126/021 12 fyldte penne

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Enbrel 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FYLDT PEN - EU/1/99/126/019-021 (50 mg fyldt pen)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Enbrel 50 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
etanercept
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

50 mg/1 ml

6. ANDET

MYCLIC

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON – EU/1/99/126/022 (Til pædiatrisk brug)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enbrel 10 mg, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning til pædiatrisk brug
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas Enbrel indeholder 10 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer i Enbrel er:
Pulver: Mannitol, saccharose og trometamol
Solvens: Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

4 hætteglas med pulver
4 fyldte injektionssprøjter med 1 ml solvens
4 kanyler i rustfrit stål
4 hætteglasadaptere
8 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

Hætteglasset med 10 mg er til børn, der har fået ordineret en dosis på 10 mg eller mindre. Følg lægens anvisninger.

Hvert hætteglas Enbrel bør kun anvendes én gang til en enkelt patient, og resterende indhold i hætteglasset bør bortkastes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende oplysninger om anden opbevaring.

Efter at have gjort Enbrel injektionsvæsken klar anbefales umiddelbar anvendelse (op til højst 6 timer).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/126/022

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Enbrel 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS - EU/1/99/126/022 (Til pædiatrisk brug)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Enbrel 10 mg pulver til injektion
etanercept
Subkutan anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL SPRØJTE - EU/1/99/126/022 (Til pædiatrisk brug)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til Enbrel
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml vand til injektionsvæsker

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BAGSIDE AF BAKKEN - EU/1/99/126/022 (Til pædiatrisk brug)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enbrel 10 mg
etanercept

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON – EU/1/99/126/023-025 (25 mg fyldt pen)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enbrel 25 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen Enbrel indeholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer i Enbrel er:

Saccharose, natriumchlorid, L-Argininhydrochlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (MYCLIC)

4 MYCLIC fyldte penne
4 alkoholservietter

8 MYCLIC fyldte penne
8 alkoholservietter

24 MYCLIC fyldte penne
24 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan anvendelse.

Injektionsvejledning:

Injicer opløsningen efter den har opnået stuetemperatur (15-30 minutter efter produktet er taget ud af køleskabet).

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/126/023 4 fyldte penne
EU/1/99/126/024 8 fyldte penne
EU/1/99/126/025 24 fyldte penne

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Enbrel 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FYLDT PEN - EU/1/99/126/023-025 (25 mg fyldt pen)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Enbrel 25 mg, injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
etanercept
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

25 mg/0,5 ml

6. ANDET

MYCLIC

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON – EU/1/99/126/027-029 (25 mg kassette til dosisdispenser)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enbrel 25 mg, injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kassette til dosisdispenser med Enbrel indeholder 25 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer i Enbrel er:
Saccharose, natriumchlorid, L-Argininhydrochlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat,
dinatriumphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser

4 kassetter til dosisdispenser til engangsbrug kun til brug i SMARTCLIC-anordningen
8 alkoholservietter

8 kassetter til dosisdispenser til engangsbrug kun til brug i SMARTCLIC-anordningen
16 alkoholservietter

24 kassetter til dosisdispenser til engangsbrug kun til brug i SMARTCLIC-anordningen
48 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

Injektionsvejledning:
Injicer opløsningen efter den har opnået stuetemperatur (15-30 minutter efter produktet er taget ud af køleskabet).

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

Opbevar kassetterne til dosisdispenser i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/126/027 4 kassetter til dosisdispenser
EU/1/99/126/028 8 kassetter til dosisdispenser
EU/1/99/126/029 24 kassetter til dosisdispenser

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Enbrel 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON – EU/1/99/126/030-032 (50 mg kassette til dosisdispenser)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enbrel 50 mg, injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser
etanercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kassette til dosisdispenser med Enbrel indeholder 50 mg etanercept.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

De andre indholdsstoffer i Enbrel er:

Saccharose, natriumchlorid, L-Argininhydrochlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser

2 kassetter til dosisdispenser til engangsbrug kun til brug i SMARTCLIC-anordningen
4 alkoholservietter

4 kassetter til dosisdispenser til engangsbrug kun til brug i SMARTCLIC-anordningen
8 alkoholservietter

12 kassetter til dosisdispenser til engangsbrug kun til brug i SMARTCLIC-anordningen
24 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

Injektionsvejledning:

Injicer opløsningen efter den har opnået stuetemperatur (15-30 minutter efter produktet er taget ud af køleskabet).

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Der henvises til indlægssedlen vedrørende andre oplysninger om opbevaring.

Opbevar kassetterne til dosisdispenser i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

20 12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/126/030 2 kassetter til dosisdispenser
EU/1/99/126/031 4 kassetter til dosisdispenser
EU/1/99/126/032 12 kassetter til dosisdispenser

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Enbrel 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL KASSETTE TIL DOSISDISPENSER

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Enbrel 25 mg injektionsvæske
Enbrel 50 mg injektionsvæske
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,5 ml
1 ml

6. ANDET

Kanylespids

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Enbrel 25 mg pulver til injektionsvæske, opløsning etanercept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et 'Patientkort', som indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på før og under behandlingen med Enbrel.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du eller barnet har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enbrel
3. Sådan skal du tage Enbrel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Enbrel er et lægemiddel fremstillet af to proteiner, som findes naturligt hos mennesker. Det blokerer aktiviteten af et andet protein i kroppen, som forårsager inflammation (betændelse). Enbrel virker ved at reducere inflammationen i forbindelse med visse sygdomme.

Hos voksne (18 år eller derover) kan Enbrel anvendes til moderat til svær reumatoid artrit (**leddegigt**), psoriasisartrit (**psoriasisgigt**), svær aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (**rygsøjlegigt**), og moderat eller svær **psoriasis**. Enbrel bruges sædvanligvis, når andre gængse behandlinger har været utilstrækkelige eller ikke er egnede til dig.

Enbrel anvendes oftest i kombination med methotrexat til behandling af reumatoid artrit. Det kan dog også anvendes alene, hvis behandling med methotrexat er u hensigtsmæssig for dig. Hvad enten Enbrel anvendes alene eller i kombination med methotrexat, kan hastigheden, hvormed leddene beskadiges på grund af reumatoid artrit nedsættes, og dermed forbedres din evne til at udføre daglige aktiviteter.

Hos patienter med psoriasisgigt med flere angrebne led kan Enbrel forbedre evnen til at udføre normale daglige aktiviteter. Hos patienter med flere symmetriske, smertefulde eller opsvulmede led (f.eks. hænder, håndled og fødder) kan Enbrel nedsætte hastigheden, hvormed leddenes struktur ødelægges på grund af sygdommen.

Enbrel ordineres også til behandling af følgende sygdomme hos børn og unge:

- til følgende typer af juvenil idiopatisk artrit (børnegigt), hvor behandling med methotrexat har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes:
 - Polyartrit (ledbetændelse i 5 eller flere led) (reumafaktor-positiv eller -negativ) og

udvidet oligoartrit (ledbetændelse i 2-4 led de første 6 måneder af sygdommen, men med senere øgning til 5 eller flere led) hos patienter fra 2 år.

- Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år.
- enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, hvor virkningen af lysbehandling eller systemisk behandling har været utilstrækkelig, eller du ikke har kunnet tåle det.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enbrel

Tag ikke Enbrel

- hvis du eller dit barn er allergisk over for etanercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i Enbrel (angivet i afsnit 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som for eksempel trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Enbrel, og du skal straks kontakte lægen.
- hvis du eller barnet har eller er i risiko for at udvikle en alvorlig blodinfektion kaldet sepsis (blodforgiftning). Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- hvis du eller barnet lider af nogen form for infektion. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Enbrel.

- **Allergiske reaktioner:** Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som f.eks. trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Enbrel, og du skal straks kontakte lægen.
- **Infektioner/operation:** Hvis du eller barnet udvikler en ny infektion eller skal gennemgå en større operation i den nærmeste fremtid, vil lægen muligvis ønske at overvåge behandlingen med Enbrel.
- **Infektioner/sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af tilbagevendende infektioner, sukkersyge eller andre tilstande, hvor risikoen for infektion kan være øget.
- **Infektioner/overvågning:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet for nylig har rejst uden for Europa. Hvis du eller barnet udvikler symptomer på en infektion, f.eks. feber, forkølelse eller hoste, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen kan beslutte at fortsætte med at kontrollere, om du eller barnet har infektioner, efter at du eller barnet er holdt op med at bruge Enbrel.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med Enbrel. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med Enbrel påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af din eller barnets helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af disse prøver skal noteres i 'Patientkort'. Det er meget vigtigt, at du fortæller lægen, om du eller barnet nogensinde har haft tuberkulose, eller været i nær kontakt med nogen, som har haft tuberkulose. Hvis du skulle få symptomer på tuberkulose (som f.eks. vedvarende hoste, væggtab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.
- **Hepatitis B:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller nogensinde har haft hepatitis B (en type leverbetændelse). Lægen bør teste for tilstedeværelse af hepatitis B-infektion, før du eller barnet påbegynder behandling med Enbrel. Behandling med Enbrel kan medføre genoplussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge Enbrel.

- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med Enbrel, i tilfælde af at infektionen forværres.
- **Blodsygdomme:** Søg omgående læge, hvis du eller barnet har nogen tegn eller symptomer som f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning eller bleghed. Sådanne symptomer kan pege på tilstedeværelsen af en livstruende blodsygdom, som kan kræve, at behandling med Enbrel ophører.
- **Sygdomme i nervesystemet eller øjnene:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af dissemineret sklerose, betændelse i øjets nerver (optisk neuritis) eller betændelse i rygmarven (transversel myelitis). Lægen vil afgøre, om behandling med Enbrel er hensigtsmæssig.
- **Hjerteinsufficiens (hjertesvigt):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af hjerteinsufficiens, da Enbrel i så fald skal bruges med forsigtighed.
- **Kræft:** Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft kræft i lymfesystemet (lymfom) eller andre former for kræft.
 Patienter med alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have større risiko end gennemsnittet for at udvikle kræft i lymfesystemet.
 Børn og voksne, som får Enbrel, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft.
 Nogle børne- og teenage-patienter, som har fået Enbrel eller andre lægemidler, der virker på samme måde som Enbrel, har udviklet kræft, inkl. sjældne former for kræft, som nogle gange har medført død.
 Nogle patienter i behandling med Enbrel har udviklet hudkræft. Fortæl det til lægen, hvis din eller barnets hud på nogen måde ændrer udseende, eller der kommer udvækster.
- **Skoldkopper:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet bliver udsat for skoldkopper under behandlingen med Enbrel. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Alkoholmisbrug:** Enbrel må ikke bruges til behandling af leverbetændelse (hepatitis) i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** Enbrel anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose, som er en sjælden betændelsessygdom. Hvis du eller dit barn lider af Wegeners granulomatose, skal du tale med din læge.
- **Lægemidler mod sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har sukkersyge eller modtager behandling mod sukkersyge. Lægen kan beslutte, at du eller barnet skal have en mindre dosis af lægemidlet mod sukkersyge, mens du eller barnet får Enbrel.

Børn og unge

- **Vaccinationer:** Hvis det er muligt, skal børn være ajour med alle vaccinationer, før du får Enbrel. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får Enbrel. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vacciner.

Enbrel må normalt ikke bruges til behandling af polyartrit eller udvidet oligoartrit hos børn under 2 år, til behandling af børn med enthesitis-relateret artrit eller psoriasisartrit under 12 år, eller til behandling af psoriasis hos børn under 6 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Enbrel

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin). Det gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept. Du eller barnet bør ikke bruge Enbrel sammen med lægemidler, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

Graviditet og amning

Enbrel bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt. Kontakt din læge, hvis du

bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Hvis du har taget Enbrel under graviditeten, kan dit spædbarn have en øget risiko for at få en infektion. Desuden viste et studie, at barnet hyppigere havde medfødte misdannelser, når kvinden havde taget Enbrel under graviditeten, sammenlignet med kvinder, der ikke havde taget Enbrel eller andre tilsvarende lægemidler (TNF-antagonister) under graviditet. Det var ikke en bestemt type af medfødte misdannelser, der blev indberettet. Et andet studie fandt ingen øget risiko for fødselsdefekter, hvis moderen havde taget Enbrel under graviditeten. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om fordelene ved behandlingen opvejer den mulige risiko for dit barn.

Tal med din læge, hvis du gerne vil amme, mens du er i behandling med Enbrel. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner om din brug af Enbrel under graviditet og amning, før dit barn får en hvilken som helst vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Anvendelse af Enbrel forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Enbrel

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekpersonalet.

Hvis du føler, at virkningen af Enbrel er for stærk eller for svag, skal du kontakte din læge eller apotek.

Dosering til voksne patienter (18 år og derover)

Reumatoid artrit (leddegigt), psoriasisartrit (psoriasisgigt) og aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (rygsøjlegigt):

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen givet som en injektion under huden. Lægen kan dog beslutte en anden hyppighed for injicering af Enbrel.

Plaque psoriasis:

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen. Alternativt kan 50 mg indgives to gange om ugen i op til 12 uger efterfulgt af 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen.

Lægen vil afgøre, hvor længe du skal tage Enbrel, og om gentagende behandling er nødvendig, afhængig af hvordan du reagerer på behandlingen. Hvis der ikke er nogen effekt af Enbrel-behandlingen efter 12 uger, fortæller lægen dig måske, at behandlingen skal stoppes.

Brug til børn og unge

Den dosis og doseringshyppighed, der er passende til barnet eller den unge, vil variere afhængigt af barnets vægt og sygdom. Lægen vil sørge for, at du får detaljeret vejledning om tilberedelse og måling af den dosis, der passer til barnet.

Til polyartrit eller udvidet oligoartrit hos patienter fra 2-årsalderen og til enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt hos patienter fra 12-årsalderen er den sædvanlige dosis 0,4 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 25 mg) to gange om ugen, eller 0,8 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 50 mg) en gang om ugen.

Til psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen er den sædvanlige dosis 0,8 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 50 mg) og bør gives en gang om ugen. Hvis Enbrel ikke har nogen virkning på barnets tilstand efter 12 uger, kan lægen fortælle dig, at behandlingen stoppes.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Enbrel indgives som en injektion under huden (subkutan injektion).

Du kan tage Enbrel i forbindelse med et måltid, men det er ikke nødvendigt.

Pulveret skal opløses før brug. **Detaljeret vejledning om tilberedning og injektion af Enbrel findes i afsnit 7, "Brugervejledning"**. Bland ikke Enbrel opløsningen med andre lægemidler.

For at hjælpe dig med at huske hvilke ugedage Enbrel skal tages, kan det være en hjælp at skrive det i en kalender.

Hvis du har taget for meget Enbrel:

Hvis du har anvendt mere Enbrel, end du bør (enten ved at injicere for meget en enkelt gang eller ved at anvende det for ofte), bør du straks tale med lægen eller apoteket. Medbring altid lægemiddelpakningen også selv om den er tom.

Hvis du har glemt at injicere Enbrel:

Hvis du glemmer en injektion, skal du injicere, så snart du kommer i tanke om det, medmindre at den næste planlagte dosis er den følgende dag. I det tilfælde skal du springe den glemte dosis over. Fortsæt dernæst med at tage din indsprøjtning på de sædvanlige dage. Hvis du ikke husker det før den dag, du skal tage den næste dosis, må du ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme dag) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Enbrel:

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stopper.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner

Hvis en eller flere af følgende reaktioner optræder, må du ikke injicere mere Enbrel. Fortæl det straks til lægen eller tag på skadestuen på det nærmeste hospital.

- Besvær med at synke eller trække vejret
- Opsvulmen af ansigt, hals, hænder eller fødder
- Følelse af nervøsitet eller angst, bankende fornemmelser eller pludselig rødmen i huden og/eller en følelse af varme
- Kraftigt udslæt, kløe eller nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør).

Alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. Hvilken som helst af ovennævnte symptomer kan dog tyde på en allergisk reaktion over for Enbrel, og du skal derfor søge øjeblikkelig lægehjælp.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du eller dit barn får en eller flere af følgende bivirkninger, kan du eller barnet have brug for omgående lægehjælp.

- Tegn på **alvorlig infektion**, som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, slaphed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på hud eller led.
- Tegn på **blodsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller bleghed.
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelsesløshed eller snurren, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller ben.
- Tegn på **hjertheinsufficiens** eller **forværring af hjertheinsufficiens**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af anklernerne, en følelse af oppustethed i nakken eller maven, stakåndethed eller hosten om natten, blåligfarvning af neglene eller rundt om læberne.
- **Tegn på kræft**. Kræft kan påvirke hele kroppen, herunder hud og blod, og mulige tegn på kræft afhænger af typen og lokalisering i kroppen. Disse symptomer kan være væggtab, feber, hævelser (med eller uden smerte), vedvarende hoste, knuder eller udvækster på huden.
- **Tegn på autoimmune reaktioner** (hvor der dannes antistoffer, der kan skade normalt væv i kroppen), som f.eks. smerter, kløe, svaghed og unormal vejrtrækning, tankegang, følesans eller syn.
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, herunder vægtændringer, vedvarende udslæt, feber led- eller muskelsmerter, eller træthed.
- **Tegn på betændelse i blodkarrene**, herunder smerter, feber, rødme eller varme i huden eller kløe.

Dette er sjældne eller usædvanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstande (hvoraf nogle i sjældne tilfælde kan være dødelige). Hvis disse tegn forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital.

Nedenstående bivirkninger for Enbrel er inddelt i grupper efter faldende frekvens.

- **Meget almindelig** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer:
Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronchitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner). Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen), (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling; nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som havde været brugt fornylig) og hovedpine.
- **Almindelig**: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer:
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).
- **Ikke almindelig** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer:
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjertheinsufficiens (hjertesvigt), lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller), lavt antal blodplader, hudkræft (ikke melanom), lokal opsvulmen af huden (angioødem), nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis (nyopstået eller forværret), inflammation (betændelsesagtig tilstand) i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver almindelig), mavekramper eller mavesmerter, diarré, væggtab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer).
- **Sjælden** kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer:
Alvorlige allergiske reaktioner (herunder alvorlig lokal opsvulmen af huden og hiven efter vejret), lymfom (en form for blodkræft), leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv), melanom (en form for hudkræft), kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmarven), tuberkulose, nyopstået hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerte og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, lichenoide reaktioner (kløende, rødligt-lilla

hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), leverbetændelse, der udløses af kroppens immunsystem (autoimmun hepatitis; hos patienter der samtidig får behandling med methotrexat, er hyppigheden 'ikke almindelig'), lidelse i immunsystemet, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (sarkoidose), inflammation eller ardannelse i lungerne (hos patienter, som også behandles med methotrexat, er hyppigheden af inflammation eller ardannelse i lungerne 'ikke almindelig', beskadigelse af de bittesmå filtre inde i dine nyrer, hvilket fører til dårlig nyrefunktion (glomerulonefritis).

- **Meget sjælden** kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer: Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodceller.
- **Bivirkninger**, hvor hyppigheden ikke er kendt: En form for hudkræft (Merkelcellekarcinom). Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden. Overaktivering af de hvide blodlegemer i forbindelse med inflammation (makrofag-aktiverings-syndrom); genopblussen af hepatitis B (en type leverbetændelse), forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (viser sig ved svaghed og inflammation (en betændelseslignende reaktion) i musklerne og hududslæt).

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

Bivirkninger og deres frekvens hos børn og unge svarer til dem, der er beskrevet ovenfor.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Før Enbrel-injektionsvæsken klargøres, kan Enbrel opbevares uden for køleskabet ved temperaturer op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. Enbrel skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor Enbrel tages ud af køleskabet, og den dato, hvor Enbrel skal kasseres (højst 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet).

Efter tilberedning af Enbrel-injektionsvæsken anbefales umiddelbar brug. Injektionsvæsken kan dog anvendes i op til 6 timer, når den opbevares ved temperaturer på op til 25 °C.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at opløsningen ikke er klar eller indeholder partikler. Opløsningen skal være klar, farveløs til bleg gul eller lysebrun, uden klumper, flager eller partikler.

Bortskaf omhyggeligt eventuel resterende Enbrel-injektionsvæske, der ikke er blevet injiceret i løbet af 6 timer.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Enbrel indeholder:

Aktivt stof: etanercept. Hvert hætteglas Enbrel 25 mg indeholder 25 mg etanercept.

Øvrige indholdsstoffer: Pulver: Mannitol (E421), saccharose og trometamol

Udseende og pakningsstørrelser

Enbrel 25 mg leveres som et hvidt pulver og solvens til opløsning til injektion (pulver til injektion). Hver pakke indeholder 4 enkelt dosis hætteglas og 8 alkoholservietter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Enbrel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

7. Brugervejledning

Dette afsnit er inddelt i følgende underafsnit:

- a. Indledning**
- b. Forberedelse til injektion**
- c. Forberedelse af Enbrel dosis til injektion**
- d. Tilsætning af vand til injektionsvæsker**
- e. Optrækning af Enbrel injektionsvæsken fra hætteglasset**
- f. Valg af injektionssted**
- g. Forberedelse af injektionssted og injektion af Enbrel injektionsvæsken**

h. Bortskaffelse af udstyr

a. Indledning

Nedenstående vejledning forklarer, hvordan man tilbereder og injicerer Enbrel. Læs vejledningen grundigt, og følg den trin for trin. Din læge eller hans/hendes assistent vil instruere dig i at injicere dig selv eller i at give en injektion til et barn. Forsøg ikke at injicere før du er sikker på, at du er klar over, hvordan du skal forberede injektionsvæsken og injicere.

Denne injektion må ikke blandes med andre lægemidler.

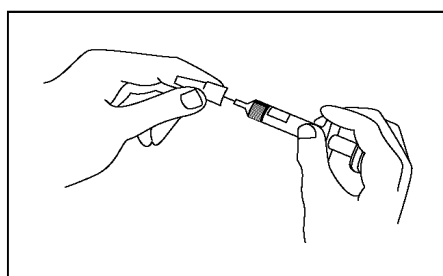
b. Forberedelse til injektion

- Vask hænderne grundigt.
- Vælg en ren, godt belyst, flad arbejdsflade.
- Tag Enbrel hætteglasset ud af køleskabet og stil det på en plan overflade.
- Du skal også bruge følgende:
En steril sprøjte og kanyle(r) på 25 x 16 mm eller lignende
Et hætteglas eller ampul med vand til injektionsvæsker
2 alkoholservietter
- Kontroller udløbsdatoen på etiketten på både Enbrel hætteglasset og vandet til injektion. Du må ikke bruges efter den angivne måned og år.

c. Forberedelse af Enbrel dosis til injektion

- Fjern plastichætten fra Enbrel-hætteglasset. Fjern **IKKE** den grå prop eller aluminiumsringen rundt om hætteglassetstop.
- Brug en ny alkoholserviet til at rense den grå prop på Enbrel- hætteglasset. Efter rengøring må du ikke berøre proppen med fingrene.
- Se efter at der er en kanyle i sprøjten. Hvis du ikke ved hvordan en kanyle sættes i, spørg din læge eller sygeplejerske.
- Fjern kanylehætten ved at trække den lige af med et fast tag, og sørg for ikke at berøre kanylen, og for at kanylen ikke berører nogen anden overflade (se billede 1). Vær omhyggelig med ikke at bøje eller vride hætten, når den trækkes af, så kanylen ikke bliver beskadiget.

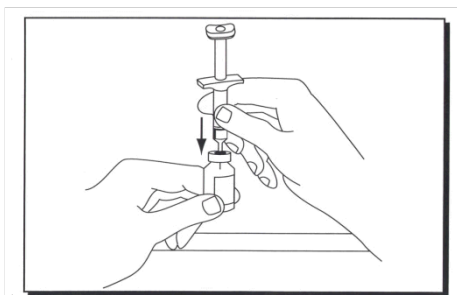
Billede 1



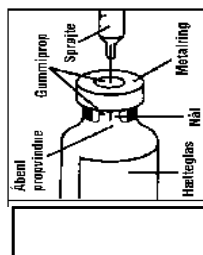
- Kontroller at sprøjten indeholder 1 ml vand til injektionsvæsker.
- Hvis ikke ved, hvordan du skal fylde sprøjten, spørg din læge eller sygeplejerske.
- Kontroller at sprøjten ikke indeholder nogen luftbobler.
- Placer Enbrel hætteglasset på en plan flade, f.eks. et bord, og stik kanylen lige ned igennem midten af hætteglassets grå prop (se billede 2). Hvis kanylen er korrekt placeret, føles en let modstand og derefter et "pop", når kanylen går igennem midten af proppen. Se efter kanylespidsen inde i propvinduet (se billede 3). Hvis kanylen ikke er korrekt placeret, føles konstant modstand, når den går igennem proppen og intet "pop". Skub ikke kanylen skævt ind,

da dette kan få kanylen til at bøje sig og/eller forhindre korrekt tilsætning af solvens i hætteglasset (se billede 4).

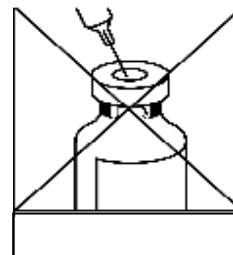
Billede 2



Billede 3



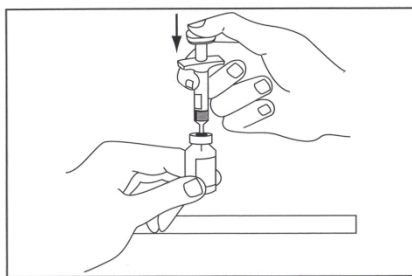
Billede 4



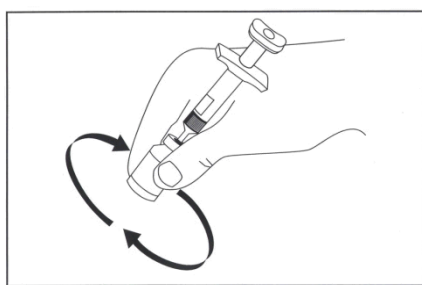
d. Tilsætning af vand til injektionsvæsker

- Skub stemplet **MEGET LANGSOMT** ind, indtil alt vand til injektionsvæsker er i glasset. Det vil hjælpe med til at reducere dannelse af luftbobler (se billede 5).

Billede 5



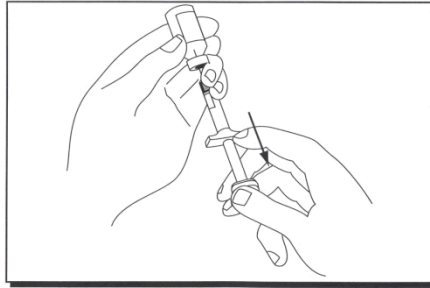
- Lad sprøjten sidde. Bevæg hætteglasset med cirkelformede bevægelser et par gange, således at pulveret opløses (se billede 6). Ryst **IKKE** hætteglasset. Vent indtil alt pulveret er opløst (tager normalt under 10 min.). Opløsningen skal være klar og farveløs til bleg eller lysebrun, uden klumper, flager eller partikler. Der kan stadig være hvidt skum i hætteglasset – dette er normalt. Enbrel må **IKKE** benyttes, hvis pulveret i glasset ikke er opløst i løbet af 10 minutter. Begynd igen med et nyt Enbrel hætteglas, vand til injektionsvæsker, sprøjte, kanyle og servietter.
- Billede 6



e. Optrækning af Enbrel injektionsvæsken fra hætteglasset

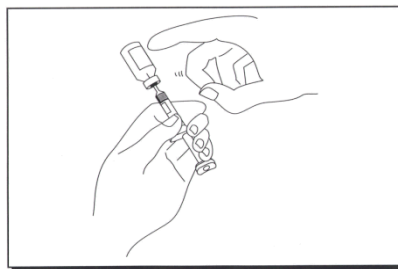
- Mens kanylen stadig sidder i glasset, skal hætteglasset holdes, således at glasset vender på hovedet i øjenhøjde. Træk langsomt stemplet tilbage for at trække væsken ind i sprøjten (se billede 7). Når væskenniveauet falder i glasset, kan det være nødvendigt at trække kanylen delvist ud for at holde kanylens spids i væsken. Til voksne patienter trækkes al væsken ud. Til børn trækkes kun den mængde væske ud, som barnets læge har anvist.

Billede 7



- Mens kanylen stadig sidder i glasset, skal du kontrollere, om der er luftbobler i sprøjten. Slå let på sprøjten for at få boblerne til at stige op til toppen af sprøjten i nærheden af kanylen (se billede 8). Tryk langsomt på stemplet for at presse boblerne ud af sprøjten og tilbage ind i glasset. Hvis du herved kommer til at presse væske tilbage i glasset, skal du langsomt trække stemplet ud for at trække væsken tilbage i sprøjten igen.

Billede 8



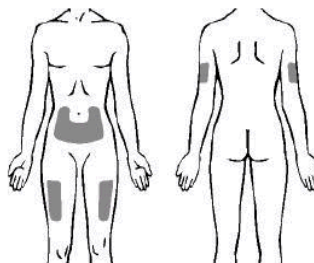
- Træk kanylen helt ud af hætteglasset. Sørg igen for ikke at berøre kanylen, og sørg for, at den ikke berører nogen overflader.

(Bemærk: Når du er færdig med disse trin, kan der stadig være en lille smule væske i hætteglasset. Dette er normalt).

f. Valg af injektionssted

- Du tre anbefalede injektionssteder for Enbrel omfatter: (1) foran midt på lårene; (2) maven, undtagen i et område på 5 cm omkring navlen; og (3) bagsiden af overarmen (se billede 9). Hvis du skal injicere dig selv, skal du ikke anvende bagsiden af overarmen.

Billede 9

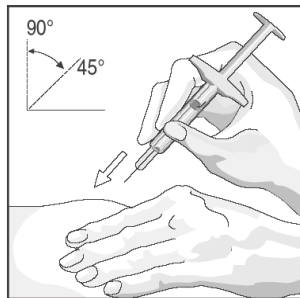


- Du skal vælge et nyt sted for hver ny injektion. Hver ny injektion skal gives mindst 3 cm fra et tidligere anvendt sted. Du må ikke give en injektion på et område, hvor huden er øm, stødt, rød eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker. (Det kan være en god ide at føre en fortegnelse over tidligere injektioner).
- Hvis du eller barnet har psoriasis, skal du ikke forsøge at injicere direkte ind i hudområder, der er hævede, hårde, røde eller skællede ("psoriasis hudlæsioner").

g. Forberedelse af injektionssted og injektion af Enbrel injektionsvæsken

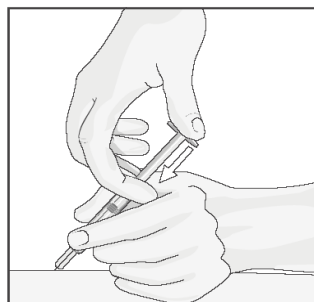
- Tør området, hvor Enbrel skal injiceres, af med en alkoholserviet med cirkulære bevægelser. RØR IKKE dette område igen før injektionen.
- Når det rensede hudområde er tørt, klemmes det forsigtigt sammen med den ene hånd og holdes fast. Med den anden hånd holdes sprøjten som en blyant.
- Pres kanylen helt ind i huden med en hurtig, kort bevægelse i en vinkel mellem 45° og 90° (se billede 10). Efter erfaring med injektionerne vil du finde den vinkel, der er mest behagelig for dig eller barnet. Vær forsigtig med ikke at presse kanylen for langsomt eller med for stor kraft ind i huden.

Billede 10



- Når kanylen er helt inde i huden, giv da slip på det sammenklemte hudområde. Med den frie hånd holdes kanylen i nærheden af udgangspunktet for at stabilisere den. Pres så stemplet ind for at injicere al injektionsvæsken med en **langsom** og jævn hastighed (se billede 11).

Billede 11



- Når sprøjten er tom, skal du trække kanylen ud af huden og sørge for at holde den i den samme vinkel, som da du førte den ind.
- Pres et stykke vat over injektionsstedet i 10 sekunder. Der kan forekomme let blødning. Du må IKKE gubbe på injektionsstedet. Brug af bandage efter ønske.

h. Bortskaffelse af udstyr

- Sprøjten og kanylen må **ALDRIG** genbruges. Sæt **aldrig** hættten tilbage på kanylen. Bortskaf kanyler og sprøjter som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotek.

Hvis du har spørgsmål, bedes du henvende dig til en læge, sygeplejerske eller apotekspersonale, som kender til Enbrel.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Enbrel 25 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning etanercept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et 'Patientkort', som indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på før og under behandlingen med Enbrel.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du eller barnet har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enbrel
3. Sådan skal du tage Enbrel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Enbrel er et lægemiddel fremstillet af to proteiner, som findes naturligt hos mennesker. Det blokerer aktiviteten af et andet protein i kroppen, som forårsager inflammation (betændelse). Enbrel virker ved at reducere inflammationen i forbindelse med visse sygdomme.

Hos voksne (18 år eller derover) kan Enbrel anvendes til moderat til svær reumatoid artrit (**leddegigt**), psoriasisartrit (**psoriasisgigt**), svær aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (**rygsøjlegigt**), og moderat eller svær **psoriasis**. Enbrel bruges sædvanligvis, når andre gængse behandlinger har været utilstrækkelige eller ikke er egnede til dig.

Enbrel anvendes oftest i kombination med methotrexat til behandling af reumatoid artrit. Det kan dog også anvendes alene, hvis behandling med methotrexat er u hensigtsmæssig for dig. Hvad enten Enbrel anvendes alene eller i kombination med methotrexat, kan hastigheden, hvormed leddene beskadiges på grund af reumatoid artrit nedsættes, og dermed forbedres din evne til at udføre daglige aktiviteter.

Hos patienter med psoriasisgigt med flere angrebne led kan Enbrel forbedre evnen til at udføre normale daglige aktiviteter. Hos patienter med flere symmetriske, smertefulde eller opsvulmede led (f.eks. hænder, håndled og fødder) kan Enbrel nedsætte hastigheden, hvormed leddenes struktur ødelægges på grund af sygdommen.

Enbrel ordineres også til behandling af følgende sygdomme hos børn og unge:

- til følgende typer af juvenil idiopatisk artrit (børnegigt), hvor behandling med methotrexat har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes:

- Polyartrit (ledbetændelse i 5 eller flere led) (reumafaktor-positiv eller -negativ) og udvidet oligoartrit (ledbetændelse i 2-4 led de første 6 måneder af sygdommen, men med senere øgning til 5 eller flere led) hos patienter fra 2 år.
- Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år.
- enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, hvor virkningen af lysbehandling eller systemisk behandling har været utilstrækkelig, eller du ikke har kunnet tåle det.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enbrel

Tag ikke Enbrel

- hvis du eller dit barn er allergisk over for etanercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i Enbrel (angivet i afsnit 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som for eksempel trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Enbrel, og du skal straks kontakte lægen.
- hvis du eller barnet har eller er i risiko for at udvikle en alvorlig blodinfektion kaldet sepsis (blodforgiftning). Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- hvis du eller barnet lider af nogen form for infektion. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Enbrel.

- **Allergiske reaktioner:** Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som f.eks. trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Enbrel, og du skal straks kontakte lægen.
- **Latex:** Kanylehætten på sprøjten er lavet af latex (tørt naturgummi). Kontakt lægen, før du bruger Enbrel, hvis sprøjten skal håndteres af, eller Enbrel skal gives til, en person med kendt eller formodet overfølsomhed (allergi) over for latex.
- **Infektioner/operation:** Hvis du eller barnet udvikler en ny infektion eller skal gennemgå en større operation i den nærmeste fremtid, vil lægen muligvis ønske at overvåge behandlingen med Enbrel.
- **Infektioner/sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af tilbagevendende infektioner, sukkersyge eller andre tilstande, hvor risikoen for infektion kan være øget.
- **Infektioner/overvågning:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet for nylig har rejst uden for Europa. Hvis du eller barnet udvikler symptomer på en infektion, f.eks. feber, forkølelse eller hoste, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen kan beslutte at fortsætte med at kontrollere, om du eller barnet har infektioner, efter at du eller barnet er holdt op med at bruge Enbrel.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med Enbrel. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med Enbrel påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af din eller barnets helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af disse prøver skal noteres i 'Patientkort'. Det er meget vigtigt, at du fortæller lægen, om du eller barnet nogensinde har haft tuberkulose, eller været i nær kontakt med nogen, som har haft tuberkulose. Hvis du skulle få symptomer på tuberkulose (som f.eks. vedvarende hoste, væggtab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.
- **Hepatitis B:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller nogensinde har haft hepatitis B (en type leverbetændelse). Lægen bør teste for tilstedeværelse af hepatitis B-infektion, før du

eller barnet påbegynder behandling med Enbrel. Behandling med Enbrel kan medføre genopblussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge Enbrel.

- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med Enbrel, i tilfælde af at infektionen forværres.
- **Blodsygdomme:** Søg omgående læge, hvis du eller barnet har nogen tegn eller symptomer som f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning eller bleghed. Sådanne symptomer kan pege på tilstedeværelsen af en livstruende blodsygdom, som kan kræve, at behandling med Enbrel ophører.
- **Sygdomme i nervesystemet eller øjnene:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af dissemineret sklerose, betændelse i øjets nerver (optisk neuritis) eller betændelse i rygmarven (transversel myelitis). Lægen vil afgøre, om behandling med Enbrel er hensigtsmæssig.
- **Hjerteinsufficiens (hjertesvigt):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af hjerteinsufficiens, da Enbrel i så fald skal bruges med forsigtighed.
- **Kræft:** Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft kræft i lymfesystemet (lymfom) eller andre former for kræft.
Patienter med alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have større risiko end gennemsnittet for at udvikle kræft i lymfesystemet.
Børn og voksne, som får Enbrel, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft.
Nogle børne- og teenage-patienter, som har fået Enbrel eller andre lægemidler, der virker på samme måde som Enbrel, har udviklet kræft, inkl. sjældne former for kræft, som nogle gange har medført død.
Nogle patienter i behandling med Enbrel har udviklet hudkræft. Fortæl det til lægen, hvis din eller barnets hud på nogen måde ændrer udseende, eller der kommer udvækster.
- **Skoldkopper:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet bliver udsat for skoldkopper under behandlingen med Enbrel. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Alkoholmisbrug:** Enbrel må ikke bruges til behandling af leverbetændelse (hepatitis) i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** Enbrel anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose, som er en sjælden betændelsessygdom. Hvis du eller dit barn lider af Wegeners granulomatose, skal du tale med din læge.
- **Lægemidler mod sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har sukkersyge eller modtager behandling mod sukkersyge. Lægen kan beslutte, at du eller barnet skal have en mindre dosis af lægemidlet mod sukkersyge, mens du eller barnet får Enbrel.

Børn og unge

- **Vaccinationer:** Hvis det er muligt, skal børn være ajour med alle vaccinationer, før du får Enbrel. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får Enbrel. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vacciner.

•

Enbrel må normalt ikke bruges til behandling af polyartrit eller udvidet oligoartrit hos børn under 2 år, til behandling af børn med enthesitis-relateret artrit eller psoriasisartrit under 12 år, eller til behandling af psoriasis hos børn under 6 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Enbrel

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin). Det gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept. Du eller barnet bør ikke bruge Enbrel sammen med lægemidler, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

Graviditet og amning

Enbrel bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt. Kontakt din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Hvis du har taget Enbrel under graviditeten, kan dit spædbarn have en øget risiko for at få en infektion. Desuden viste et studie, at barnet hyppigere havde medfødte misdannelser, når kvinden havde taget Enbrel under graviditeten, sammenlignet med kvinder, der ikke havde taget Enbrel eller andre tilsvarende lægemidler (TNF-antagonister) under graviditet. Det var ikke en bestemt type af medfødte misdannelser, der blev indberettet. Et andet studie fandt ingen øget risiko for fødselsdefekter, hvis moderen havde taget Enbrel under graviditeten. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om fordelene ved behandlingen opvejer den mulige risiko for dit barn.

Tal med din læge, hvis du gerne vil amme, mens du er i behandling med Enbrel. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge andre sundhedspersoner om din brug af Enbrel under graviditet og amning, før dit barn får en hvilken som helst vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Anvendelse af Enbrel forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Enbrel

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du føler, at virkningen af Enbrel er for stærk eller for svag, skal du kontakte din læge eller apotek.

Dosering til voksne patienter (18 år og derover)

Reumatoid artrit (leddegigt), psoriasisartrit (psoriasisgigt) og aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (rygsøjlegigt):

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen givet som en injektion under huden. Lægen kan dog beslutte en anden hyppighed for injicering af Enbrel.

Plaque psoriasis:

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen. Alternativt kan 50 mg indgives to gange om ugen i op til 12 uger efterfulgt af 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen.

Lægen vil afgøre, hvor længe du skal tage Enbrel, og om gentagende behandling er nødvendig, afhængig af hvordan du reagerer på behandlingen. Hvis der ikke er nogen effekt af Enbrel-behandlingen efter 12 uger, fortæller lægen dig måske, at behandlingen skal stoppes.

Brug til børn og unge

Den dosis og doseringshyppighed, der er passende til barnet eller den unge, vil variere afhængigt af barnets vægt og sygdom. Lægen vil sørge for, at du får detaljeret vejledning om tilberedelse og måling af den dosis, der passer til barnet.

Til polyartrit eller udvidet oligoartrit hos patienter fra 2-års-alderen og til enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt hos patienter fra 12 års alderen er den sædvanlige dosis 0,4 mg Enbrel per kg kropsvægt

(op til højst 25 mg) to gange om ugen, eller 0,8 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 50 mg) en gang om ugen.

Til psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen er den sædvanlige dosis 0,8 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 50 mg) og bør gives en gang om ugen. Hvis Enbrel ikke har nogen virkning på barnets tilstand efter 12 uger, kan lægen fortælle dig, at behandlingen stoppes.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Enbrel indgives som en injektion under huden (subkutan injektion).

Du kan tage Enbrel i forbindelse med et måltid, men det er ikke nødvendigt.

Pulveret skal opløses før brug. **Detaljeret vejledning om tilberedning og injektion af Enbrel findes i afsnit 7, "Brugervejledning"**. Bland ikke Enbrel opløsningen med andre lægemidler.

For at hjælpe dig med at huske hvilke ugedage Enbrel skal tages, kan det være en hjælp at skrive det i en kalender.

Hvis du har taget for meget Enbrel:

Hvis du har anvendt mere Enbrel, end du bør (enten ved at injicere for meget en enkelt gang eller ved at anvende det for ofte), bør du straks tale med lægen eller apoteket. Medbring altid lægemiddelpakningen også selv om den er tom.

Hvis du har glemt at injicere Enbrel:

Hvis du glemmer en injektion, skal du injicere, så snart du kommer i tanke om det, medmindre at den næste planlagte dosis er den følgende dag. I det tilfælde skal du springe den glemte dosis over. Fortsæt dernæst med at tage din indsprøjtning på de sædvanlige dage. Hvis du ikke husker det før den dag, du skal tage den næste dosis, må du ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme dag) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Enbrel:

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stopper.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner

Hvis en eller flere af følgende reaktioner optræder, må du ikke injicere mere Enbrel. Fortæl det straks til lægen eller tag på skadestuen på det nærmeste hospital.

- Besvær med at synke eller trække vejret
- Opsvulmen af ansigt, hals, hænder eller fødder
- Følelse af nervøsitet eller angst, bankende fornemmelser eller pludselig rødmen i huden og/eller en følelse af varme
- Kraftigt udslæt, kløe eller nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør).

Alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. Hvilken som helst af ovennævnte symptomer kan dog tyde på en allergisk reaktion over for Enbrel, og du skal derfor søge øjeblikkelig lægehjælp.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du eller dit barn får en eller flere af følgende bivirkninger, kan du eller barnet have brug for omgående lægehjælp.

- Tegn på **alvorlig infektion**, som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, slaphed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på hud eller led.
- Tegn på **blodsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller bleghed.
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelsesløshed eller snurren, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller ben.
- Tegn på **hjertheinsufficiens** eller **forværring af hjertheinsufficiens**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af anklerne, en følelse af oppustethed i nakken eller maven, stakåndethed eller hosten om natten, blåligfarvning af neglene eller rundt om læberne.
- **Tegn på kræft**. Kræft kan påvirke hele kroppen, herunder hud og blod, og mulige tegn på kræft afhænger af typen og lokalisering i kroppen. Disse symptomer kan være vægttab, feber, hævelser (med eller uden smerte), vedvarende hoste, knuder eller udvækster på huden.
- **Tegn på autoimmune reaktioner** (hvor der dannes antistoffer, der kan skade normalt væv i kroppen), som f.eks. smerter, kløe, svaghed og unormal vejrtrækning, tankegang, følesans eller syn.
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, herunder vægtændringer, vedvarende udslæt, feber led- eller muskelsmerter, eller træthed.
- **Tegn på betændelse i blodkarrene**, herunder smerter, feber, rødme eller varme i huden eller kløe.

Dette er sjældne eller usædvanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstande (hvoraf nogle i sjældne tilfælde kan være dødelige). Hvis disse tegn forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital.

Nedenstående bivirkninger for Enbrel er inddelt i grupper efter faldende frekvens.

- **Meget almindelig** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer:
Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronkitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner). Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen), (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling; nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som har været brugt for nylig) og hovedpine.
- **Almindelig**: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer:
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).
- **Ikke almindelig** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer:
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjertheinsufficiens (hjertesvigt), lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller), lavt antal blodplader, hudkræft (ikke melanom), lokal opsvulmen af huden (angioødem), nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis (nyopstået eller forværret), inflammation (betændelsesagtig tilstand) i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver almindelig), mavekramper eller mavesmerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer).
- **Sjælden** kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer:
Alvorlige allergiske reaktioner (herunder alvorlig lokal opsvulmen af huden og hiven efter vejret), lymfom (en form for blodkræft), leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv), melanom (en form for hudkræft), kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmarven), tuberkulose, nyopstået hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne

kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, Lichenoide reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), leverbetændelse, der udløses af kroppens immunsystem (autoimmun hepatitis: hos patienter der samtidig får behandling med methotrexat er hyppigheden 'ikke almindelig'), lidelse i immunsystemet, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (sarkoidose), inflammation eller ardannelse i lungerne (hos patienter, som også behandles med methotrexat, er hyppigheden af inflammation eller ardannelse i lungerne 'ikke almindelig', beskadigelse af de bittesmå filtre inde i dine nyrer, hvilket fører til dårlig nyrefunktion (glomerulonefritis).

- **Meget sjælden** kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer: Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodceller.
- **Bivirkninger**, hvor hyppigheden ikke er kendt:
En form for hudkræft (Merkelcellekarcinom). Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden. Overaktivering af de hvide blodlegemer i forbindelse med inflammation (makrofag-aktiverings-syndrom); genopblussen af hepatitis B (en type leverbetændelse), forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (viser sig ved svaghed og inflammation (en betændelseslignende reaktion) i musklerne og hududslæt).

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

Bivirkninger og deres frekvens hos børn og unge svarer til dem, der er beskrevet ovenfor.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekpersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Før Enbrel-injektionsvæsken klargøres, kan Enbrel opbevares uden for køleskabet ved temperaturer op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. Enbrel skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor Enbrel tages ud af køleskabet, og den dato, hvor Enbrel skal kasseres (højst 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet).

Efter tilberedning af Enbrel-injektionsvæsken anbefales umiddelbar brug. Injektionsvæsken kan dog anvendes i op til 6 timer, når den opbevares ved temperaturer på op til 25 °C.

Brug ikke dette lægemiddel hvis du bemærker, at opløsningen ikke er klar eller indeholder partikler. Opløsningen skal være klar, farveløs til bleg gul eller lysebrun, uden klumper, flager eller partikler.

Bortskaf omhyggeligt eventuel resterende Enbrel-injektionsvæske, der ikke er blevet injiceret i løbet af 6 timer.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Enbrel indeholder:

Aktivt stof: etanercept. Hvert hætteglas Enbrel 25 mg indeholder 25 mg etanercept.

Øvrige indholdsstoffer: Pulver: Mannitol (E421), saccharose og trometamol

Solvens: Vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Enbrel 25 mg leveres som et hvidt pulver og solvens til opløsning til injektion (pulver til injektion). Hver pakke indeholder 4, 8 eller 24 enkeltdosis hætteglas, 4, 8 eller 24 fyldte injektionssprøjter med vand til injektionsvæsker, 4, 8 eller 24 kanyler, 4, 8 eller 24 hætteglasadaptere og 8, 16 eller 48 alkoholservietter. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Enbrel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

7. Brugervejledning

Dette afsnit er inddelt i følgende underafsnit:

- a. **Indledning**
- b. **Forberedelse til injektion**
- c. **Forberedelse af Enbrel dosis til injektion**
- d. **Tilsætning af solvens**
- e. **Optrækning af Enbrel injektionsvæsken fra hætteglasset**
- f. **Placering af kanylen på sprøjten**
- g. **Valg af injektionssted**
- h. **Forberedelse af injektionssted og injektion af Enbrel injektionsvæsken**
- i. **Bortskaffelse af udstyr**

a. Indledning

Nedenstående vejledning forklarer, hvordan man tilbereder og injicerer Enbrel. Læs vejledningen grundigt, og følg den trin for trin. Din læge eller hans/hendes assistent vil instruere dig i at injicere dig selv eller i at give en injektion til et barn. Forsøg ikke at injicere før du er sikker på, at du er klar over, hvordan du skal tilberede injektionsvæsken og injicere.

Denne injektion må ikke blandes med andre lægemidler.

b. Forberedelse til injektion

- Vask hænderne grundigt.
- Vælg en ren, godt belyst, plan arbejdsflade.
- Dosisbakken skal indeholde nedenstående ting (hvis dette ikke er tilfældet, skal du ikke benytte dosisbakken, men i stedet kontakte dit apotek). Brug kun de ting, der er angivet. Brug **IKKE** en anden sprøjte.

1 Enbrel hætteglas

1 fyldt injektionssprøjte indeholdende klar, farveløs solvens (vand til injektionsvæsker)

1 kanyle

1 adapter

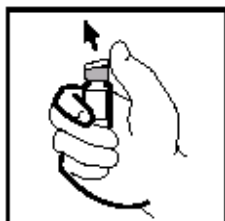
2 alkoholservietter

- Kontroller udløbsdatoen på både glassets og sprøjtens mærkat. Du må ikke bruges efter den angivne måned og år.

c. Forberedelse af Enbrel dosis til injektion

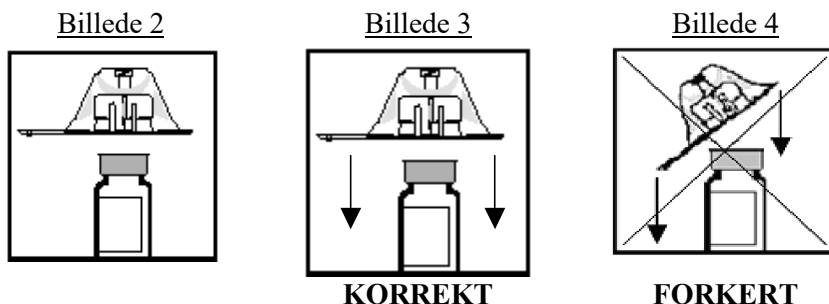
- Tag indholdet ud af bakken.
- Fjern plastikhætten fra Enbrel-hætteglasset (se billede 1). Fjern **IKKE** den grå prop eller aluminiumsringen rundt om hætteglassets top.

Billede 1

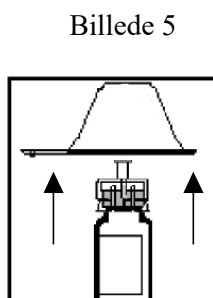


- Brug en ny alkoholserviet til at rense den grå prop på Enbrel-hætteglasset. Efter rengøring må du ikke berøre proppen med fingrene eller lade den berøre nogen anden overflade.
- Stil hætteglasset lodret på en ren, plan overflade.

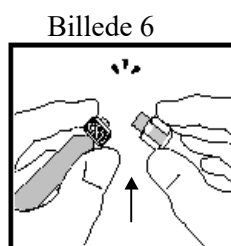
- Fjern papirbagsiden fra adapteræsken.
- Placer adapteren på toppen af Enbrel hætteglasset, mens den stadig er i plastikbeholderen, så spidsen på adapteren er placeret midt i den markerede cirkel på toppen af hætteglassets prop (se billede 2).
- Hold hætteglasset fast på den plane overflade med den ene hånd. Med den anden hånd presses **FAST NED** på adapterbeholderen, indtil det kan mærkes, at adapterspidsen trænger igennem hætteglassets prop, og **FØLES OG HØRES AT ADAPTERKRAVEN KLIKKER PÅ PLADS** (se billede 3). Pres **IKKE** adapteren skævt ned (se billede 4). Det er vigtigt, at adapterspidsen trænger fuldstændigt igennem proppen på hætteglasset.



- Hold hætteglasset i den ene hånd og fjern plastikbeholderen fra adapteren (se billede 5).



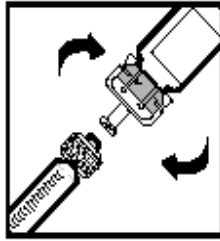
- Fjern gummibeskyttelsehætten fra sprøjten spids ved at brække den hvide hætte af langs perforeringen. Dette gøres ved at holde på kraven af den hvide hætte samtidig med at man tager fat om den hvide hætte med den anden hånd og bøjer den op og ned, indtil den brækker af (se billede 6). Fjern **IKKE** den hvide krave, som stadig sidder på sprøjten.



- Brug ikke sprøjten, hvis denne perforering allerede er brudt. Begynd igen med en anden dosisbakke.

- Hold på selve glasset på sprøjten (ikke den hvide krave) med den ene hånd og adapteren (ikke hætteglasset) med den anden. Saml sprøjten og adapteren ved at sætte spidsen ind i åbningen og dreje med uret, indtil den sidder helt fast (se billede 7).

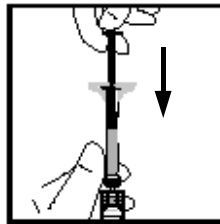
Billede 7



d. Tilsætning af solvens

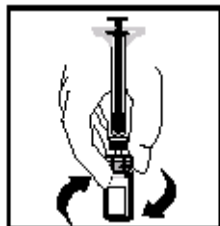
- Hold hætteglasset lodret på den plane overflade og skub stemplet MEGET LANGSOMT ind, indtil al solvens er i hætteglasset. Det vil hjælpe med til at reducere dannelse af luftbobler (se billede 8).
- Når solvensen er tilsat til Enbrel, kan stemplet bevæge sig opad af sig selv. Dette skyldes lufttryk og betyder ikke noget.

Billede 8



- Mens sprøjten stadig sidder fast, bevæges hætteglasset med cirkelformede bevægelser et par gange, således at pulveret opløses (se billede 9). Ryst IKKE hætteglasset. Vent indtil alt pulveret er opløst (tager normalt under 10 min.). Opløsningen skal være klar og farveløs til bleg gul eller lysebrun, uden klumper, flager eller partikler. Der kan stadig være hvidt skum i hætteglasset– dette er normalt. Enbrel må IKKE benyttes, hvis pulveret i glasset ikke er opløst i løbet af 10 minutter. Begynd igen med en anden dosisbakke.

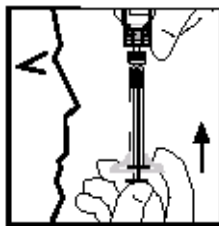
Billede 9



e. **Optrækning af Enbrel injektionsvæsken fra hætteglasset**

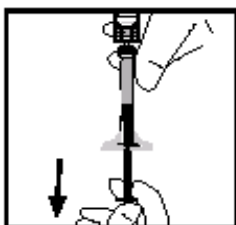
- Mens sprøjten stadig sidder i hætteglasset og adapteren, holdes hætteglasset på hovedet i øjenhøjde. Skub stemplet helt ind i sprøjten (se billede 10).

Billede 10



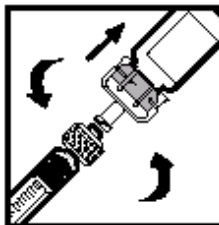
- Træk så langsomt stemplet tilbage for at trække væsken ind i sprøjten (se billede 11). Til voksne patienter trækkes al væsken ud. Til børn trækkes kun den mængde væske ud, som barnets læge har anvist. Efter at have trukket Enbrel tilbage fra hætteglasset kan der være noget luft i sprøjten. Det betyder ikke noget, da luften vil blive fjernet på et senere tidspunkt.

Billede 11



- Hold hætteglasset på hovedet og skru sprøjten af adapteren ved at dreje den mod uret (se billede 12).

Billede 12



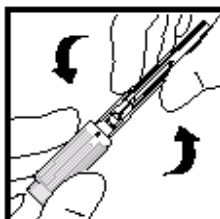
- Stil den fyldte sprøjte på en ren, plan overflade. Pas på at spidsen ikke rører ved noget. Pas på ikke at skubbe stemplet nedad.

(Bemærk: Når du er færdig med disse trin, kan der stadig være en lille smule væske i hætteglasset. Dette er normalt).

f. Placering af kanylen på sprøjten

- Kanylen ligger i en plastikbeholder for at holde den steril.
- For at åbne plastikbeholderen holdes den korte, brede ende i én hånd. Sæt den anden hånd på den lange del af beholderen.
- For at bryde forseglingen bøjes den længste ende ned og op, indtil den brækker (se billede 13).

Billede 13



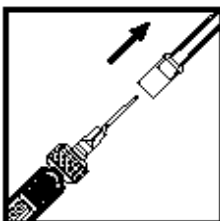
- Når forseglingen er brudt, fjernes den korte, brede ende af plastikbeholderen.
- Kanylen bliver siddende i den lange del af pakningen.
- Hold kanylen og beholderen i én hånd, tag sprøjten op og sæt sprøjtespidsen ind i kanyleåbningen.
- Sæt sprøjten fast til kanylen ved at dreje med uret, indtil den sidder fast (se billede 14).

Billede 14



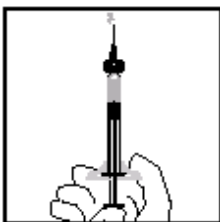
- Fjern kanylehætten ved at trække den lige af med et fast tag, og sørg for ikke at berøre kanylen, og for at kanylen ikke berører nogen anden overflade (se billede 15). Vær omhyggelig med ikke at bøje eller vride hætten, når den trækkes af, så kanylen ikke bliver beskadiget.

Billede 15



- Hold sprøjten lodret og fjern eventuelle luftbobler ved langsomt at støde til stemplet, indtil luftboblerne er væk (se billede 16).

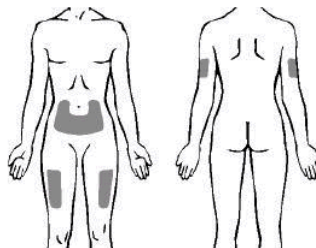
Billede 16



g. Valg af injektionssted

- De tre anbefalede injektionssteder for Enbrel omfatter: (1) foran midt på lårene; (2) maven, undtagen i et område på 5 cm omkring navlen; og (3) bagsiden af overarmen (se billede 17). Hvis du skal injicere dig selv, skal du ikke anvende bagsiden af overarmen.

Billede 17

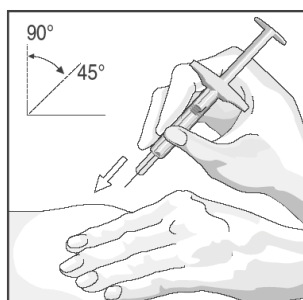


- Du skal vælge et nyt sted for hver ny injektion. Hver ny injektion skal gives mindst 3 cm fra et tidligere anvendt sted. Du må ikke give en injektion på et område, hvor huden er øm, stødt, rød eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker. (Det kan være en god ide at føre en fortegnelse over tidligere injektioner).
- Hvis du eller barnet har psoriasis, skal du ikke forsøge at injicere direkte ind i hudområder, der er hævede, hårde, røde eller skællede ("psoriasis hudlæsioner").

h. Forberedelse af injektionssted og injektion af Enbrel injektionsvæsken

- Tør området, hvor Enbrel skal injiceres, af med en alkoholserviet med cirkulære bevægelser. RØR IKKE dette område igen før injektionen.
- Når det rensede hudområde er tørt, klemmes det forsigtigt sammen med den ene hånd og holdes fast. Med den anden hånd holdes sprøjten som en blyant.
- Pres kanylen helt ind i huden med en hurtig, kort bevægelse i en vinkel mellem 45° og 90° (se billede 18). Efter erfaring med injektionerne vil du finde den vinkel, der er mest behagelig for dig eller barnet. Vær forsigtig med ikke at presse kanylen for langsomt eller med for stor kraft ind i huden.

Billede 18



Når kanylen er helt inde i huden, giv da slip på det sammenklemte hudområde. Med den frie hånd holdes kanylen i nærheden af udgangspunktet for at stabilisere den. Pres så stemplet ind for at injicere al injektionsvæsken med en **langsom** og jævn hastighed (se billede 19).

Billede 19



- Når sprøjten er tom, skal du trække kanylen ud af huden og sørge for at holde den i den samme vinkel, som da du førte den ind.
- Pres et stykke vat over injektionsstedet i 10 sekunder. Der kan forekomme let blødning. Du må IKKE gubbe på injektionsstedet. Brug af bandage efter ønske.

i. Bortskaffelse af udstyr

- Sprøjten og kanylen må **ALDRIG** genbruges. Bortskaf kanyle og sprøjte som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotek.

Hvis du har spørgsmål, bedes du henvende dig til en læge, sygeplejerske eller apotekspersonale, som kender til Enbrel.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
etanercept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et 'Patientkort', som indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på før og under behandlingen med Enbrel.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du eller barnet har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enbrel
3. Sådan skal du tage Enbrel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Enbrel er et lægemiddel fremstillet af to proteiner, som findes naturligt hos mennesker. Det blokerer aktiviteten af et andet protein i kroppen, som forårsager inflammation (betændelse). Enbrel virker ved at reducere inflammationen i forbindelse med visse sygdomme.

Hos voksne (18 år eller derover) kan Enbrel anvendes til moderat til svær reumatoid artrit (**leddegigt**), psoriasisartrit (**psoriasisgigt**), svær aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (**rygsøjlegigt**), og moderat eller svær **psoriasis**. Enbrel bruges sædvanligvis, når andre gængse behandlinger har været utilstrækkelige eller ikke er egnede til dig.

Enbrel anvendes oftest i kombination med methotrexat til behandling af reumatoid artrit. Det kan dog også anvendes alene, hvis behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig for dig. Hvad enten Enbrel anvendes alene eller i kombination med methotrexat, kan hastigheden, hvormed leddene beskadiges på grund af reumatoid artrit nedsættes, og dermed forbedres din evne til at udføre daglige aktiviteter.

Hos patienter med psoriasisgigt med flere angrebne led kan Enbrel forbedre evnen til at udføre normale daglige aktiviteter. Hos patienter med flere symmetriske, smertefulde eller opsvulmede led (f.eks. hænder, håndled og fødder) kan Enbrel nedsætte hastigheden, hvormed leddenes struktur ødelægges på grund af sygdommen.

Enbrel ordineres også til behandling af følgende sygdomme hos børn og unge:

- til følgende typer af juvenil idiopatisk artrit (børnegigt), hvor behandling med methotrexat har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes:

- Polyartrit (ledbetændelse i 5 eller flere led) (reumafaktor-positiv eller -negativ) og udvidet oligoartrit (ledbetændelse i 2-4 led de første 6 måneder af sygdommen, men med senere øgning til 5 eller flere led) hos patienter fra 2 år.
- Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år.
- enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, hvor virkningen af lysbehandling eller systemisk behandling har været utilstrækkelig, eller du ikke har kunnet tåle det.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enbrel

Tag ikke Enbrel

- hvis du eller dit barn er allergisk over for etanercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i Enbrel (angivet i afsnit 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som for eksempel trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Enbrel og du skal straks kontakte lægen.
- hvis du eller barnet har eller er i risiko for at udvikle en alvorlig blodinfektion kaldet sepsis (blodforgiftning). Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- hvis du eller barnet lider af nogen form for infektion. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Enbrel.

- **Allergiske reaktioner:** Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som f.eks. trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Enbrel, og du skal straks kontakte lægen.
- **Infektioner/operation:** Hvis du eller barnet udvikler en ny infektion eller skal gennemgå en større operation i den nærmeste fremtid, vil lægen muligvis ønske at overvåge behandlingen med Enbrel.
- **Infektioner/sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af tilbagevendende infektioner, sukkersyge eller andre tilstande, hvor risikoen for infektion kan være øget.
- **Infektioner/overvågning:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet for nylig har rejst uden for Europa. Hvis du eller barnet udvikler symptomer på en infektion, f.eks. feber, forkølelse eller hoste, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen kan beslutte at fortsætte med at kontrollere, om du eller barnet har infektioner, efter at du eller barnet er holdt op med at bruge Enbrel.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med Enbrel. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med Enbrel påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af din eller barnets helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af disse prøver skal noteres i 'Patientkort'. Det er meget vigtigt, at du fortæller lægen, om du eller barnet nogensinde har haft tuberkulose, eller været i nær kontakt med nogen, som har haft tuberkulose. Hvis du skulle få symptomer på tuberkulose (som f.eks. vedvarende hoste, væggtab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.
- **Hepatitis B:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller nogensinde har haft hepatitis B (en type leverbetændelse). Lægen bør teste for tilstedeværelse af hepatitis B-infektion, før du eller barnet påbegynder behandling med Enbrel. Behandling med Enbrel kan medføre genopblussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge Enbrel.

- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med Enbrel, i tilfælde af at infektionen forværres.
- **Blodsygdomme:** Søg omgående læge, hvis du eller barnet har nogen tegn eller symptomer som f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning eller bleghed. Sådanne symptomer kan pege på tilstedeværelsen af en livstruende blodsygdom, som kan kræve, at behandling med Enbrel ophører.
- **Sygdomme i nervesystemet eller øjnene:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af dissemineret sklerose, betændelse i øjets nerver (optisk neuritis) eller betændelse i rygmarven (transversel myelitis). Lægen vil afgøre, om behandling med Enbrel er hensigtsmæssig.
- **Hjerteinsufficiens (hjertesvigt):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af hjerteinsufficiens, da Enbrel i så fald skal bruges med forsigtighed.
- **Kræft:** Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft kræft i lymfesystemet (lymfom) eller andre former for kræft.
 Patienter med alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have større risiko end gennemsnittet for at udvikle kræft i lymfesystemet.
 Børn og voksne, som får Enbrel, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft.
 Nogle børne- og teenage-patienter, som har fået Enbrel eller andre lægemidler, der virker på samme måde som Enbrel, har udviklet kræft, inkl. sjældne former for kræft, som nogle gange har medført død.
 Nogle patienter i behandling med Enbrel har udviklet hudkræft. Fortæl det til lægen, hvis din eller barnets hud på nogen måde ændrer udseende, eller der kommer udvækster.
- **Skoldkopper:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet bliver udsat for skoldkopper under behandlingen med Enbrel. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Latex:** Kanylehætten er lavet af latex (tørt naturgummi). Kontakt din læge før brug af Enbrel, hvis kanylehætten skal håndteres af, eller Enbrel indgives til, en person med kendt eller mulig overfølsomhed (allergi) over for latex.
- **Alkoholmisbrug:** Enbrel må ikke bruges til behandling af leverbetændelse (hepatitis) i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** Enbrel anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose, som er en sjælden betændelsessygdom. Hvis du eller dit barn lider af Wegeners granulomatose, skal du tale med din læge.
- **Lægemidler mod sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har sukkersyge eller modtager behandling mod sukkersyge. Lægen kan beslutte, at du eller barnet skal have en mindre dosis lægemidlet mod sukkersyge, mens du eller barnet får Enbrel.

Børn og unge

- **Vaccinationer:** Hvis det er muligt, skal børn være ajour med alle vaccinationer, før du får Enbrel. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får Enbrel. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vacciner.

Enbrel må normalt ikke bruges til behandling af polyartrit eller udvidet oligoartrit hos børn under 2 år, til behandling af børn med enthesitis-relateret artrit eller psoriasisartrit under 12 år, eller til behandling af psoriasis hos børn under 6 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Enbrel

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin). Det gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept. Du eller barnet bør ikke bruge Enbrel sammen med lægemidler, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

Graviditet og amning

Enbrel bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt. Kontakt din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Hvis du har taget Enbrel under graviditeten, kan dit spædbarn have en øget risiko for at få en infektion. Desuden viste et studie, at barnet hyppigere havde medfødte misdannelser, når kvinden havde taget Enbrel under graviditeten, sammenlignet med kvinder, der ikke havde taget Enbrel eller andre tilsvarende lægemidler (TNF-antagonister) under graviditet. Det var ikke en bestemt type af medfødte misdannelser, der blev indberettet. Et andet studie fandt ingen øget risiko for fødselsdefekter, hvis moderen havde taget Enbrel under graviditeten. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om fordelene ved behandlingen opvejer den mulige risiko for dit barn.

Tal med din læge, hvis du gerne vil amme, mens du er i behandling med Enbrel. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner om din brug af Enbrel under graviditet og amning, før dit barn får en hvilken som helst vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Anvendelse af Enbrel forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

Enbrel indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Enbrel

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du føler, at virkningen af Enbrel er for stærk eller for svag, skal du kontakte din læge eller apotek.

Den fyldte injektionssprøjte findes i doseringsstyrkerne 25 mg og 50 mg.

Dosering til voksne patienter (18 år og derover)

Reumatoid artrit (leddegigt), psoriasisartrit (psoriasisgigt) og aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (rygsøjlegigt):

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen givet som en injektion under huden. Lægen kan dog beslutte en anden hyppighed for injicering af Enbrel.

Plaque psoriasis:

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen. Alternativt kan 50 mg indgives to gange om ugen i op til 12 uger efterfulgt af 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen.

Lægen vil afgøre, hvor længe du skal tage Enbrel, og om gentagende behandling er nødvendig, afhængig af hvordan du reagerer på behandlingen. Hvis der ikke er nogen effekt af Enbrel-behandlingen efter 12 uger, fortæller lægen dig måske, at behandlingen skal stoppes.

Brug til børn og unge

Den dosis og doseringshyppighed, der er passende til barnet eller den unge, vil variere afhængigt af barnets vægt og sygdom. Lægen vil beregne den rette dosis for barnet og ordinere en passende styrke af Enbrel (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

Til polyartrit eller udvidet oligoartrit hos patienter fra 2-års-alderen, og til enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt hos patienter fra 12 års alderen er den sædvanlige dosis 0,4 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 25 mg) to gange om ugen, eller 0,8 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 50 mg) en gang om ugen.

Til psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen er den sædvanlige dosis 0,8 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 50 mg) og bør gives en gang om ugen. Hvis Enbrel ikke har nogen virkning på barnets tilstand efter 12 uger, kan lægen fortælle dig, at behandlingen stoppes.

Lægen vil give dig nøjagtige anvisninger i klargøring og afmåling af den rette dosis.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Enbrel indgives som en injektion under huden (subkutan injektion).

Enbrel kan anvendes med eller uden mad og drikke.

Detaljeret vejledning om injektion af Enbrel findes i afsnit 7, "Brugervejledning". Bland ikke Enbrel opløsningen med andre lægemidler.

For at hjælpe dig med at huske hvilke ugedage Enbrel skal tages, kan det være en hjælp at skrive det i en kalender.

Hvis du har taget for meget Enbrel:

Hvis du har anvendt mere Enbrel, end du bør (enten ved at injicere for meget en enkelt gang eller ved at anvende det for ofte), bør du straks tale med lægen eller apoteket. Medbring altid lægemiddelpakningen også selv om den er tom.

Hvis du har glemt at injicere Enbrel:

Hvis du glemmer en injektion, skal du injicere, så snart du kommer i tanke om det, medmindre at den næste planlagte dosis er den følgende dag. I det tilfælde skal du springe den glemte dosis over. Fortsæt dernæst med at tage din indsprøjtning på de sædvanlige dage. Hvis du ikke husker det før den dag, du skal tage den næste dosis, må du ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme dag) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Enbrel:

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stopper.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner

Hvis en eller flere af følgende reaktioner optræder, må du ikke injicere mere Enbrel. Fortæl det straks til lægen eller tag på skadestuen på det nærmeste hospital.

- Besvær med at synke eller trække vejret
- Opsvulmen af ansigt, hals, hænder eller fødder
- Følelse af nervøsitet eller angst, bankende fornemmelser eller pludselig rødmen i huden og/eller en følelse af varme
- Kraftigt udslæt, kløe eller nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør).

Alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. Hvilken som helst af ovennævnte symptomer kan dog tyde på en allergisk reaktion over for Enbrel, og du skal derfor søge øjeblikkelig lægehjælp.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du eller dit barn får en eller flere af følgende bivirkninger, kan du eller barnet have brug for omgående lægehjælp.

- Tegn på **alvorlig infektion**, som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, slaphed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på hud eller led.
- Tegn på **blodsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller bleghed.
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelsesløshed eller snurren, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller ben.
- Tegn på **hjertheinsufficiens** eller **forværring af hjertheinsufficiens**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af anklerne, en følelse af oppustethed i nakken eller maven, stakåndethed eller hosten om natten, blåligfarvning af neglene eller rundt om læberne.
- **Tegn på kræft**. Kræft kan påvirke hele kroppen, herunder hud og blod, og mulige tegn på kræft afhænger af typen og lokalisering i kroppen. Disse symptomer kan være vægttab, feber, hævelser (med eller uden smerte), vedvarende hoste, knuder eller udvækster på huden.
- **Tegn på autoimmune reaktioner** (hvor der dannes antistoffer, der kan skade normalt væv), som f.eks. smerter, kløe, svaghed og unormal vejrtrækning, tankegang, følesans eller syn.
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, herunder vægtændringer, vedvarende udslæt, feber led- eller muskelsmerter, eller træthed.
- **Tegn på betændelse i blodkarrene**, herunder smerter, feber, rødme eller varme i huden eller kløe.

Dette er sjældne eller usædvanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstande (hvoraf nogle i sjældne tilfælde kan være dødelige). Hvis disse tegn forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital.

Nedenstående bivirkninger for Enbrel er inddelt i grupper efter faldende frekvens.

- **Meget almindelig** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer: Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronchitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner). Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen), (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling); nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som har været brugt for nylig) og hovedpine.
- **Almindelig**: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer: Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).
- **Ikke almindelig** (kan forekomme hos mellem 1 ud af 100 personer):

Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjerteinsufficiens (hjertesvigt), lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller), lavt antal blodplader, hudkræft (ikke melanom), lokal opsvulmen af huden (angioødem), nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis (nyopstået eller forværret), inflammation (betændelsesagtig tilstand) i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver almindelig), mavekramper eller mavesmerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer).

- **Sjælden** kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer:
Alvorlige allergiske reaktioner (herunder alvorlig lokal opsvulmen af huden og hiven efter vejret), lymfom (en form for blodkræft), leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv), melanom (en form for hudkræft), kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmærven), tuberkulose, nyopstået hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, lichenoide reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), leverbetændelse, der udløses af kroppens immunsystem (autoimmun hepatitis; hos patienter der samtidig får behandling med methotrexat er hyppigheden 'ikke almindelig'), lidelse i immunsystemet, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (sarkoidose), inflammation eller ardannelse i lungerne (hos patienter som også behandles med methotrexat, er hyppigheden af inflammation eller ardannelse i lungerne 'ikke almindelig', beskadigelse af de bittesmå filtre inde i dine nyrer, hvilket fører til dårlig nyrefunktion (glomerulonefritis).
- **Meget sjælden** kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer:
Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodceller.
- **Bivirkninger**, hvor hyppigheden ikke er kendt:
En form for hudkræft (Merkelcellekarcinom). Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden. Overaktivering af de hvide blodlegemer i forbindelse med inflammation (makrofag-aktiverings-syndrom); genopblussen af hepatitis B (en type leverbetændelse), forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (viser sig ved svaghed og inflammation (en betændelseslignende reaktion) i musklerne og hududslæt).

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

Bivirkninger og deres frekvens hos børn og unge svarer til dem, der er beskrevet ovenfor.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og den fyldte injektionssprøjte efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Når sprøjten er taget ud af køleskabet, **skal du vente ca. 15-30 minutter på at Enbrel-injektionsvæsken i sprøjten opnår stuetemperatur.** Må ikke opvarmes på nogen anden måde. Herefter anbefales umiddelbar brug.

Enbrel kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. Enbrel skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor Enbrel tages ud af køleskabet, og den dato, hvor Enbrel skal kasseres (højst 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet).

Kontroller injektionsvæsken i sprøjten. Injektionsvæsken skal være klar eller svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for Enbrel. Opløsningen må ikke bruges, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over opløsningens udseende, skal du kontakte dit apotek for assistance.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Enbrel indeholder:

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Aktivt stof: etanercept. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,5 ml injektionsvæske, der rummer 25 mg etanercept.

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Aktivt stof: etanercept. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 1,0 ml injektionsvæske, der rummer 50 mg etanercept.

Øvrige indholdsstoffer: saccharose, natriumchlorid, L-Argininhydrochlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Enbrel leveres som en fyldt injektionssprøjte, der indeholder en klar, farveløs til svagt gul eller lysebrun opløsning til injektion. Hver pakke indeholder 4, 8, 12 eller 24 fyldte injektionssprøjter og 4, 8, 12 eller 24 alkoholservietter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Enbrel leveres som en fyldt injektionssprøjte, der indeholder en klar, farveløs til svagt gul eller lysebrun opløsning til injektion. Hver pakke indeholder 2, 4 eller 12 fyldte injektionssprøjter og 2, 4 eller 12 alkoholservietter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstilller

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Enbrel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

7. Brugervejledning

Dette afsnit er inddelt i følgende underafsnit:

Indledning

- Trin 1: Forberedelse til injektion**
- Trin 2: Valg af injektionssted**
- Trin 3: Injektion af Enbrel injektionsvæsken**
- Trin 4: Bortskaffelse af udstyr**

Indledning

Nedenstående vejledning forklarer, hvordan man skal tilberede og injicerer Enbrel. Læs vejledningen grundigt, og følg den trin for trin. Din læge eller hans/hendes assistent vil instruere injektionsteknik hos dig selv eller injektion af et barn. Forsøg ikke at injicere før du er sikker på, at du er klar over, hvordan du skal tilberede injektionsvæsken og injicere.

Enbrel injektionsvæsken må ikke blandes med andre lægemidler.

Trin 1: Forberedelse til injektion

1. Vælg en ren, godt belyst, plan arbejdsflade.
2. Tag Enbrelæsken med de fyldte injektionssprøjter ud af køleskabet, og placer den på en plan arbejdsflade. Start ved et af de øverste hjørner og træk papiret væk fra toppen og siderne af bakken. Tag en fyldt injektionssprøjte og en alkoholserviet og anbring dem på arbejdsfladen. Den fyldte injektionssprøjte med Enbrel må ikke rystes. Fold papiret tilbage over bakken og stil æsken med de resterende fyldte injektionssprøjter tilbage i køleskabet. Se venligst [afsnit 5](#) vedrørende opbevaring af Enbrel. Kontakt din læge, sygeplejerske eller apoteket for yderligere

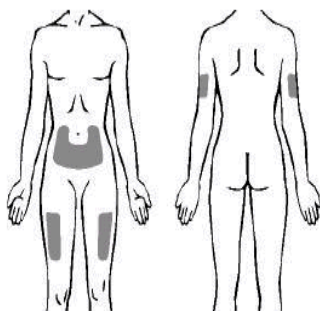
instruktioner hvis du har nogen spørgsmål om opbevaring.

3. **Du skal lade Enbrel injektionsvæsken i sprøjten opnå stuetemperatur ved at lade sprøjten henstå i 15 til 30 minutter. FJERN IKKE** kanylehætten mens det opnår stuetemperatur. Det kan gøre injektionen mere behageligt for dig, hvis du lader injektionsvæsken opnå stuetemperatur. Enbrel må ikke opvarmes på nogen anden måde (må for eksempel ikke opvarmes i mikrobølgeovn eller i varmt vand).
4. Klargør det øvrige udstyr. Det er en alkoholserviet fra Enbrel-æskan eller et stykke gaze.
5. Vask dine hænder med sæbe og varmt vand.
6. Kontroller injektionsvæsken i sprøjten. Injektionsvæsken skal være klar eller svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for Enbrel. Opløsningen må ikke bruges, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over opløsningens udseende, skal du kontakte dit apotek for assistance.

Trin 2: Valg af injektionssted

1. De tre anbefalede injektionssteder for Enbrel fyldt injektionssprøjte omfatter: (1) foran midt på lårene; (2) maven, undtagen i et område på 5 cm omkring navlen; og (3) bagsiden af overarmen (se billede 1). Hvis du skal injicere dig selv, skal du ikke anvende bagsiden af overarmen.

Billede 1



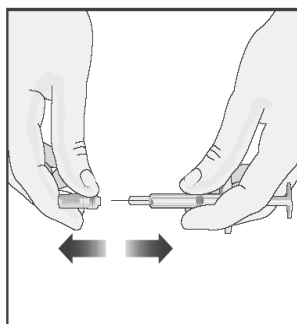
2. Du skal vælge et nyt sted for hver ny injektion. Hver ny injektion skal gives mindst 3 cm fra et tidligere anvendt sted. Du må ikke give en injektion på et område, hvor huden er øm, stødt, rød eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker. (Det kan være en god ide at føre en fortegnelse over tidligere injektioner).
3. Hvis du eller dit barn har psoriasis, skal du ikke forsøge at injicere direkte ind i hudområder, der er hævede, hårde, røde eller skællede ("psoriasis hudlæsioner").

Trin 3: Injektion af Enbrel injektionsvæsken

1. Tør området, hvor Enbrel skal injiceres, af med en alkoholserviet med cirkulære bevægelser. RØR IKKE dette område igen før injektionen.
2. Tag den fyldte injektionssprøjte fra den plane arbejdsflade. Fjern kanylehætten ved at trække den bestemt og lige af kanylen (se billede 2). **Før at undgå at kanylen bliver beskadiget, vær forsigtig med ikke at bøje eller vride hætten under aftagningen.**

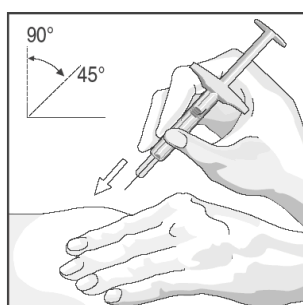
Når du trækker kanylehætten af, kan der være en væskedråbe for enden af kanylen; det er normalt. Rør ikke kanylen og undgå at kanylen rører nogen overflader. Rør eller stød ikke stemplet. Det kan få væsken til at løbe ud.

Billede 2



3. Når det rensede hudområde er tørt, klemmes det forsigtigt sammen med den ene hånd og holdes fast. Med den anden hånd holdes sprøjten som en blyant.
4. Pres kanylen helt ind i huden med en hurtig, kort bevægelse i en vinkel mellem 45° og 90° (se billede 3). Efter erfaring med injektionerne, vil du finde den vinkel, der er mest behagelig for dig eller barnet. Vær forsigtig med ikke at presse kanylen for langsomt eller med for stor kraft ind i huden.

Billede 3



5. Når kanylen er helt inde i huden, giv da slip på det sammenklemte hudområde. Med den frie hånd holdes kanylen i nærheden af udgangspunktet for at stabilisere den. Pres så stemplet ind for at injicere al injektionsvæsken med en **langsom** og jævn hastighed (se billede 4).

Billede 4



6. Træk kanylen ud af huden, når sprøjten er tom. Vær opmærksom på at holde kanylen i samme vinkel, som da den blev stukket ind. Der kan være en smule blødning på injektionsstedet. Du kan trykke et stykke vat eller gaze på injektionsstedet i 10 sekunder. Gnub ikke på injektionsstedet. Hvis det er nødvendigt, kan du dække injektionsstedet med en bandage.

Trin 4: Bortskaffelse af udstyr

- De fyldte injektionssprøjter er kun til engangsbrug. Sprøjten og kanylen må **ALDRIG** genbruges. Sæt **ALDRIG** hættten tilbage på kanylen. Bortskaf kanyle og sprøjte som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotek.

Hvis du har spørgsmål, bedes du henvende dig til en læge, sygeplejerske eller apotekspersonale, som kender til Enbrel.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen etanercept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et 'Patientkort', som indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på, før og under behandlingen med Enbrel.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du eller barnet har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enbrel
3. Sådan skal du tage Enbrel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Enbrel er et lægemiddel fremstillet af to proteiner, som findes naturligt hos mennesker. Det blokerer aktiviteten af et andet protein i kroppen, som forårsager inflammation (betændelse). Enbrel virker ved at reducere inflammationen i forbindelse med visse sygdomme.

Hos voksne (18 år eller derover) kan Enbrel anvendes til moderat til svær reumatoid artrit (**leddegigt**), psoriasisartrit (**psoriasisgigt**), svær aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (**rygsøjlegigt**), og moderat eller svær **psoriasis**. Enbrel bruges sædvanligvis, når andre gængse behandlinger har været utilstrækkelige eller ikke er egnede til dig.

Enbrel anvendes oftest i kombination med methotrexat til behandling af reumatoid artrit. Det kan dog også anvendes alene, hvis behandling med methotrexat er u hensigtsmæssig for dig. Hvad enten Enbrel anvendes alene eller i kombination med methotrexat, kan hastigheden, hvormed leddene beskadiges på grund af reumatoid artrit nedsættes, og dermed forbedres din evne til at udføre daglige aktiviteter.

Hos patienter med psoriasisgigt med flere angrebne led kan Enbrel forbedre evnen til at udføre normale daglige aktiviteter. Hos patienter med flere symmetriske, smertefulde eller opsvulmede led (f.eks. hænder, håndled og fødder) kan Enbrel nedsætte hastigheden, hvormed leddenes struktur ødelægges på grund af sygdommen.

Enbrel ordineres også til behandling af følgende sygdomme hos børn og unge:

- til følgende typer af juvenil idiopatisk artrit (børnegigt), hvor behandling med methotrexat har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes:

- Polyartrit (ledbetændelse i 5 eller flere led) (reumafaktor-positiv eller -negativ) og udvidet oligoartrit (ledbetændelse i 2-4 led de første 6 måneder af sygdommen, men med senere øgning til 5 eller flere led) hos patienter fra 2 år.
- Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år.
- enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, hvor virkningen af lysbehandling eller systemisk behandling har været utilstrækkelig, eller du ikke har kunnet tåle det.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enbrel

Tag ikke Enbrel

- hvis du eller dit barn er allergisk over for etanercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i Enbrel (angivet i afsnit 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som for eksempel trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Enbrel og du skal straks kontakte lægen.
- hvis du eller barnet har eller er i risiko for at udvikle en alvorlig blodinfektion kaldet sepsis (blodforgiftning). Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- hvis du eller barnet lider af nogen form for infektion. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Enbrel.

- **Allergiske reaktioner:** Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som f.eks. trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Enbrel, og du skal straks kontakte lægen.
- **Infektioner/operation:** Hvis du eller barnet udvikler en ny infektion eller skal gennemgå en større operation i den nærmeste fremtid, vil lægen muligvis ønske at overvåge behandlingen med Enbrel.
- **Infektioner/sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af tilbagevendende infektioner, sukkersyge eller andre tilstande, hvor risikoen for infektion kan være øget.
- **Infektioner/overvågning:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet for nylig har rejst uden for Europa. Hvis du eller barnet udvikler symptomer på en infektion, f.eks. feber, forkølelse eller hoste, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen kan beslutte at fortsætte med at kontrollere, om du eller barnet har infektioner, efter at du eller barnet er holdt op med at bruge Enbrel.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med Enbrel. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med Enbrel påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af din eller barnets helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af disse prøver skal noteres i 'Patientkort'. Det er meget vigtigt, at du fortæller lægen, om du eller barnet nogensinde har haft tuberkulose, eller været i nær kontakt med nogen, som har haft tuberkulose. Hvis du skulle få symptomer på tuberkulose (som f.eks. vedvarende hoste, væggtab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.
- **Hepatitis B:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller nogensinde har haft hepatitis B (en type leverbetændelse). Lægen bør teste for tilstedeværelse af hepatitis B-infektion, før du eller barnet påbegynder behandling med Enbrel. Behandling med Enbrel kan medføre

genopblussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge Enbrel.

- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med Enbrel, i tilfælde af at infektionen forværres.
- **Blodsygdomme:** Søg omgående læge, hvis du eller barnet har nogen tegn eller symptomer som f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning eller bleghed. Sådanne symptomer kan pege på tilstedeværelsen af en livstruende blodsygdom, som kan kræve, at behandling med Enbrel ophører.
- **Sygdomme i nervesystemet eller øjnene:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af dissemineret sklerose, betændelse i øjets nerver (optisk neuritis) eller betændelse i rygmarven (transversel myelitis). Lægen vil afgøre, om behandling med Enbrel er hensigtsmæssig.
- **Hjerteinsufficiens (hjertesvigt):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af hjerteinsufficiens, da Enbrel i så fald skal bruges med forsigtighed.
- **Kræft:** Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft kræft i lymfesystemet (lymfom) eller andre former for kræft.
Patienter med alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have større risiko end gennemsnittet for at udvikle kræft i lymfesystemet.
Børn og voksne, som får Enbrel, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft.
Nogle børne- og teenage-patienter, som har fået Enbrel eller andre lægemidler, der virker på samme måde som Enbrel, har udviklet kræft, inkl. Sjældne former for kræft, som nogle gange har medført død.
Nogle patienter i behandling med Enbrel har udviklet hudkræft. Fortæl det til lægen, hvis din eller barnets hud på nogen måde ændrer udseende, eller der kommer udvækster.
- **Skoldkopper:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet bliver udsat for skoldkopper under behandlingen med Enbrel. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Latex:** Kanylehætten er lavet af latex (tørt naturgummi). Kontakt din læge før brug af Enbrel, hvis kanylehætten skal håndteres af, eller Enbrel indgives til, en person med kendt eller mulig overfølsomhed (allergi) over for latex.
- **Alkoholmisbrug:** Enbrel må ikke bruges til behandling af leverbetændelse (hepatitis) i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** Enbrel anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose, som er en sjælden betændelsessygdom. Hvis du eller dit barn lider af Wegeners granulomatose, skal du tale med din læge.
- **Lægemidler mod sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har sukkersyge eller modtager behandling mod sukkersyge. Lægen kan beslutte, at du eller barnet skal have en mindre dosis af lægemidlet mod sukkersyge, mens du eller barnet får Enbrel.

Børn og unge

- **Vaccinationer:** Hvis det er muligt, skal børn være ajour med alle vaccinationer, før du får Enbrel. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får Enbrel. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vacciner.

Enbrel må normalt ikke bruges til behandling af polyartrit eller udvidet oligoartrit hos børn under 2 år, til behandling af børn med enthesitis-relateret artrit eller psoriasisartrit under 12 år, eller til behandling af psoriasis hos børn under 6 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Enbrel

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin). Det gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept. Du eller barnet

bør ikke bruge Enbrel sammen med lægemidler, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

Graviditet og amning

Enbrel bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt. Kontakt din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Hvis du har taget Enbrel under graviditeten, kan dit spædbarn have en øget risiko for at få en infektion. Desuden viste et studie, at barnet hyppigere havde medfødte misdannelser, når kvinden havde taget Enbrel under graviditeten, sammenlignet med kvinder, der ikke havde taget Enbrel eller andre tilsvarende lægemidler (TNF-antagonister) under graviditet. Det var ikke en bestemt type af medfødte misdannelser, der blev indberettet. Et andet studie fandt ingen øget risiko for fødselsdefekter, hvis moderen havde taget Enbrel under graviditeten. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om fordelene ved behandlingen opvejer den mulige risiko for dit barn.

Tal med din læge, hvis du gerne vil amme, mens du er i behandling med Enbrel. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner om din brug af Enbrel under graviditet og amning, før dit barn får en hvilken som helst vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Anvendelse af Enbrel forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

Enbrel indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. Dosisenhed, dvs. Det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Enbrel

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du føler, at virkningen af Enbrel er for stærk eller for svag, skal du kontakte din læge eller apotek.

Du har fået en recept på Enbrel i styrken 25 mg. Der findes en styrke på 50 mg Enbrel til doser på 50 mg.

Dosering til voksne patienter (18 år og derover)

Reumatoid artrit (leddegigt), psoriasisartrit (psoriasisgigt) og aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (rygsøjlegigt):

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen givet som en injektion under huden. Lægen kan dog beslutte en anden hyppighed for injicering af Enbrel.

Plaque psoriasis:

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen. Alternativt kan 50 mg indgives to gange om ugen i op til 12 uger efterfulgt af 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen.

Lægen vil afgøre, hvor længe du skal tage Enbrel, og om gentagende behandling er nødvendig, afhængig af hvordan du reagerer på behandlingen. Hvis der ikke er nogen effekt af Enbrel-behandlingen efter 12 uger, fortæller lægen dig måske, at behandlingen skal stoppes.

Brug til børn og unge

Den dosis og doseringshyppighed, der er passende til barnet eller den unge, vil variere afhængigt af barnets vægt og sygdom. Lægen vil beregne den rette dosis for barnet og ordinere en passende styrke af Enbrel (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

Til polyartrit eller udvidet oligoartrit hos patienter fra 2-års-alderen, og til enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt hos patienter fra 12 års alderen er den sædvanlige dosis 0,4 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 25 mg) to gange om ugen, eller 0,8 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 50 mg) en gang om ugen.

Til psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen er den sædvanlige dosis 0,8 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 50 mg) og bør gives en gang om ugen. Hvis Enbrel ikke har nogen virkning på barnets tilstand efter 12 uger, kan lægen fortælle dig, at behandlingen stoppes.

Lægen vil give dig nøjagtige anvisninger i klargøring og afmåling af den rette dosis.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Enbrel indgives som en injektion under huden (subkutan injektion).

Enbrel kan anvendes med eller uden mad og drikke.

Detaljeret vejledning om injektion af Enbrel findes i afsnit 7, "Brugervejledning". Bland ikke Enbrel opløsningen med andre lægemidler.

For at hjælpe dig med at huske hvilke ugedage Enbrel skal tages, kan det være en hjælp at skrive det i en kalender.

Hvis du har taget for meget Enbrel:

Hvis du har anvendt mere Enbrel, end du bør (enten ved at injicere for meget en enkelt gang eller ved at anvende det for ofte), bør du straks tale med lægen eller apoteket. Medbring altid lægemiddelpakningen også selv om den er tom.

Hvis du har glemt at injicere Enbrel:

Hvis du glemmer en injektion, skal du injicere, så snart du kommer i tanke om det, medmindre at den næste planlagte dosis er den følgende dag. I det tilfælde skal du springe den glemte dosis over. Fortsæt dernæst med at tage din indsprøjtning på de sædvanlige dage. Hvis du ikke husker det før den dag, du skal tage den næste dosis, må du ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme dag) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Enbrel:

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stopper.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner

Hvis en eller flere af følgende reaktioner optræder, må du ikke injicere mere Enbrel. Fortæl det straks til lægen eller tag på skadestuen på det nærmeste hospital.

- Besvær med at synke eller trække vejret.
- Opsvulmen af ansigt, hals, hænder eller fødder.
- Følelse af nervøsitet eller angst, bankende fornemmelser eller pludselig rødmen i huden og/eller en følelse af varme.
- Kraftigt udslæt, kløe eller nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør).

Alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. Hvilken som helst af ovennævnte symptomer kan dog tyde på en allergisk reaktion over for Enbrel, og du skal derfor søge øjeblikkelig lægehjælp.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du eller dit barn får en eller flere af følgende bivirkninger, kan du eller barnet have brug for omgående lægehjælp.

- Tegn på **alvorlig infektion**, som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, slaphed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på hud eller led.
- Tegn på **blodsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller blegthed.
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelseløshed eller snurren, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller ben.
- Tegn på **hjertheinsufficiens** eller **forværring af hjertheinsufficiens**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af anklerne, en følelse af oppustethed i nakken eller maven, stakåndethed eller hosten om natten, blåligfarvning af neglene eller rundt om læberne.
- **Tegn på kræft**. Kræft kan påvirke hele kroppen, herunder hud og blod, og mulige tegn på kræft afhænger af typen og lokalisering i kroppen. Disse symptomer kan være vægttab, feber, hævelser (med eller uden smerte), vedvarende hoste, knuder eller udvækster på huden.
- **Tegn på autoimmune reaktioner** (hvor der dannes antistoffer, der kan skade normalt væv), som f.eks. smerter, kløe, svaghed og unormal vejrtrækning, tankegang, følesans eller syn.
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, herunder vægtændringer, vedvarende udslæt, feber led- eller muskelsmerter, eller træthed.
- **Tegn på betændelse i blodkarrene**, herunder smerter, feber, rødme eller varme i huden eller kløe.

Dette er sjældne eller usædvanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstande (hvoraf nogle i sjældne tilfælde kan være dødelige). Hvis disse tegn forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital.

Nedenstående bivirkninger for Enbrel er inddelt i grupper efter faldende frekvens.

- **Meget almindelig** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer:
Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronkitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner). Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen), (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling); nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som har været brugt for nylig og hovedpine.
- **Almindelig**: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer:
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).
- **Ikke almindelig** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer:
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjertheinsufficiens (hjertersvigt), lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller), lavt antal blodplader, hudkræft (ikke melanom), lokal opsvulmen af huden (angioødem), nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis

(nyopstået eller forværret), inflammation (betændelsesagtig tilstand) i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver almindelig), mavekræmper eller mavesmerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer).

- **Sjælden** kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer:
Alvorlige allergiske reaktioner (herunder alvorlig lokal opsvulmen af huden og hiven efter vejret), lymfom (en form for blodkræft), leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv), melanom (en form for hudkræft), kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmarven), tuberkulose, nyopstået hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, lichenoid reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), leverbetændelse, der udløses af kroppens immunsystem (autoimmun hepatitis; hos patienter der samtidig får behandling med methotrexat er hyppigheden 'ikke almindelig'), lidelse i immunsystemet, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (sarkoidose), inflammation eller ardannelse i lungerne (hos patienter, som også behandles med methotrexat, er hyppigheden af inflammation eller ardannelse i lungerne 'ikke almindelig', beskadigelse af de bittesmå filtre inde i dine nyrer, hvilket fører til dårlig nyrefunktion (glomerulonefritis).
- **Meget sjælden** kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer:
Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodceller.
- **Bivirkninger**, hvor hyppigheden ikke er kendt:
En form for hudkræft (Merkelcellekarcinom). Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden. Overaktivering af de hvide blodlegemer i forbindelse med inflammation (makrofag-aktiverings-syndrom); genopblussen af hepatitis B (en type leverbetændelse), forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (viser sig ved svaghed og inflammation (en betændelseslignende reaktion) i musklerne og hududslæt).

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

Bivirkninger og deres frekvens hos børn og unge svarer til dem, der er beskrevet ovenfor.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på MYCLIC fyldt pen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Når pennen er taget ud af køleskabet, **skal du vente ca. 15-30 minutter på, at Enbrel-injektionsvæsken i pennen opnår stuetemperatur.** Må ikke opvarmes på nogen anden måde. Herefter anbefales umiddelbar brug.

Enbrel kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. Enbrel skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor Enbrel tages ud af køleskabet, og den dato, hvor Enbrel skal kasseres (højst 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet).

Kontroller injektionsvæsken i pennen ved at se gennem inspektionsvinduet. Injektionsvæsken skal være klar eller svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for Enbrel. Opløsningen må ikke bruges, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over opløsningens udseende, skal du kontakte dit apotek for assistance.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Enbrel indeholder:

Aktivt stof: etanercept. Hver MYCLIC fyldt pen indeholder 25 mg etanercept.

Øvrige indholdsstoffer: saccharose, natriumchlorid, L-Argininhydrochlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Enbrel leveres som en injektionsvæske til injektion i en fyldt pen (MYCLIC). MYCLIC pennen indeholder en klar, farveløs til svagt gul eller lysebrun opløsning til injektion. Hver pakke indeholder 4, 8 eller 24 penne og 4, 8 eller 24 alkoholservietter. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Enbrel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

7. Brugervejledning

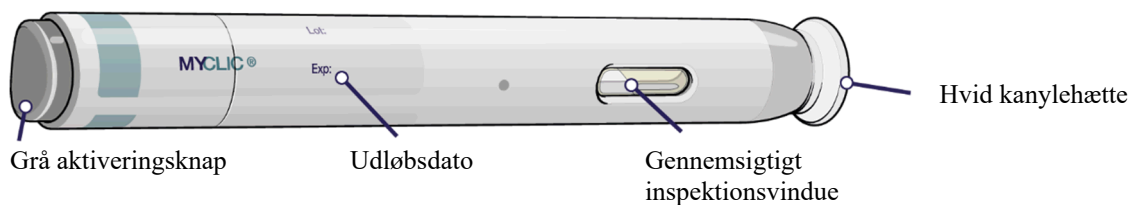
Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (etanercept) Kun til subkutan injektion

Indledning

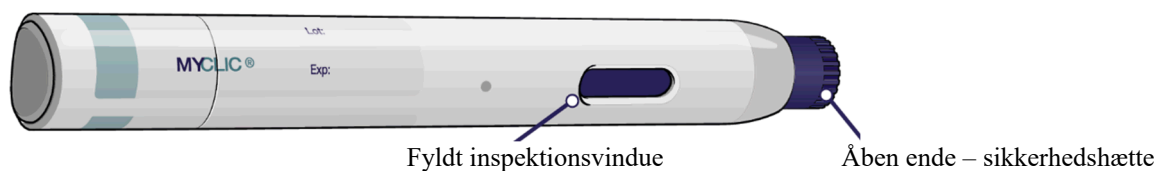
- Nedenstående vejledning forklarer, hvordan MYCLIC pennen bruges til injektion af Enbrel.
- Læs vejledningen grundigt, og følg den trin for trin.
- Din læge eller sygeplejerske vil instruere dig i, hvordan du skal injicere Enbrel. Forsøg ikke at injicere, før du er sikker på, at du er klar over, hvordan MYCLIC pennen bruges korrekt.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis du har nogen spørgsmål omkring injektionen.

MYCLIC fyldt pen

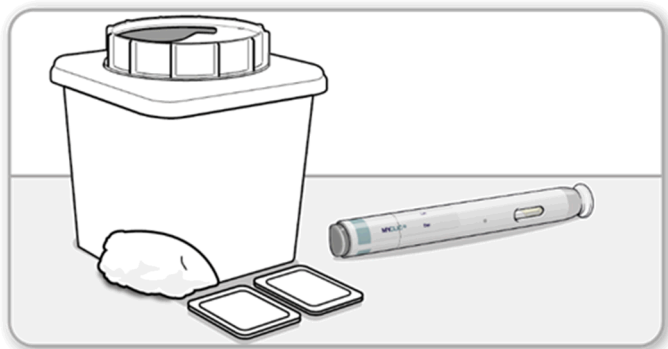
Før injektion



Efter injektion

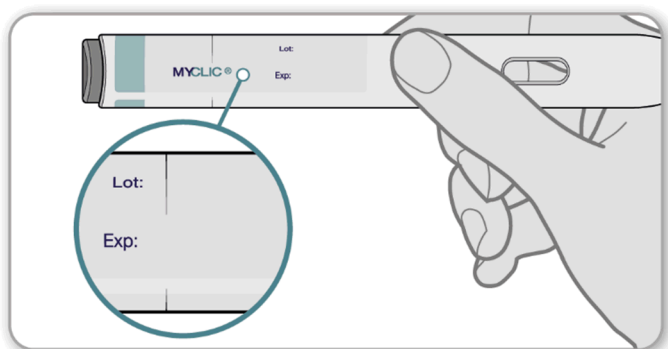


Trin 1 Forberedelse til injektion af Enbrel



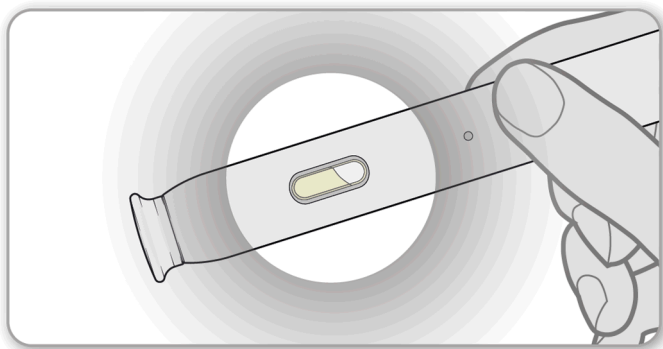
- **Saml** følgende artikler til hver injektion på en ren, godt belyst plan overflade:
 - Én MYCLIC fyldt pen.
 - Én alkoholserviet.
 - En egnet beholder til skarpe genstande (medfølger ikke).
 - Rene vattrondeller eller gazeservietter (medfølger ikke).
- Ryst **ikke** pennen.
- Fjern **ikke** den hvide hætte, før vejledningen beder dig om det.
- For at sikre en mere behagelig injektion kan du lade pennen ligge ved stuetemperatur i 15-30 minutter med den hvide hætte sat på.
- Brug **ikke** andre metoder til at varme pennen.

Trin 2 Kontroller etiketten for udløbsdato og dosis



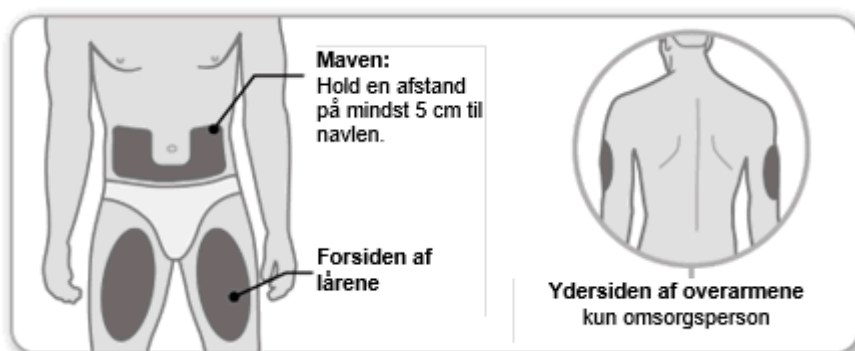
- **Kontroller** udløbsdatoen (måned/år) på etiketten på pennen.
- **Sørg for**, at den korrekte dosisstyrke er vist på etiketten på pennen.
- Hvis udløbsdatoen er overskredet, eller hvis pennen ikke indeholder din ordinerede dosis, må du **ikke** bruge pennen. Kontakt din læge eller sygeplejerske for hjælp.

Trin 3 Kontroller lægemidlet



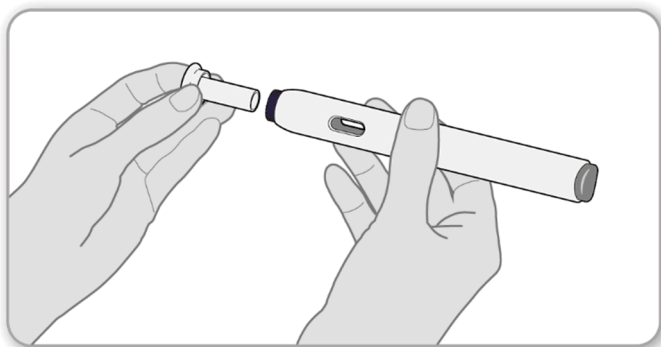
- **Kontroller** lægemidlet i pennen ved at se gennem inspektionsvinduet. Injektionsvæsken skal være klar eller svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for Enbrel.
- Lægemidlet må **ikke** bruges, hvis det er misfarvet eller uklart, eller hvis det indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over lægemidlets udseende, skal du kontakte din læge eller sygeplejerske for at få hjælp.
- **Bemærk:** Du kan muligvis se en luftboble i vinduet. Dette er normalt.

Trin 4 Vælg og rengør injektionsstedet



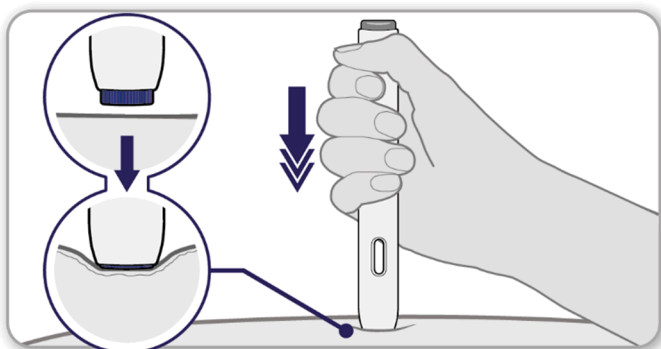
- **Vælg** et injektionssted midt på forsiden af overlårene eller på maven 5 cm fra navlen. Ydersiden af overarmene kan også anvendes af en omsorgsperson.
- **Hver** injektion skal indgives mindst 3 cm fra det sted, hvor du sidst injicerede. Du må **ikke** injicere i hud, der er øm, har blå mærker eller er hård. Undgå områder med ar eller strækmærker. Hvis du har psoriasis, må du **ikke** injicere direkte ind i hævet, fortykket, rød eller skællet hud.
- **Rengør** injektionsstedet med vand og sæbe, eller med en alkoholserviet, hvis det er nemmere.
- **Lad** stedet tørre. **Undlad** at røre ved eller vifte eller puste på det rengjorte injektionssted.

Trin 5 Fjern kanylehætten



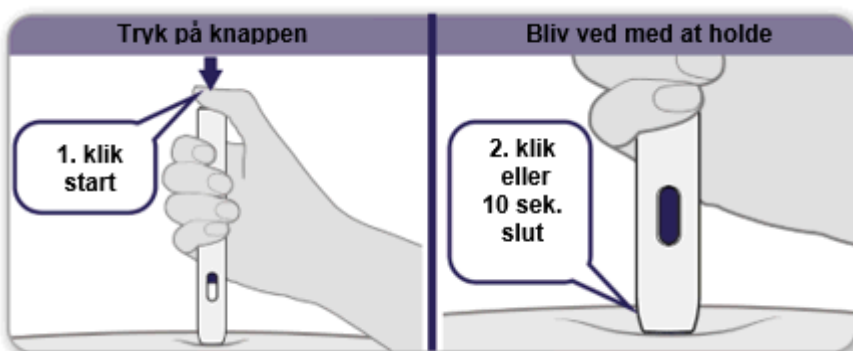
- **Fjern** den hvide kanylehætte ved at trække den lige af. **Undlad** at bøje hættten, når du fjerner den.
- Sæt **ikke** hættten på igen, når først den er fjernet.
- Efter at kanylehætten er taget af, kan du se en lilla sikkerhedshætte, der går en smule ud fra enden af pennen. Tryk **ikke** på enden af sikkerhedshætten med fingrene.
- Brug **ikke** pennen, hvis du taber den, efter at kanylehætten er taget af.
Bemærk: Der kan være en dråbe væske ved kanylespiden. Det er normalt.

Trin 6 Pres pennen fast mod huden



- **Pres** den åbne ende af pennen fast mod huden i en 90-graders vinkel, så den lilla sikkerhedshætte er presset helt ind i pennen.
Bemærk: Du kan kun trykke på den grå knap, når sikkerhedshætten er presset helt ind i pennen. Hvis du klemmer eller strækker huden før injektion, kan det gøre injektionsstedet fastere, så det bliver lettere at trykke på injektionsknappen.

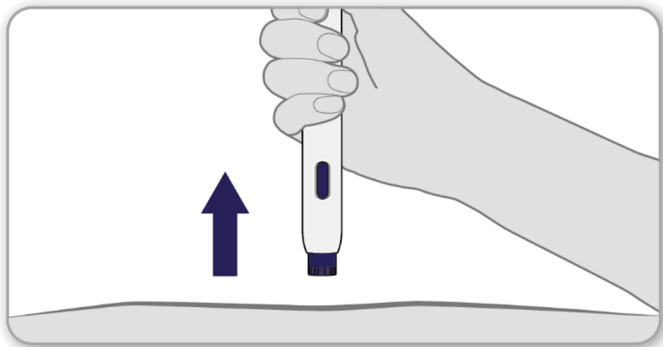
Trin 7 Start injektionen



- **Tryk** den grå knap hele vejen ned, indtil du hører et **klik**. Klikket betyder, at injektionen starter.

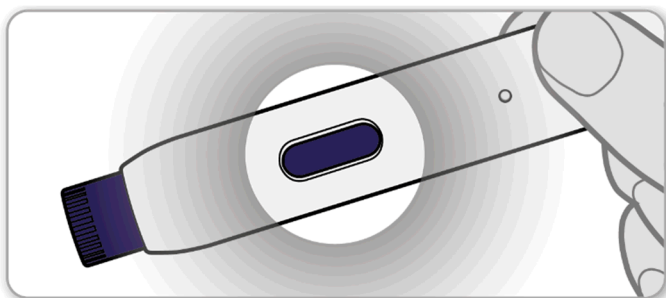
- **Fortsæt med at holde** pennen fast mod huden, indtil du hører **endnu et klik**, eller indtil der er gået 10 sekunder fra første klik (alt efter hvad der kommer først).
Bemærk: Hvis du ikke kan starte injektionen som beskrevet, skal du presse pennen fastere mod huden og derefter trykke på den grå knap igen.

Trin 8 Tag pennen væk fra huden



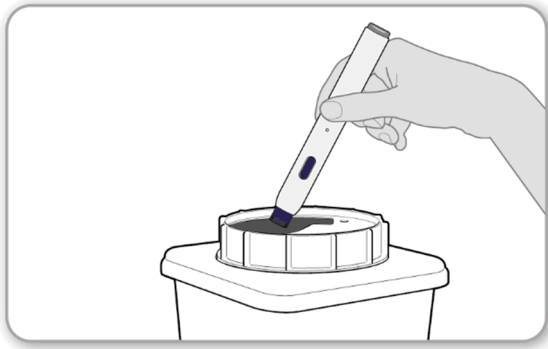
- **Fjern** pennen fra huden ved at løfte den lige op fra injektionsstedet.
- Den lille sikkerhedshætte dækker automatisk kanylen.

Trin 9 Kontroller inspektionsvinduet



- **Kontroller** pennens inspektionsvindue. Det skal være helt lille.
- Hvis vinduet ikke er lille, har du muligvis ikke fået en fuld dosis. Kontakt lægen eller sygeplejersken for at få hjælp. Prøv **ikke** at bruge pennen igen. Prøv **ikke** at bruge en anden pen.
- Hvis der kommer lidt blødning på injektionsstedet, kan du trykke et stykke vat eller gaze mod injektionsstedet i 10 sekunder. Gnub **ikke** på injektionsstedet.
Bemærk: Injektionsknappen forbliver muligvis trykket ind. Dette er normalt.

Trin 10 Bortskaf pennen



- **Bortskaf** den brugte pen som angivet af lægen eller sygeplejersken. Forsøg **ikke** at sætte hættten på pennen igen.
- Tryk **ikke** på enden af sikkerhedshættten. Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål.

—Slut på brugervejledning—

Indlægsseddel: Information til brugeren

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen etanercept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et 'Patientkort', som indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på, før og under behandlingen med Enbrel.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du eller barnet har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enbrel
3. Sådan skal du tage Enbrel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Enbrel er et lægemiddel fremstillet af to proteiner, som findes naturligt hos mennesker. Det blokerer aktiviteten af et andet protein i kroppen, som forårsager inflammation (betændelse). Enbrel virker ved at reducere inflammationen i forbindelse med visse sygdomme.

Hos voksne (18 år eller derover) kan Enbrel anvendes til moderat til svær reumatoid artrit (**leddegigt**), psoriasisartrit (**psoriasisgigt**), svær aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (**rygsøjlegigt**), og moderat eller svær **psoriasis**. Enbrel bruges sædvanligvis, når andre gængse behandlinger har været utilstrækkelige eller ikke er egnede til dig.

Enbrel anvendes oftest i kombination med methotrexat til behandling af reumatoid artrit. Det kan dog også anvendes alene, hvis behandling med methotrexat er u hensigtsmæssig for dig. Hvad enten Enbrel anvendes alene eller i kombination med methotrexat, kan hastigheden, hvormed leddene beskadiges på grund af reumatoid artrit nedsættes, og dermed forbedres din evne til at udføre daglige aktiviteter.

Hos patienter med psoriasisgigt med flere angrebne led kan Enbrel forbedre evnen til at udføre normale daglige aktiviteter. Hos patienter med flere symmetriske, smertefulde eller opsvulmede led (f.eks. hænder, håndled og fødder) kan Enbrel nedsætte hastigheden, hvormed leddenes struktur ødelægges på grund af sygdommen.

Enbrel ordineres også til behandling af følgende sygdomme hos børn og unge:

- til følgende typer af juvenil idiopatisk artrit (børnegigt), hvor behandling med methotrexat har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes:

- Polyartrit (ledbetændelse i 5 eller flere led) (reumafaktor-positiv eller -negativ) og udvidet oligoartrit (ledbetændelse i 2-4 led de første 6 måneder af sygdommen, men med senere øgning til 5 eller flere led) hos patienter fra 2 år.
- Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år.
- enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, hvor virkningen af lysbehandling eller systemisk behandling har været utilstrækkelig, eller du ikke har kunnet tåle det.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enbrel

Tag ikke Enbrel

- hvis du eller dit barn er allergisk over for etanercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i Enbrel (angivet i afsnit 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som for eksempel trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Enbrel og du skal straks kontakte lægen.
- hvis du eller barnet har eller er i risiko for at udvikle en alvorlig blodinfektion kaldet sepsis (blodforgiftning). Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- hvis du eller barnet lider af nogen form for infektion. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Enbrel.

- **Allergiske reaktioner:** Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som f.eks. trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Enbrel, og du skal straks kontakte lægen.
- **Infektioner/operation:** Hvis du eller barnet udvikler en ny infektion eller skal gennemgå en større operation i den nærmeste fremtid, vil lægen muligvis ønske at overvåge behandlingen med Enbrel.
- **Infektioner/sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af tilbagevendende infektioner, sukkersyge eller andre tilstande, hvor risikoen for infektion kan være øget.
- **Infektioner/overvågning:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet for nylig har rejst uden for Europa. Hvis du eller barnet udvikler symptomer på en infektion, f.eks. feber, forkølelse eller hoste, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen kan beslutte at fortsætte med at kontrollere, om du eller barnet har infektioner, efter at du eller barnet er holdt op med at bruge Enbrel.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med Enbrel. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med Enbrel påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af din eller barnets helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af disse prøver skal noteres i 'Patientkort'. Det er meget vigtigt, at du fortæller lægen, om du eller barnet nogensinde har haft tuberkulose, eller været i nær kontakt med nogen, som har haft tuberkulose. Hvis du skulle få symptomer på tuberkulose (som f.eks. vedvarende hoste, væggtab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.
- **Hepatitis B:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller nogensinde har haft hepatitis B (en type leverbetændelse). Lægen bør teste for tilstedeværelse af hepatitis B-infektion, før du eller barnet påbegynder behandling med Enbrel. Behandling med Enbrel kan medføre genoplussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal duophøre med at bruge Enbrel.

- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med Enbrel, i tilfælde af at infektionen forværres.
- **Blodsygdomme:** Søg omgående læge, hvis du eller barnet har nogen tegn eller symptomer som f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning eller bleghed. Sådanne symptomer kan pege på tilstedeværelsen af en livstruende blodsygdom, som kan kræve, at behandling med Enbrel ophører.
- **Sygdomme i nervesystemet eller øjnene:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af dissemineret sklerose, betændelse i øjets nerver (optisk neuritis) eller betændelse i rygmarven (transversel myelitis). Lægen vil afgøre, om behandling med Enbrel er hensigtsmæssig.
- **Hjerteinsufficiens (hjertesvigt):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af hjerteinsufficiens, da Enbrel i så fald skal bruges med forsigtighed.
- **Kræft:** Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft kræft i lymfesystemet (lymfom) eller andre former for kræft.
 Patienter med alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have større risiko end gennemsnittet for at udvikle kræft i lymfesystemet.
 Børn og voksne, som får Enbrel, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft.
 Nogle børne- og teenage-patienter, som har fået Enbrel eller andre lægemidler, der virker på samme måde som Enbrel, har udviklet kræft, inkl. sjældne former for kræft, som nogle gange har medført død.
 Nogle patienter i behandling med Enbrel har udviklet hudkræft. Fortæl det til lægen, hvis din eller barnets hud på nogen måde ændrer udseende, eller der kommer udvækster.
- **Skoldkopper:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet bliver udsat for skoldkopper under behandlingen med Enbrel. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Latex:** Kanylehætten på MYCLIC pennen er lavet af latex (tørt naturgummi). Kontakt lægen før brug af Enbrel, hvis kanylehætten skal håndteres af, eller Enbrel indgives til en person med kendt eller mulig overfølsomhed (allergi) over for latex.
- **Alkoholmisbrug:** Enbrel må ikke bruges til behandling af leverbetændelse (hepatitis) i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** Enbrel anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose, som er en sjælden betændelsesygdom. Hvis du eller dit barn lider af Wegeners granulomatose, skal du tale med din læge.
- **Lægemidler mod sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har sukkersyge eller modtager behandling mod sukkersyge. Lægen kan beslutte, at du eller barnet skal have en mindre dosis af lægemidlet mod sukkersyge, mens du eller barnet får Enbrel.

Børn og unge

- **Vaccinationer:** Hvis det er muligt, skal børn være ajour med alle vaccinationer, før du får Enbrel. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får Enbrel. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vacciner.

•
 Enbrel må normalt ikke bruges til behandling af polyartrit eller udvidet oligoartrit hos børn under 2 år, til behandling af børn med enthesitis-relateret artrit eller psoriasisartrit under 12 år, eller til behandling af psoriasis hos børn under 6 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Enbrel

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin). Det gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept. Du eller barnet bør ikke bruge Enbrel sammen med lægemidler, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

Graviditet og amning

Enbrel bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt. Kontakt din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Hvis du har taget Enbrel under graviditeten, kan dit spædbarn have en øget risiko for at få en infektion. Desuden viste et studie, at barnet hyppigere havde medfødte misdannelser, når kvinden havde taget Enbrel under graviditeten, sammenlignet med kvinder, der ikke havde taget Enbrel eller andre tilsvarende lægemidler (TNF-antagonister) under graviditet. Det var ikke en bestemt type af medfødte misdannelser, der blev indberettet. Et andet studie fandt ingen øget risiko for fødselsdefekter, hvis moderen havde taget Enbrel under graviditeten. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om fordelene ved behandlingen opvejer den mulige risiko for dit barn.

Tal med din læge, hvis du gerne vil amme, mens du er i behandling med Enbrel. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner om din brug af Enbrel under graviditet og amning, før dit barn får en hvilken som helst vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Anvendelse af Enbrel forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

Enbrel indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Enbrel

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekpersonalet.

Hvis du føler, at virkningen af Enbrel er for stærk eller for svag, skal du kontakte din læge eller apotek.

Du har fået en recept på Enbrel i styrken 50 mg. Der findes en styrke på 25 mg Enbrel til doser på 25 mg.

Dosering til voksne patienter (18 år og derover)

Reumatoid artrit (leddegigt), psoriasisartrit (psoriasisgigt) og aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (rygsøjlegigt):

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen givet som en injektion under huden. Lægen kan dog beslutte en anden hyppighed for injicering af Enbrel.

Plaque psoriasis:

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen. Alternativt kan 50 mg indgives to gange om ugen i op til 12 uger efterfulgt af 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen.

Lægen vil afgøre, hvor længe du skal tage Enbrel, og om gentagende behandling er nødvendig, afhængig af hvordan du reagerer på behandlingen. Hvis der ikke er nogen effekt af Enbrel-behandlingen efter 12 uger, fortæller lægen dig måske, at behandlingen skal stoppes.

Brug til børn og unge

Den dosis og doseringshyppighed, der er passende til barnet eller den unge, vil variere afhængigt af barnets vægt og sygdom. Lægen vil beregne den rette dosis for barnet og ordinere en passende styrke af Enbrel (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

Til polyartrit eller udvidet oligoartrit hos patienter fra 2-års-alderen, og til enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt hos patienter fra 12 års alderen er den sædvanlige dosis 0,4 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 25 mg) to gange om ugen, eller 0,8 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 50 mg) en gang om ugen.

Til psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen er den sædvanlige dosis 0,8 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 50 mg) og bør gives en gang om ugen. Hvis Enbrel ikke har nogen virkning på barnets tilstand efter 12 uger, kan lægen fortælle dig, at behandlingen stoppes.

Lægen vil give dig nøjagtige anvisninger i klargøring og afmåling af den rette dosis.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Enbrel indgives som en injektion under huden (subkutan injektion).

Enbrel kan anvendes med eller uden mad og drikke.

Detaljeret vejledning om injektion af Enbrel findes i afsnit 7 ”Brugervejledning”. Bland ikke Enbrel opløsningen med andre lægemidler.

For at hjælpe dig med at huske hvilke ugedage Enbrel skal tages, kan det være en hjælp at skrive det i en kalender.

Hvis du har taget for meget Enbrel:

Hvis du har anvendt mere Enbrel, end du bør (enten ved at injicere for meget en enkelt gang eller ved at anvende det for ofte), bør du straks tale med lægen eller apoteket. Medbring altid lægemiddelpakningen også selv om den er tom.

Hvis du har glemt at injicere Enbrel:

Hvis du glemmer en injektion, skal du injicere, så snart du kommer i tanke om det, medmindre at den næste planlagte dosis er den følgende dag. I det tilfælde skal du springe den glemte dosis over. Fortsæt dernæst med at tage din indsprøjtning på de sædvanlige dage. Hvis du ikke husker det før den dag, du skal tage den næste dosis, må du ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme dag) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Enbrel:

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stopper.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner

Hvis en eller flere af følgende reaktioner optræder, må du ikke injicere mere Enbrel. Fortæl det straks til lægen eller tag på skadestuen på det nærmeste hospital.

- Besvær med at synke eller trække vejret.
- Opsvulmen af ansigt, hals, hænder eller fødder.
- Følelse af nervøsitet eller angst, bankende fornemmelser eller pludselig rødmen i huden og/eller en følelse af varme.
- Kraftigt udslæt, kløe eller nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør).

Alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. Hvilken som helst af ovennævnte symptomer kan dog tyde på en allergisk reaktion over for Enbrel, og du skal derfor søge øjeblikkelig lægehjælp.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du eller dit barn får en eller flere af følgende bivirkninger, kan du eller barnet have brug for omgående lægehjælp.

- Tegn på **alvorlig infektion**, som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, slaphed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på hud eller led.
- Tegn på **blodsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller bleghed.
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelsesløshed eller snurren, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller ben.
- Tegn på **hjertheinsufficiens** eller **forværring af hjertheinsufficiens**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af anklerne, en følelse af oppustethed i nakken eller maven, stakåndethed eller hosten om natten, blåligfarvning af neglene eller rundt om læberne.
- **Tegn på kræft**. Kræft kan påvirke hele kroppen, herunder hud og blod, og mulige tegn på kræft afhænger af typen og lokalisering i kroppen. Disse symptomer kan være vægttab, feber, hævelser (med eller uden smerte), vedvarende hoste, knuder eller udvækster på huden.
- **Tegn på autoimmune reaktioner** (hvor der dannes antistoffer, der kan skade normalt væv), som f.eks. smerter, kløe, svaghed og unormal vejrtrækning, tankegang, følesans eller syn.
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, herunder vægtændringer, vedvarende udslæt, feber led- eller muskelsmerter, eller træthed.
- **Tegn på betændelse i blodkarrene**, herunder smerter, feber, rødme eller varme i huden eller kløe.

Dette er sjældne eller usædvanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstande (hvoraf nogle i sjældne tilfælde kan være dødelige). Hvis disse tegn forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital.

Nedenstående bivirkninger for Enbrel er inddelt i grupper efter faldende frekvens.

- **Meget almindelig** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer:
Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronkitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner). Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen), (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling; nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som har været brugt for nylig) og hovedpine.
- **Almindelig**: forekomme hos mellem 1 og 10 ud af 100 personer:
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).
- **Ikke almindelig** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer:
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjertheinsufficiens (hjertesvigt), lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller), lavt antal blodplader, hudkræft (ikke melanom), lokal opsvulmen af huden (angioødem), nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis

(nyopstået eller forværret), inflammation (betændelsesagtig tilstand) i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver almindelig), mavekramper eller mavesmerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer).

- **Sjældnen** kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer:
Alvorlige allergiske reaktioner (herunder alvorlig lokal opsvulmen af huden og hiven efter vejret), lymfom (en form for blodkræft), melanom (en form for hudkræft), leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv), kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmarven), tuberkulose, hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, lichenoide reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), leverbetændelse, der udløses af kroppens immunsystem (autoimmun hepatitis; hos patienter der samtidig får behandling med methotrexat er hyppigheden 'ikke almindelig'), lidelse i immunsystemet, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (sarkoidose) inflammation eller ardannelse i lungerne (hos patienter, som også behandles med methotrexat er hyppigheden af inflammation eller ardannelse i lungerne 'ikke almindelig'), beskadigelse af de bittesmå filtre inde i dine nyrer, hvilket fører til dårlig nyrefunktion (glomerulonefritis).
- **Meget sjældnen** kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer:
Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodceller.
- **Bivirkninger**, hvor hyppigheden ikke er kendt:
En form for hudkræft (Merkelcellekarcinom). Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden. Overaktivering af de hvide blodlegemer i forbindelse med inflammation (makrofag-aktiverings-syndrom); genopblussen af hepatitis B (en type leverbetændelse), forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (viser sig ved svaghed og inflammation (en betændelseslignende reaktion) i musklerne og hududslæt).

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

Bivirkninger og deres frekvens hos børn og unge svarer til dem, der er beskrevet ovenfor.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på MYCLIC fyldt pen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Når pennen er taget ud af køleskabet, **skal du vente ca. 15-30 minutter på, at Enbrel-injektionsvæsken i pennen opnår stuetemperatur.** Må ikke opvarmes på nogen anden måde. Herefter anbefales umiddelbar brug.

Enbrel kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. Enbrel skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor Enbrel tages ud af køleskabet, og den dato, hvor Enbrel skal kasseres (højst 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet).

Kontroller injektionsvæsken i pennen ved at se gennem inspektionsvinduet. Injektionsvæsken skal være klar eller svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for Enbrel. Opløsningen må ikke bruges, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over opløsningens udseende, skal du kontakte dit apotek for assistance.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Enbrel indeholder:

Aktivt stof: etanercept. Hver MYCLIC fyldt pen indeholder 50 mg etanercept.

Øvrige indholdsstoffer: saccharose, natriumchlorid, L-Argininhydrochlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Enbrel leveres som en injektionsvæske til injektion i en fyldt pen (MYCLIC). MYCLIC pennen indeholder en klar, farveløs til svagt gul eller lysebrun opløsning til injektion. Hver pakke indeholder 2, 4 eller 12 penne og 2, 4 eller 12 alkoholservietter. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgium

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Enbrel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

7. Brugervejledning

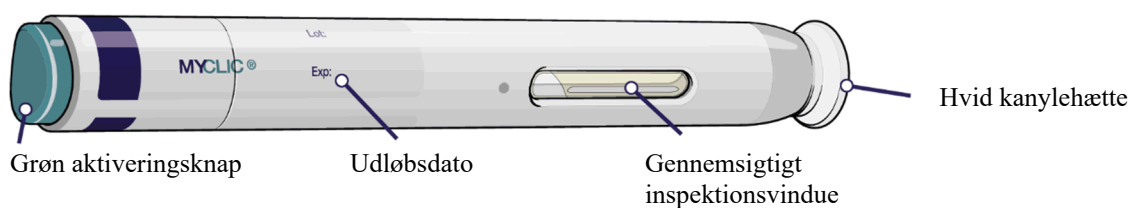
Enbrel 50 mg injektionsvæske i fyldt pen (etanercept) Kun til subkutan injektion

Indledning

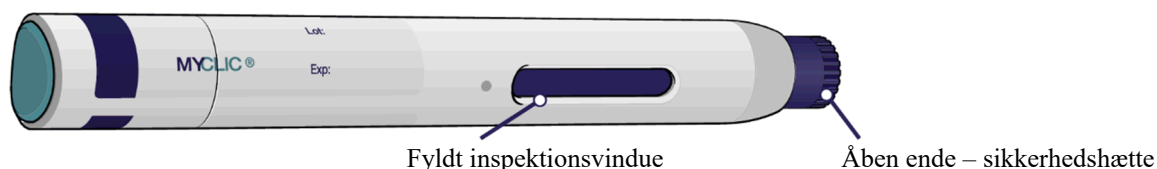
- Nedenstående vejledning forklarer, hvordan MYCLIC pennen bruges til injektion af Enbrel.
- Læs vejledningen grundigt, og følg den trin for trin.
- Din læge eller sygeplejerske vil instruere dig i, hvordan du skal injicere Enbrel. Forsøg ikke at injicere, før du er sikker på, at du er klar over, hvordan MYCLIC pennen bruges korrekt.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis du har nogen spørgsmål omkring injektionen.

MYCLIC fyldt pen

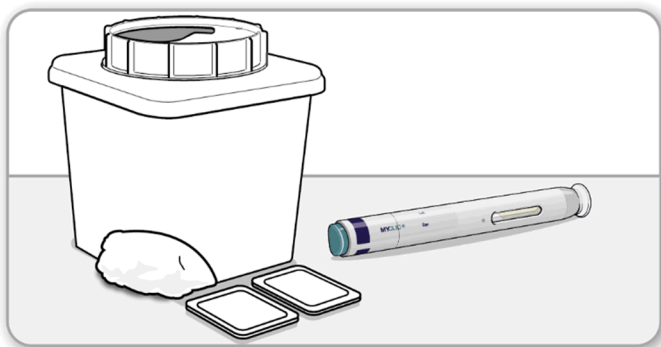
Før injektion



Efter injektion

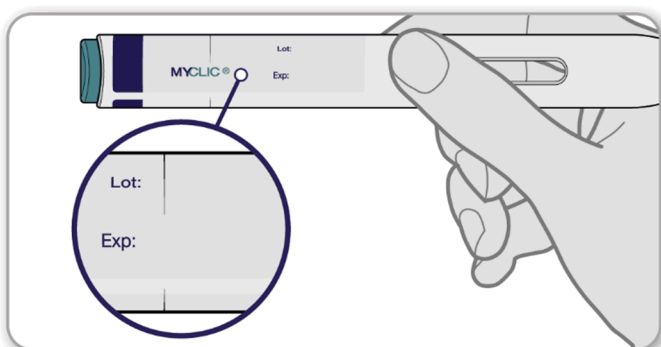


Trin 1 Forberedelse til injektion af Enbrel



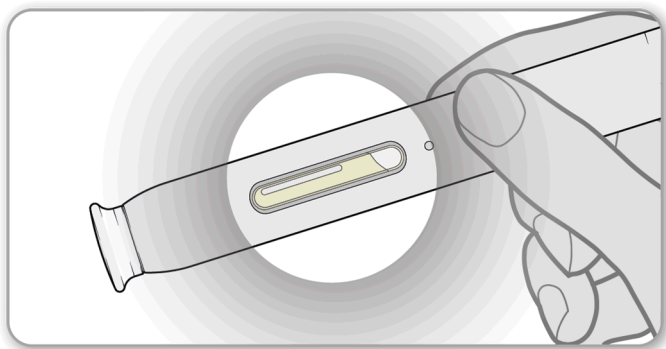
- **Saml** følgende artikler til hver injektion på en ren, godt belyst plan overflade:
 - Én MYCLIC fyldt pen.
 - Én alkoholserviet.
 - En egnet beholder til skarpe genstande (medfølger ikke).
 - Rene vattrondeller eller gazeservietter (medfølger ikke).
- Ryst **ikke** pennen.
- Fjern **ikke** den hvide hætte, før vejledningen beder dig om det.
- For at sikre en mere behagelig injektion kan du lade pennen ligge ved stuetemperatur i 15-30 minutter med den hvide hætte sat på.
- Brug **ikke** andre metoder til at varme pennen.

Trin 2 Kontroller etiketten for udløbsdato og dosis



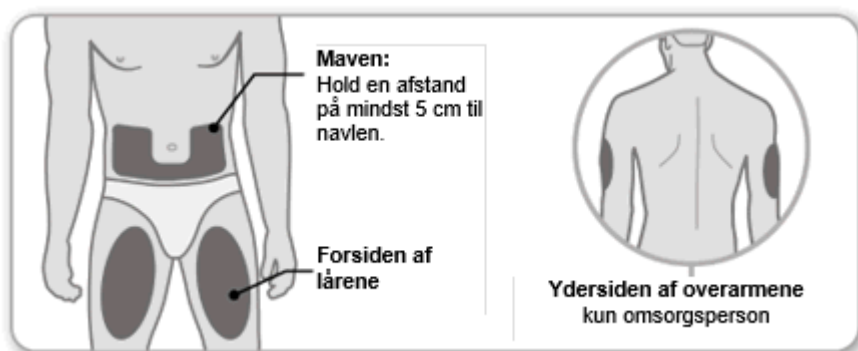
- **Kontroller** udløbsdatoen (måned/år) på etiketten på pennen.
- **Sørg for**, at den korrekte dosisstyrke er vist på etiketten på pennen.
- Hvis udløbsdatoen er overskredet, eller hvis pennen ikke indeholder din ordinerede dosis, må du **ikke** bruge pennen. Kontakt din læge eller sygeplejerske for hjælp.

Trin 3 Kontroller lægemidlet



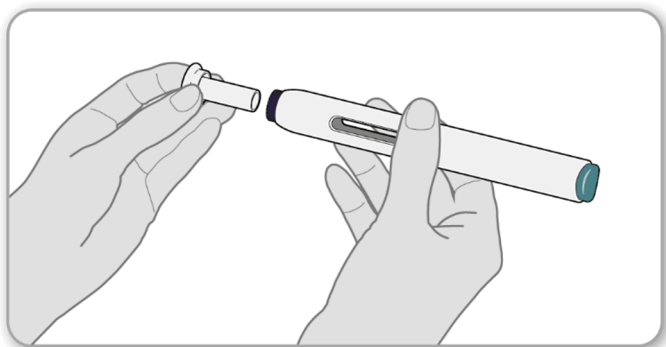
- **Kontroller** lægemidlet i pennen ved at se gennem inspektionsvinduet. Injektionsvæsken skal være klar eller svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for Enbrel.
- Lægemidlet må **ikke** bruges, hvis det er misfarvet eller uklart, eller hvis det indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over lægemidlets udseende, skal du kontakte din læge eller sygeplejerske for at få hjælp.
- **Bemærk:** Du kan muligvis se en luftboble i vinduet. Dette er normalt.

Trin 4 Vælg og rengør injektionsstedet



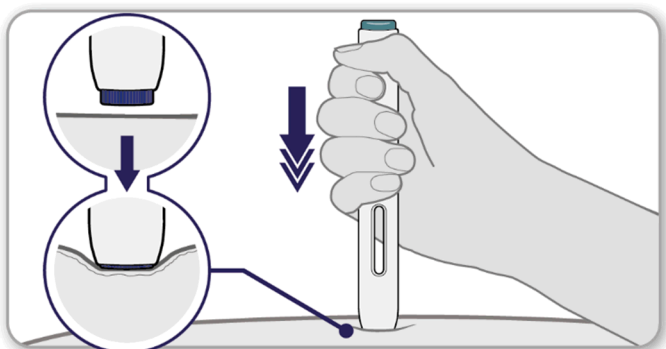
- **Vælg** et injektionssted midt på forsiden af overlårene eller på maven 5 cm fra navlen. Ydersiden af overarmene kan også anvendes af en omsorgsperson.
- **Hver** injektion skal indgives mindst 3 cm fra det sted, hvor du sidst injicerede. Du må **ikke** injicere i hud, der er øm, har blå mærker eller er hård. Undgå områder med ar eller strækmærker. Hvis du har psoriasis, må du **ikke** injicere direkte ind i hævet, fortykket, rød eller skallet hud.
- **Rengør** injektionsstedet med vand og sæbe, eller med en alkoholserviet, hvis det er nemmere.
- **Lad** stedet tørre. **Undlad** at røre ved eller vifte eller puste på det rengjorte injektionssted.

Trin 5 Fjern kanylehætten



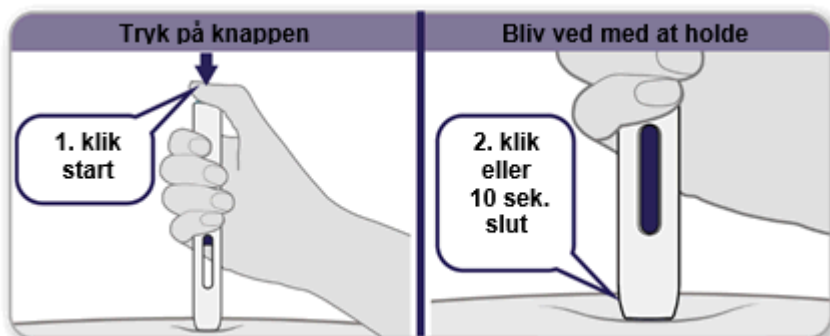
- **Fjern** den hvide kanylehætte ved at trække den lige af. **Undlad** at bøje hættten, når du fjerner den.
- Sæt **ikke** hættten på igen, når først den er fjernet.
- Efter at kanylehætten er taget af, kan man se en lilla sikkerhedshætte, der går en smule ud fra enden af pennen. Tryk **ikke** på enden af sikkerhedshætten med fingrene.
- Brug **ikke** pennen, hvis du taber den, efter at kanylehætten er taget af.
Bemærk: Der kan være en dråbe væske ved kanylespiden. Det er normalt.

Trin 6 Pres pennen fast mod huden



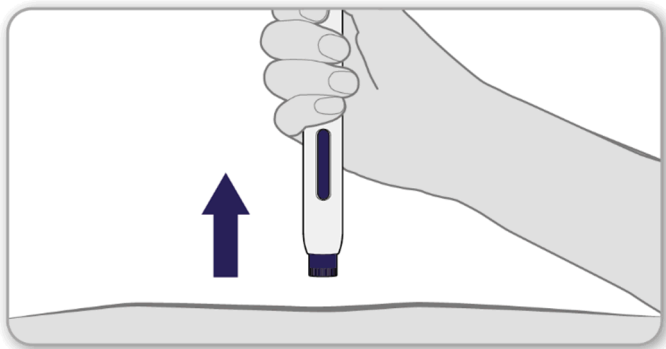
- **Pres** den åbne ende af pennen fast mod huden i en 90-graders vinkel, så den lilla sikkerhedshætte er presset helt ind i pennen.
Bemærk: Du kan kun trykke på den grønne knap, når sikkerhedshætten er presset helt ind i pennen.
Hvis du klemmer eller strækker huden før injektion, kan det gøre injektionsstedet fastere, så det bliver lettere at trykke på injektionsknappen.

Trin 7 Start injektionen



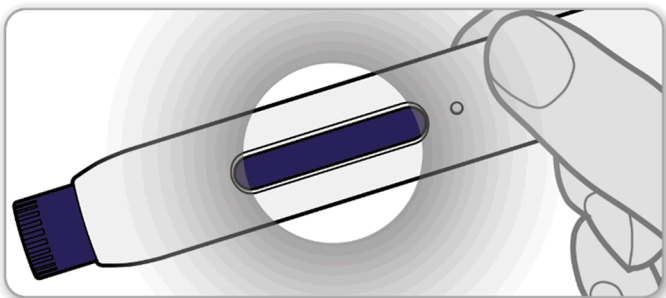
- **Tryk** den grønne knap hele vejen ned, indtil du hører et **klik**. Klikket betyder, at injektionen starter.
- **Fortsæt med at holde** pennen fast mod huden, indtil du hører **endnu et klik**, eller indtil der er gået 10 sekunder fra første klik (alt efter hvad der kommer først).
Bemærk: Hvis du ikke kan starte injektionen som beskrevet, skal du presse pennen fastere mod huden og derefter trykke på den grønne knap igen.

Trin 8 Tag pennen væk fra huden



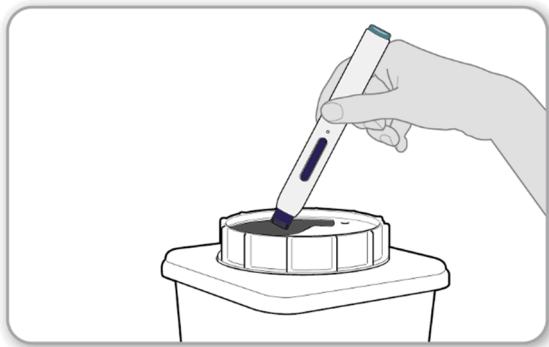
- **Fjern** pennen fra huden ved at løfte den lige op fra injektionsstedet.
- Den lille sikkerhedshætte dækker automatisk kanylen.

Trin 9 Kontroller inspektionsvinduet



- **Kontroller** pennens inspektionsvindue. Det skal være helt lilla.
- Hvis vinduet ikke er lilla, har du muligvis ikke fået en fuld dosis. Kontakt lægen eller sygeplejersken for at få hjælp. Prøv **ikke** at bruge pennen igen. Prøv **ikke** at bruge en anden pen.
- Hvis der kommer lidt blødning på injektionsstedet, kan du trykke et stykke vat eller gaze mod injektionsstedet i 10 sekunder. Gnub **ikke** på injektionsstedet.
Bemærk: Injektionsknappen forbliver muligvis trykket ind. Dette er normalt.

Trin 10 Bortskaf pennen



- **Bortskaf** den brugte pen som angivet af lægen eller sygeplejersken. Forsøg **ikke** at sætte hættten på pennen igen.
- Tryk **ikke** på enden af sikkerhedshættten. Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål.

—Slut på brugervejledning—

Indlægsseddel: Information til brugeren

Enbrel 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, til pædiatrisk brug etanercept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et 'Patientkort', som indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på, før og under behandlingen med Enbrel.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til et barn, som du har ansvar for. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som barnet, du har ansvar for, har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enbrel
3. Sådan skal du tage Enbrel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Enbrel er et lægemiddel fremstillet af to proteiner, som findes naturligt hos mennesker. Det blokerer aktiviteten af et andet protein i kroppen, som forårsager inflammation (betændelse). Enbrel virker ved at reducere inflammationen i forbindelse med den sygdom, som barnet, du har ansvar for, har.

Enbrel ordineres til behandling af følgende sygdomme hos børn og unge:

- til følgende typer af juvenil idiopatisk artrit (børnegigt), hvor behandling med methotrexat har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes:
 - Polyartrit (ledbetændelse i 5 eller flere led) (reumafaktor-positiv eller -negativ) og udvidet oligoartrit (ledbetændelse i 2-4 led de første 6 måneder af sygdommen, men med senere øgning til 5 eller flere led) hos patienter fra 2 år.
 - Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år.
- enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, hvor responset på lysbehandling eller systemisk behandling har været utilstrækkeligt, eller du ikke har kunnet anvende dem.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enbrel

Tag ikke Enbrel

- hvis dit barn er allergisk over for etanercept eller nogle af de andre indholdsstoffer i Enbrel (angivet i afsnit 6). Hvis barnet får allergiske reaktioner som for eksempel trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Enbrel og du skal straks kontakte lægen.
- hvis barnet har eller er i risiko for at udvikle en alvorlig blodinfektion kaldet sepsis (blodforgiftning). Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- hvis barnet lider af nogen form for infektion. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Enbrel.

- **Allergiske reaktioner:** Hvis barnet får allergiske reaktioner som f.eks. trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Enbrel, og du skal straks kontakte lægen.
- **Latex:** Kanylehætten på sprøjten er lavet af latex (tørt naturgummi). Kontakt lægen, før du bruger Enbrel, hvis sprøjten skal håndteres af, eller Enbrel skal gives til, en person med kendt eller formodet overfølsomhed (allergi) over for latex.
- **Infektioner/operation:** Hvis barnet udvikler en ny infektion eller skal gennemgå en større operation i den nærmeste fremtid, vil lægen muligvis ønske at overvåge barnets behandling med Enbrel.
- **Infektioner/sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis barnet lider af tilbagevendende infektioner, sukkersyge eller andre tilstande, hvor risikoen for infektion kan være øget.
- **Infektioner/overvågning:** Fortæl det til lægen, hvis barnet for nylig har rejst uden for Europa. Hvis barnet udvikler symptomer på en infektion, f.eks. feber, forkølelse eller hoste, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen kan beslutte at fortsætte med at kontrollere, om barnet har infektioner, efter at barnet er holdt op med at bruge Enbrel.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med Enbrel. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med Enbrel påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af barnets helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af disse prøver skal noteres i et 'Patientkort'. Det er meget vigtigt, at du fortæller lægen, om barnet nogensinde har haft tuberkulose, eller været i nær kontakt med nogen, som har haft tuberkulose. Hvis barnet får symptomer på tuberkulose (som f.eks. vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du straks kontakte lægen.
- **Hepatitis B:** Fortæl det til lægen, hvis barnet har, eller nogensinde har haft hepatitis B (en type leverbetændelse). Lægen bør teste for tilstedeværelse af hepatitis B-infektion, før barnet påbegynder behandling med Enbrel. Behandling med Enbrel kan medføre genopblussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge Enbrel.
- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med Enbrel, i tilfælde af at infektionen forværres.
- **Blodsygdomme:** Søg omgående læge, hvis barnet har nogen tegn eller symptomer som f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning eller bleghed. Sådanne symptomer kan pege på tilstedeværelsen af en potentiel livstruende blodsygdom, som kan kræve, at behandling med Enbrel ophører.
- **Sygdomme i nervesystemet og øjnene:** Fortæl det til lægen, hvis barnet lider af dissemineret sklerose, betændelse i øjets nerver (optisk neuritis) eller betændelse i rygmarven (transversel myelitis). Lægen vil afgøre om behandling med Enbrel er hensigtsmæssig.
- **Hjerteinsufficiens (hjertesvigt):** Fortæl det til lægen, hvis barnet lider af hjerteinsufficiens, da Enbrel i så fald skal bruges med forsigtighed.

- **Kræft:** Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft kræft i lymfesystemet (lymfom) eller andre former for kræft.
Patienter med alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have større risiko end gennemsnittet for at udvikle lymfom.
Børn og voksne, som får Enbrel, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft.
Nogle børne- og teenage-patienter, som har fået Enbrel eller andre lægemidler, der virker på samme måde som Enbrel, har udviklet kræft, inkl. sjældne former for kræft, som nogle gange har medført død.
Nogle patienter i behandling med Enbrel har udviklet hudkræft. Fortæl det til lægen, hvis din eller barnets hud på nogen måde ændrer udseende, eller der kommer udvækster.
- **Skoldkopper:** Fortæl det til lægen, hvis barnet bliver udsat for skoldkopper under behandlingen med Enbrel. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Alkoholmisbrug:** Enbrel må ikke bruges til behandling af hepatitis i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis barnet har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** Enbrel anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose, en sjælden betændelsessygdom. Hvis barnet lider af Wegeners granulomatose, skal du tale med din læge.
- **Lægemidler mod sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis barnet har sukkersyge eller modtager behandling mod sukkersyge. Lægen kan beslutte, at barnet skal have en mindre dosis af lægemidlet mod sukkersyge, mens barnet får Enbrel

Børn og unge

- **Vaccinationer:** Hvis det er muligt, skal børn være ajour med alle vaccinationer, før du får Enbrel. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får Enbrel. Spørg din læge, inden du eller barnet får nogen vacciner.

Enbrel må normalt ikke bruges til behandling af polyartrit eller udvidet oligoartrit hos børn under 2 år, til behandling af børn med enthesitis-relateret artrit eller psoriasisartrit under 12 år, eller til behandling af psoriasis hos børn under 6 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Enbrel

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin). Det gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept. Barnet bør ikke bruge Enbrel sammen med lægemidler, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

Graviditet og amning

Enbrel bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt. Kontakt din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Hvis du har taget Enbrel under graviditeten, kan dit spædbarn have en øget risiko for at få en infektion. Desuden viste et studie, at barnet hyppigere havde medfødte misdannelser, når kvinden havde taget Enbrel under graviditeten, sammenlignet med kvinder, der ikke havde taget Enbrel eller andre tilsvarende lægemidler (TNF-antagonister) under graviditet. Det var ikke en bestemt type af medfødte misdannelser, der blev indberettet. Et andet studie fandt ingen øget risiko for fødselsdefekter, hvis moderen havde taget Enbrel under graviditeten. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om fordelene ved behandlingen opvejer den mulige risiko for dit barn.

Tal med din læge, hvis du gerne vil amme, mens du er i behandling med Enbrel. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner om din brug af Enbrel under graviditet og amning, før dit barn får en hvilken som helst vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Anvendelse af Enbrel forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Enbrel

Brug til børn og unge

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekpersonalet.

Hvis du føler, at virkningen af Enbrel er for stærk eller for svag, skal du kontakte din læge eller apotek.

Den dosis og doseringshyppighed, der er passende til barnet eller den unge, vil variere afhængigt af barnets vægt og sygdom. Lægen vil sørge for, at du får detaljeret vejledning om tilberedelse og måling af den dosis, der passer til barnet.

Hætteglasset med 10 mg er beregnet til børn, der har fået ordineret en dosis på 10 mg eller mindre. Hvert hætteglas bør kun anvendes til én dosis til én patient, og alt overskydende lægemiddel skal kasseres.

Til polyartrit eller udvidet oligoartrit hos patienter fra 2-års-alderen, og til enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt hos patienter fra 12 års alderen er den sædvanlige dosis 0,4 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 25 mg) to gange om ugen, eller 0,8 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 50 mg) en gang om ugen.

Til psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen er den sædvanlige dosis 0,8 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 50 mg) og bør gives en gang om ugen. Hvis Enbrel ikke har nogen virkning på barnets tilstand efter 12 uger, kan lægen fortælle dig, at behandlingen stoppes.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Enbrel indgives som en injektion under huden (subkutan injektion).

Enbrel kan anvendes med eller uden mad og drikke.

Pulveret skal opløses før brug. **Detaljeret vejledning om tilberedning og injektion af Enbrel findes i afsnit 7, "Brugervejledning"**. Bland ikke Enbrel opløsningen med andre lægemidler.

For at hjælpe dig med at huske hvilke ugedage Enbrel skal tages, kan det være en hjælp at skrive det i en kalender.

Hvis du har taget for meget Enbrel

Hvis du har anvendt mere Enbrel, end du bør (enten ved at injicere for meget en enkelt gang eller ved at anvende det for ofte), bør du straks tale med lægen eller apoteket. Medbring altid lægemiddelpakningen også selv om den er tom.

Hvis du har glemt at injicere Enbrel

Hvis du glemmer en dosis, skal du injicere, så snart du kommer i tanke om det, medmindre at den næste planlagte dosis er den følgende dag. I det tilfælde skal du springe den glemte dosis over. Fortsæt dernæst med at tage din indsprøjtning på de sædvanlige dage. Hvis du ikke husker det, før dagen hvor næste injektion skal gives, må du ikke give barnet en dobbeldosis (2 doser på samme dag) som erstatning for en glemt dosis.

Hvis du holder op med at tage Enbrel

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stoppes.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner

Hvis en eller flere af følgende reaktioner optræder hos barnet, må du ikke give barnet mere Enbrel. Fortæl det straks til lægen eller tag på skadestuen på det nærmeste hospital.

- Besvær med at synke eller trække vejret
- Opsvulmen af ansigt, hals, hænder eller fødder
- Følelse af nervøsitet eller angst, bankende fornemmelser eller pludselig rødmen i huden og/eller en følelse af varme
- Kraftigt udslæt, kløe eller nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør).

Alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. Hvis barnet har nogen af ovennævnte symptomer, kan han/hun have en allergisk reaktion over for Enbrel, og du skal derfor søge øjeblikkelig lægehjælp.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du bemærker noget af følgende, kan barnet have brug for omgående lægehjælp.

- Tegn på **alvorlig infektion**, som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, slaphed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på barnets hud eller led.
- Tegn på **blodsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller bleghed.
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelseløshed eller snurren, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller ben.
- Tegn på **hjertheinsufficiens** eller **forværring af hjertheinsufficiens**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af anklerne, en følelse af oppustethed i nakken eller maven, stakåndethed eller hosten om natten, blåligfarvning af barnets negle eller rundt om barnets læber.
- **Tegn på kræft**. Kræft kan påvirke hele kroppen, herunder hud og blod, og mulige tegn på kræft afhænger af typen og lokalisering i kroppen. Disse symptomer kan være vægttab, feber, hævelser (med eller uden smerte), vedvarende hoste, knuder eller udvækster på huden.
- **Tegn på autoimmune reaktioner** (hvor der dannes antistoffer, der kan skade normalt væv i kroppen), som f.eks. smerter, kløe, svaghed og unormal vejrtrækning, tankegang, følesans eller syn.
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, herunder vægtændringer, vedvarende udslæt, feber led- eller muskelsmerter, eller træthed.
- **Tegn på betændelse i blodkarrene**, herunder smerter, feber, rødme eller varme i huden eller kløe.

Dette er sjældne eller usædvanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstande (hvoraf nogle i sjældne tilfælde kan være dødelige). Hvis disse tegn forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital.

Nedenstående bivirkninger for Enbrel er inddelt i grupper efter faldende frekvens.

- **Meget almindelig** an forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer:
Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronkitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner). Reaktionen på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen), (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling; nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som har været brugt for nylig) og hovedpine.
- **Almindelig**: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer:
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).
- **Ikke almindelig** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer:
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjerteinsufficiens (hjertesvigt), lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller), lavt antal blodplader, hudkræft (ikke melanom), lokal opsvulmen af huden (angioødem), nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis (nyopstået eller forværret), inflammation (betændelsesagtig tilstand) i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver almindelig), mavekramper eller mavesmerter, diarré, væggtab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer).
- **Sjælden** kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer:
Alvorlige allergiske reaktioner (herunder alvorlig lokal opsvulmen af huden og hiven efter vejret), lymfom (en form for blodkræft), leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv), melanom (en form for hudkræft), kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmarven), tuberkulose, nyopstået hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerte og træthed), lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, lichenoide reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), leverbetændelse, der udløses af kroppens immunsystem (autoimmun hepatitis; hos patienter der samtidig får behandling med methotrexat er hyppigheden 'ikke almindelig'), lidelse i immunsystemet, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (sarkoidose), inflammation eller ardannelse i lungerne (hos patienter som også får behandling med methotrexat er hyppigheden af inflammation eller ardannelse i lungerne 'ikke almindelig'), beskadigelse af de bittesmå filtre inde i dine nyrer, hvilket fører til dårlig nyrefunktion (glomerulonefritis).
- **Meget sjælden** kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer:
Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodceller.
- **Bivirkninger**, hvor hyppigheden ikke er kendt:
En form for hudkræft (Merkelcellekarcinom). Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden. Overaktivering af de hvide blodlegemer i forbindelse med inflammation (makrofag-aktiverings-syndrom); genopblussen af hepatitis B (en type leverbetændelse), forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (viser sig ved svaghed og inflammation (en betændelseslignende reaktion) i musklerne og hududslæt).

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

Bivirkninger og deres frekvens hos børn og unge svarer til dem, der er beskrevet ovenfor.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem

anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Før Enbrel klargøres, kan Enbrel opbevares uden for køleskab ved temperaturer op til højst 25 °C i en enkelt periode på op til 4 uger, hvorefter det ikke må nedkøles igen. Enbrel skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor Enbrel tages ud af køleskabet, og den dato, hvor Enbrel skal kasseres (højst 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet). Den nye udløbsdato må ikke overskride udløbsdatoen noteret på den ydre karton.

Efter tilberedning af Enbrel-injektionsvæsken anbefales det at bruge den med det samme. Injektionsvæsken kan dog anvendes i op til 6 timer, når den opbevares ved højst 25°C.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker, at opløsningen ikke er klar eller indeholder partikler. Opløsningen skal være klar, farveløs til bleg gul eller lysebrun, uden klumper, flager eller partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Enbrel indeholder:

Aktivt stof: etanercept. Hvert hætteglas Enbrel 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, til pædiatrisk brug indeholder 10 mg etanercept. Efter rekonstitution indeholder injektionsvæsken 10 mg/ml etanercept.

Øvrige indholdsstoffer: Pulver: Mannitol (E421), saccharose og trometamol

Solvens: Vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Enbrel pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, til pædiatrisk brug leveres som et hvidt pulver og solvens til opløsning til injektion (pulver til injektion). Hver pakke indeholder 4 hætteglas, 4 fyldte injektionssprøjter med solvens 4 kanyler, 4 hætteglasadaptere og 8 alkoholservietter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Enbrel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. S r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. Z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

7. Brugervejledning

Dette afsnit er inddelt i følgende underafsnit:

- a. **Indledning**
- b. **Forberedelse til injektion**
- c. **Forberedelse af Enbrel dosis til injektion**
- d. **Tilsætning af solvens**
- e. **Optrækning af Enbrel injektionsvæsken fra hætteglasset**
- f. **Placering af kanylen på sprøjten**
- g. **Valg af injektionssted**
- h. **Forberedelse af injektionssted og injektion af Enbrel injektionsvæsken**
- i. **Bortskaffelse af udstyr**

a. Indledning

Nedenstående vejledning forklarer, hvordan man skal tilberede og injicerer Enbrel. Læs vejledningen grundigt, og følg den trin for trin. Dit barns læge eller hans/hendes assistent vil instruere dig i, hvordan man giver en injektion, og hvilken mængde der skal gives til barnet. Forsøg ikke at injicere før du er sikker på, at du er klar over, hvordan du skal tilberede injektionsvæsken og injicere.

Denne injektion må ikke blandes med andre lægemidler i samme sprøjte eller hætteglas. Se pkt. 5 vedrørende vejledning i opbevaring af Enbrel.

b. Forberedelse til injektion

- Vask hænderne grundigt.
- Vælg en ren, godt belyst, plan arbejdsflade.

- Dosisbakken skal indeholde nedenstående ting (hvis dette ikke er tilfældet, skal du ikke benytte dosisbakken, men i stedet kontakte dit apotek). Brug kun de ting, der er angivet. Brug **IKKE** en anden sprøjte.

1 Enbrel hætteglas

1 Fyldt injektionssprøjte indeholdende klar, farveløs solvens (vand til injektionsvæsker)

1 kanyle

1 adapter

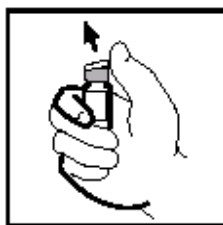
2 alkoholservietter

- Kontroller udløbsdatoen på både glassets og sprøjtens mærkat. Du må ikke bruges efter den angivne måned og år.

c. Forberedelse af Enbrel dosis til injektion

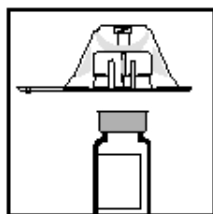
- Tag indholdet ud af bakken.
- Fjern plastikhætten fra Enbrel-hætteglasset (se billede 1). Fjern **IKKE** den grå prop eller aluminiumsringen rundt om hætteglassets top.

Billede 1

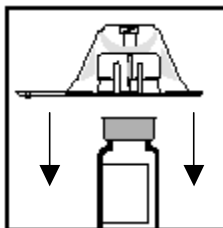


- Brug en ny alkoholserviet til at rense den grå prop på Enbrel-hætteglasset. Efter rengøring må du ikke berøre proppen med fingrene eller lade den berøre nogen anden overflade.
- Stil hætteglasset lodret på en ren, plan overflade.
- Fjern papirbagsiden fra adapterræsken.
- Placer adapteren på toppen af Enbrel hætteglasset, mens den stadig er i plastikbeholderen, så spidsen på adapteren er placeret midt i den markerede cirkel på toppen af hætteglassets prop (se billede 2).
- Hold hætteglasset fast på den plane overflade med den ene hånd. Med den anden hånd presses **FAST NED** på adapterbeholderen, indtil det kan mærkes, at adapterspidsen trænger igennem hætteglassets prop, og **FØLES OG HØRES AT ADAPTERKRAVEN KLIKKER PÅ PLADS** (se billede 3). Pres **IKKE** adapteren skævt ned (se billede 4). Det er vigtigt, at adapterspidsen trænger fuldstændigt igennem proppen på hætteglasset.

Billede 2

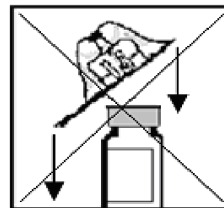


Billede 3



KORREKT

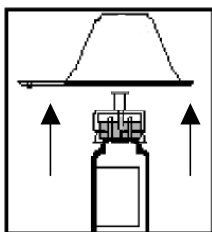
Billede 4



FORKERT

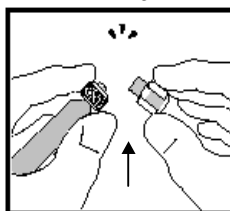
- Hold hætteglasset i den ene hånd og fjern plastikbeholderen fra adapteren (se billede 5).

Billede 5



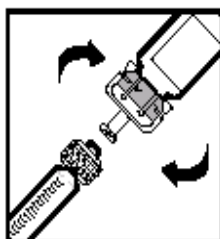
- Fjern gummibeskyttelseshætten fra sprøjten ved at brække den hvide hætte af langs perforeringen. Dette gøres ved at holde på kraven af den hvide hætte samtidig med at man tager fat om den hvide hætte med den anden hånd og bøjer den op og ned, indtil den brækker af (se billede 6). Fjern IKKE den hvide krave, som stadig sidder på sprøjten.

Billede 6



- Brug ikke sprøjten, hvis perforeringen mellem spidsen og kraven allerede er brudt. Begynd igen med en anden dosisbakke.
- Hold på selve glasset på sprøjten (ikke den hvide krave) med den ene hånd og adapteren (ikke hætteglasset) med den anden. Saml sprøjten og adapteren ved at sætte spidsen ind i åbningen og dreje med uret, indtil den sidder helt fast (se billede 7).

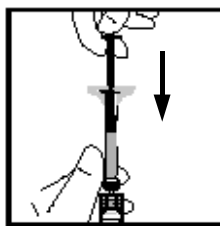
Billede 7



d. Tilsætning af solvens

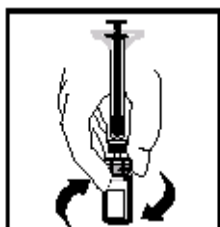
- Hold hætteglasset lodret på den plane overflade og skub stemplet MEGET LANGSOMT ind, indtil al solvens er i hætteglasset. Det vil hjælpe med til at reducere dannelse af luftbobler (se billede 8).
- Når solvensen er tilsat til Enbrel, kan stemplet bevæge sig opad af sig selv. Dette skyldes lufttryk og betyder ikke noget.

Billede 8



- Mens sprøjten stadig sidder fast, bevæges hætteglasset med cirkelformede bevægelser et par gange, således at pulveret opløses (se billede 9). Ryst IKKE hætteglasset. Vent indtil alt pulveret er opløst (tager normalt under 10 min.). Opløsningen skal være klar og farveløs til bleg gul eller lysebrun, uden klumper, flager eller partikler. Der kan stadig være hvidt skum i hætteglasset – dette er normalt. Enbrel må IKKE benyttes, hvis pulveret i glasset ikke er opløst i løbet af 10 minutter. Begynd igen med en anden dosisbakke.

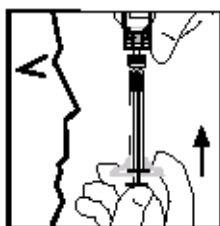
Billede 9



e. Optrækning af Enbrel injektionsvæsken fra hætteglasset

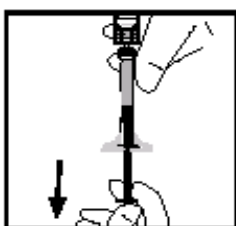
- Lægen eller hans/hendes assistent skal have instrueret dig i den korrekte mængde injektionsvæske, der skal trækkes ud af hætteglasset. Hvis lægen ikke har givet dig denne instruktion, skal du kontakte ham/hende.
- Mens sprøjten stadig sidder i hætteglasset og adapteren, holdes hætteglasset på hovedet i øjenhøjde. Skub stemplet helt ind i sprøjten (se billede 10).

Billede 10



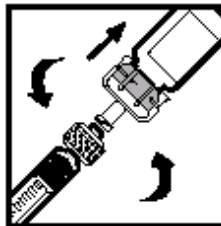
- Træk så langsomt stemplet tilbage for at trække væsken ind i sprøjten (se billede 11). Træk kun den mængde væske ud, som barnets læge har anvist. Efter at have trukket Enbrel ud af hætteglasset kan der være noget luft i sprøjten. Det betyder ikke noget, da luften vil blive fjernet på et senere tidspunkt.

Billede 11



- Hold hætteglasset på hovedet og skru sprøjten af adapteren ved at dreje den mod uret (se billede 12).

Billede 12

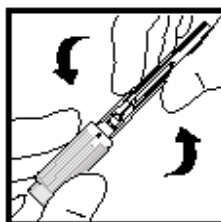


- Stil den fyldte sprøjte på en ren, plan overflade. Pas på at spidsen ikke rører ved noget. Pas på ikke at skubbe stemplet nedad.

f. Placering af kanylen på sprøjten

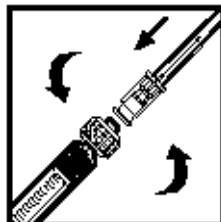
- Kanylen ligger i en plastikbeholder for at holde den steril.
- For at åbne plastikbeholderen holdes den korte, brede ende i én hånd. Sæt den anden hånd på den lange del af beholderen.
- For at bryde forseglingen bøjes den længste ende ned og op, indtil den brækker (se billede 13).

Billede 13



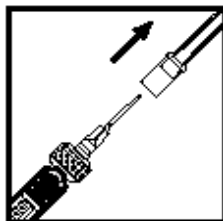
- Når forseglingen er brudt, fjernes den korte, brede ende af plastikbeholderen.
- Kanylen bliver siddende i den lange del af pakningen.
- Hold kanylen og beholderen i én hånd, tag sprøjten op og sæt sprøjtespidsen ind i kanyleåbningen.
- Sæt sprøjten fast til kanylen ved at dreje med uret, indtil den sidder fast (se billede 14).

Billede 14



- Fjern kanylehætten ved at trække den lige af med et fast tag, og sørg for ikke at berøre kanylen, og for at kanylen ikke berører nogen anden overflade (se billede 15). Vær omhyggelig med ikke at bøje eller vride hætten, når den trækkes af, så kanylen ikke bliver beskadiget.

Billede 15



- Hold sprøjten lodret og fjern eventuelle luftbobler ved langsomt at støde til stemplet, indtil luftboblerne er væk (se billede 16).

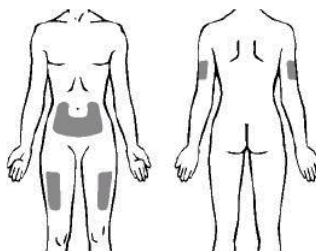
Billede 16



g. Valg af injektionssted

- De tre anbefalede injektionssteder for Enbrel omfatter: (1) foran midt på lårene; (2) maven, undtagen i et område på 5 cm omkring navlen; og (3) bagsiden af overarmen (se billede 17). Hvis du skal injicere dig selv, skal du ikke anvende bagsiden af overarmen.

Billede 17



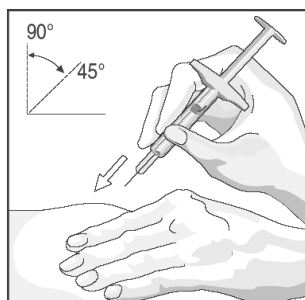
- Du skal vælge et nyt sted for hver ny injektion. Hver ny injektion skal gives mindst 3 cm fra et tidligere anvendt sted. Du må ikke give en injektion på et område, hvor huden er øm, stødt, rød eller hård. (Det kan være en god ide at føre en fortegnelse over tidligere injektioner).
- Hvis barnet har psoriasis, skal du ikke forsøge at injicere direkte ind i hudområder, der er hævede, hårde, røde eller skællede ("psoriasis hudlæsioner").

h. Forberedelse af injektionssted og injektion af Enbrel injektionsvæsken

- Tør området, hvor Enbrel skal injiceres, af med en ny alkoholserviet med cirkulære bevægelser. RØR IKKE dette område igen før injektionen.
- Når det rensede hudområde er tørt, klemmes det forsigtigt sammen med den ene hånd og holdes fast. Med den anden hånd holdes sprøjten som en blyant.
- Pres kanylen helt ind i huden med en hurtig, kort bevægelse i en vinkel mellem 45° og 90° (se billede 18). Efter erfaring med injektionerne vil du finde den vinkel, der er mest behagelig for

barnet. Vær forsigtig med ikke at presse kanylen for langsomt eller med for stor kraft ind i huden.

Billede 18



- Når kanylen er helt inde i huden, giv da slip på det sammenklemte hudområde. Med den frie hånd holdes kanylen i nærheden af udgangspunktet for at stabilisere den. Pres så stemplet ind for at injicere al injektionsvæsken med en **langsom** og jævn hastighed (se billede 19).

Billede 19



- Når sprøjten er tom, skal du trække kanylen ud af huden og sørge for at holde den i den samme vinkel, som da du førte den ind.
- Pres et stykke vat over injektionsstedet i 10 sekunder. Der kan forekomme let blødning. Du må IKKE gubbe på injektionsstedet. Brug af bandage efter ønske.

i. Bortskaffelse af udstyr

- Sprøjten og kanylen må **ALDRIG** genbruges. Bortskaf kanyler og sprøjter som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotek.

Hvis du har spørgsmål, bedes du henvende dig til en læge, sygeplejerske eller apotekspersonale, som kender til Enbrel.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser etanercept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et 'Patientkort', som indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på, før og under behandlingen med Enbrel.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du eller barnet har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

Oplysningerne i denne indlægsseddel er organiseret under følgende 6 afsnit:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enbrel
3. Sådan skal du tage Enbrel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger (se brugervejledning)

1. Virkning og anvendelse

Enbrel er et lægemiddel fremstillet af to proteiner, som findes naturligt hos mennesker. Det blokerer aktiviteten af et andet protein i kroppen, som forårsager inflammation (betændelse). Enbrel virker ved at reducere inflammationen i forbindelse med visse sygdomme.

Hos voksne (18 år eller derover) kan Enbrel anvendes til moderat til svær reumatoid artrit (**leddegigt**), psoriasisartrit (**psoriasisgigt**), svær aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (**rygsøjlegigt**), og moderat eller svær **psoriasis**. Enbrel bruges sædvanligvis, når andre gængse behandlinger har været utilstrækkelige eller ikke er egnede til dig.

Enbrel anvendes oftest i kombination med methotrexat til behandling af reumatoid artrit. Det kan dog også anvendes alene, hvis behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig for dig. Hvad enten Enbrel anvendes alene eller i kombination med methotrexat, kan hastigheden, hvormed leddene beskadiges på grund af reumatoid artrit nedsættes, og dermed forbedres din evne til at udføre daglige aktiviteter.

Hos patienter med psoriasisgigt med flere angrebne led kan Enbrel forbedre evnen til at udføre normale daglige aktiviteter. Hos patienter med flere symmetriske, smertefulde eller opsvulmede led (f.eks. hænder, håndled og fødder) kan Enbrel nedsætte hastigheden, hvormed leddenes struktur ødelægges på grund af sygdommen.

Enbrel ordineres også til behandling af følgende sygdomme hos børn og unge:

- til følgende typer af juvenil idiopatisk artrit (børnegigt), hvor behandling med methotrexat har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes:

- Polyartrit (ledbetændelse i 5 eller flere led) (reumafaktor-positiv eller -negativ) og udvidet oligoartrit (ledbetændelse i 2-4 led de første 6 måneder af sygdommen, men med senere øgning til 5 eller flere led) hos patienter fra 2 år.
- Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år.
- enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, hvor virkningen af lysbehandling eller systemisk behandling har været utilstrækkelig, eller du ikke har kunnet tåle det.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enbrel

Tag ikke Enbrel

- hvis du eller dit barn er allergisk over for etanercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i Enbrel (angivet i afsnit 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som for eksempel trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Enbrel og du skal straks kontakte lægen.
- hvis du eller barnet har eller er i risiko for at udvikle en alvorlig blodinfektion kaldet sepsis (blodforgiftning). Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- hvis du eller barnet lider af nogen form for infektion. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Enbrel.

- **Allergiske reaktioner:** Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som f.eks. trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Enbrel og du skal straks kontakte lægen.
- **Infektioner/operation:** Hvis du eller barnet udvikler en ny infektion eller skal gennemgå en større operation i den nærmeste fremtid, vil lægen muligvis ønske at overvåge behandlingen med Enbrel.
- **Infektioner/sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af tilbagevendende infektioner, sukkersyge eller andre tilstande, hvor risikoen for infektion kan være øget.
- **Infektioner/overvågning:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet for nylig har rejst uden for Europa. Hvis du eller barnet udvikler symptomer på en infektion, f.eks. feber, forkølelse eller hoste, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen kan beslutte at fortsætte med at kontrollere, om du eller barnet har infektioner, efter at du eller barnet er holdt op med at bruge Enbrel.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med Enbrel. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med Enbrel påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af din eller barnets helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af disse prøver skal noteres i 'Patientkort'. Det er meget vigtigt, at du fortæller lægen, om du eller barnet nogensinde har haft tuberkulose, eller været i nær kontakt med nogen, som har haft tuberkulose. Hvis du skulle få symptomer på tuberkulose (som f.eks. vedvarende hoste, væggtab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.
- **Hepatitis B:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller nogensinde har haft hepatitis B (en type leverbetændelse). Lægen bør teste for tilstedeværelse af hepatitis B-infektion, før du eller barnet påbegynder behandling med Enbrel. Behandling med Enbrel kan medføre

genopblussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge Enbrel.

- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med Enbrel, i tilfælde af at infektionen forværres.
- **Blodsygdomme:** Søg omgående læge, hvis du eller barnet har nogen tegn eller symptomer som f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning eller bleghed. Sådanne symptomer kan pege på tilstedeværelsen af en livstruende blodsygdom, som kan kræve, at behandling med Enbrel ophører.
- **Sygdomme i nervesystemet eller øjnene:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af dissemineret sklerose, betændelse i øjets nerver (optisk neuritis) eller betændelse i rygmarven (transversel myelitis). Lægen vil afgøre, om behandling med Enbrel er hensigtsmæssig.
- **Hjerteinsufficiens (hjertesvigt):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af hjerteinsufficiens, da Enbrel i så fald skal bruges med forsigtighed.
- **Kræft:** Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft kræft i lymfesystemet (lymfom) eller andre former for kræft.
Patienter med alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have større risiko end gennemsnittet for at udvikle kræft i lymfesystemet.
Børn og voksne, som får Enbrel, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft.
Nogle børne- og teenage-patienter, som har fået Enbrel eller andre lægemidler, der virker på samme måde som Enbrel, har udviklet kræft, inkl. Sjældne former for kræft, som nogle gange har medført død.
Nogle patienter i behandling med Enbrel har udviklet hudkræft. Fortæl det til lægen, hvis din eller barnets hud på nogen måde ændrer udseende, eller der kommer udvækster.
- **Skoldkopper:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet bliver udsat for skoldkopper under behandlingen med Enbrel. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Latex:** Kanylehætten er lavet af latex (tørt naturgummi). Kontakt din læge før brug af Enbrel, hvis kanylehætten skal håndteres af, eller Enbrel indgives til, en person med kendt eller mulig overfølsomhed (allergi) over for latex.
- **Alkoholmisbrug:** Enbrel må ikke bruges til behandling af leverbetændelse (hepatitis) i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** Enbrel anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose, som er en sjælden betændelsessygdom. Hvis du eller dit barn lider af Wegeners granulomatose, skal du tale med din læge.
- **Lægemidler mod sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har sukkersyge eller modtager behandling mod sukkersyge. Lægen kan beslutte, at du eller barnet skal have en mindre dosis af lægemidlet mod sukkersyge, mens du eller barnet får Enbrel.

Børn og unge

Vaccinationer: Hvis det er muligt, skal børn være ajour med alle vaccinationer, før du får Enbrel. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får Enbrel. Spørg barnets læge, inden barnet får nogen vacciner.

Enbrel må normalt ikke bruges til behandling af polyartrit eller udvidet oligoartrit hos børn under 2 år, til behandling af børn med enthesitis-relateret artrit eller psoriasisartrit under 12 år, eller til behandling af psoriasis hos børn under 6 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Enbrel

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin). Det gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept. Du eller barnet

bør ikke bruge Enbrel sammen med lægemidler, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

Graviditet og amning

Enbrel bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt. Kontakt din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Hvis du har taget Enbrel under graviditeten, kan dit spædbarn have en øget risiko for at få en infektion. Desuden viste et studie, at barnet hyppigere havde medfødte misdannelser, når kvinden havde taget Enbrel under graviditeten, sammenlignet med kvinder, der ikke havde taget Enbrel eller andre tilsvarende lægemidler (TNF-antagonister) under graviditet. Det var ikke en bestemt type af medfødte misdannelser, der blev indberettet. Et andet studie fandt ingen øget risiko for fødselsdefekter, hvis moderen havde taget Enbrel under graviditeten. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om fordelene ved behandlingen opvejer den mulige risiko for dit barn.

Tal med din læge, hvis du gerne vil amme, mens du er i behandling med Enbrel. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner om din brug af Enbrel under graviditet og amning, før dit barn får en hvilken som helst vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Anvendelse af Enbrel forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

Enbrel indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. Dosisenhed, dvs. Det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Enbrel

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du føler, at virkningen af Enbrel er for stærk eller for svag, skal du kontakte din læge eller apotek.

Kassetten til dosisdispenser findes i doseringsstyrkerne 25 mg og 50 mg.

Dosering til voksne patienter (18 år og derover)

Reumatoid artrit (leddegigt), psoriasisartrit (psoriasisgigt) og aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (rygsøjlegigt):

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen givet som en injektion under huden. Lægen kan dog beslutte en anden hyppighed for injicering af Enbrel.

Plaque psoriasis:

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen.

Alternativt kan 50 mg indgives to gange om ugen i op til 12 uger efterfulgt af 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen.

Lægen vil afgøre, hvor længe du skal tage Enbrel, og om gentagende behandling er nødvendig, afhængig af hvordan du reagerer på behandlingen. Hvis der ikke er nogen effekt af Enbrel-behandlingen efter 12 uger, fortæller lægen dig måske, at behandlingen skal stoppes.

Brug til børn og unge

Den dosis og doseringshyppighed, der er passende til barnet eller den unge, vil variere afhængigt af barnets vægt og sygdom. Lægen vil fastsætte den korrekte dosis til barnet og vil ordinere en passende styrke af Enbrel (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

Til polyartrit eller udvidet oligoartrit hos patienter fra 2-årsalderen og til enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt hos patienter fra 12-årsalderen er den sædvanlige dosis 0,4 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 25 mg) to gange om ugen, eller 0,8 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 50 mg) en gang om ugen.

Til psoriasis hos patienter fra 6-årsalderen er den sædvanlige dosis 0,8 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 50 mg) og bør gives en gang om ugen. Hvis Enbrel ikke har nogen virkning på barnets tilstand efter 12 uger, kan lægen fortælle dig, at behandlingen stoppes.

Lægen vil give dig nøjagtige anvisning i klargøring og afmåling af den rette dosis.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Enbrel indgives som en injektion under huden (subkutan injektion).

Enbrel kan anvendes med eller uden mad og drikke.

Detaljeret vejledning om injektion af Enbrel findes i ”Brugervejledning”. Bland ikke Enbrel-opløsningen med andre lægemidler.

For at hjælpe dig med at huske, hvilke ugedage Enbrel skal tages, kan det være en hjælp at skrive det i en kalender.

Hvis du har taget for meget Enbrel:

Hvis du har anvendt mere Enbrel, end du bør (enten ved at injicere for meget en enkelt gang eller ved at anvende det for ofte), bør du straks tale med lægen eller apoteket. Medbring altid lægemiddelpakningen også selv om den er tom.

Hvis du har glemt at injicere Enbrel:

Hvis du glemmer en injektion, skal du injicere, så snart du kommer i tanke om det, medmindre at den næste planlagte dosis er den følgende dag. I det tilfælde skal du springe den glemte dosis over. Fortsæt dernæst med at tage din indsprøjtning på de sædvanlige dage. Hvis du ikke husker det før den dag, du skal tage den næste dosis, må du ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme dag) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Enbrel:

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stopper.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner

Hvis en eller flere af følgende reaktioner optræder, må du ikke injicere mere Enbrel. Fortæl det straks til lægen eller tag på skadestuen på det nærmeste hospital.

- Besvær med at synke eller trække vejret.
- Opsvulmen af ansigt, hals, hænder eller fødder.
- Følelse af nervøsitet eller angst, bankende fornemmelser eller pludselig rødmen i huden og/eller en følelse af varme.
- Kraftigt udslæt, kløe eller nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør).

Alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. Hvilken som helst af ovennævnte symptomer kan dog tyde på en allergisk reaktion over for Enbrel, og du skal derfor søge øjeblikkelig lægehjælp.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du eller dit barn får en eller flere af følgende bivirkninger, kan du eller barnet have brug for omgående lægehjælp.

- Tegn på **alvorlig infektion**, som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, slaphed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på hud eller led.
- Tegn på **blodsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller blegthed.
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelseløshed eller snurren, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller ben.
- Tegn på **hjertheinsufficiens** eller **forværring af hjertheinsufficiens**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af anklerne, en følelse af oppustethed i nakken eller maven, stakåndethed eller hosten om natten, blåligfarvning af neglene eller rundt om læberne.
- **Tegn på kræft**. Kræft kan påvirke hele kroppen, herunder hud og blod, og mulige tegn på kræft afhænger af typen og lokalisering i kroppen. Disse symptomer kan være vægttab, feber, hævelser (med eller uden smerte), vedvarende hoste, knuder eller udvækster på huden.
- Tegn på **autoimmune reaktioner** (hvor der dannes antistoffer, der kan skade normalt væv), som f.eks. smerter, kløe, svaghed og unormal vejrtrækning, tankegang, følesans eller syn.
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, herunder vægtændringer, vedvarende udslæt, feber led- eller muskelsmerter, eller træthed.
- **Tegn på betændelse i blodkarrene**, herunder smerter, feber, rødme eller varme i huden eller kløe.

Dette er sjældne eller usædvanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstande (hvoraf nogle i sjældne tilfælde kan være dødelige). Hvis disse tegn forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital.

Nedenstående bivirkninger for Enbrel er inddelt i grupper efter faldende frekvens.

- **Meget almindelig** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer:
Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronkitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner). Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen), (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling; nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som har været brugt for nylig) og hovedpine.
- **Almindelig**: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer:
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).
- **Ikke almindelig** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer:
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjertheinsufficiens (hjertesvigt), lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller), lavt antal blodplader, hudkræft (ikke melanom), lokal opsvulmen af huden

(angioødem), nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis (nyopstået eller forværret), inflammation (betændelsesagtig tilstand) i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver almindelig), mavekramper eller mavesmerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer).

- **Sjældnen** kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer:
Alvorlige allergiske reaktioner (herunder alvorlig lokal opsvulmen af huden og hiven efter vejret), lymfom (en form for blodkræft), leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv), melanom (en form for hudkræft), kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmærven), tuberkulose, nyopstået hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, lichenoide reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), leverbetændelse, der udløses af kroppens immunsystem (autoimmun hepatitis; hos patienter der samtidig får behandling med methotrexat er hyppigheden 'ikke almindelig'), lidelse i immunsystemet, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (sarkoidose), inflammation eller ardannelse i lungerne (hos patienter, som også behandles med methotrexat, er hyppigheden af inflammation eller ardannelse i lungerne 'ikke almindelig'), beskadigelse af de bittesmå filtre inde i dine nyrer, hvilket fører til dårlig nyrefunktion (glomerulonefritis).
- **Meget sjældnen** kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer: Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodceller.
- **Bivirkninger**, hvor hyppigheden ikke er kendt: En form for hudkræft (Merkelcellecarcinom). Kaposis sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden. Overaktivering af de hvide blodlegemer i forbindelse med inflammation (makrofag-aktiverings-syndrom); genoplussen af hepatitis B (en type leverbetændelse), forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (viser sig ved svaghed og inflammation (en betændelseslignende reaktion) i musklerne og hududslæt).

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

Bivirkninger og deres frekvens hos børn og unge svarer til dem, der er beskrevet ovenfor.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar kassetten til dosisdispenser i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Når kassetten til dosisdispenser er taget ud af køleskabet, skal du vente ca. 15-30 minutter på, at Enbrel-injektionsvæsken i kassetten til dosisdispenser opnår stuetemperatur. Må ikke opvarmes på nogen anden måde. Herefter anbefales umiddelbar brug.

Kassetten til dosisdispenser kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på op til 4 uger beskyttet mod lys, hvorefter den ikke må nedkøles igen. Enbrel skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor Enbrel dosisdispenseren tages ud af køleskabet, og den dato, hvor Enbrel skal kasseres (højst 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet).

Kontroller injektionsvæsken i kassetten til dosisdispenser ved at se gennem inspektionsvinduet. Injektionsvæsken skal være klar eller svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for Enbrel. Opløsningen må ikke bruges, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over opløsningens udseende, skal du kontakte dit apotek for assistance.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Enbrel indeholder:

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser

Aktivt stof: etanercept. Hver kassette til dosisdispenser indeholder 0,5 ml opløsning, der indeholder 25 mg etanercept.

Øvrige indholdsstoffer: saccharose, natriumchlorid, L-Argininhydrochlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Enbrel leveres som en injektionsvæske, opløsning i en kassette til dosisdispenser, som er klar til brug. Kassetten til dosisdispenser skal anvendes sammen med SMARTCLIC-anordningen. Denne anordning leveres separat. Opløsningen er klar til opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun.

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser

Æskerne indeholder 4, 8 eller 24 kassetter til dosisdispenser med 8, 16 eller 48 alkoholservietter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Enbrel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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.
Tel: +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.
Sími: +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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Brugervejledning
Enbrel
(etanercept)
25 mg/0,5 ml
Kun til subkutan injektion

Vigtig information

- Gem denne brugervejledning, den viser trin for trin, hvordan du klargør og giver en injektion.
- Brug først Enbrel, når du har læst og forstået denne brugervejledning.
- Brug først Enbrel, når sundhedspersonen har vist dig, hvordan du skal gøre.
- Kassetten til dosisdispenser indeholder en enkelt dosis Enbrel og må kun bruges sammen med SMARTCLIC-anordningen.
- Kassetten til dosisdispenser og SMARTCLIC-anordningen omtales i det følgende som "kassetten" og "anordningen".
- Hvis det er første gang, du bruger anordningen, skal du sørge for at følge klargøringsvejledningen i den separate brugermanual. Det er ikke muligt at bruge anordningen, før klargøringen er korrekt gennemført.
- Forsøg **ikke** at bruge kassetten med en anden anordning.
- Del **ikke** kassetten eller din anordning med andre personer.
- Ryst **ikke** kassetten eller anordningen med isat kassette.
- Genanvend **ikke** kassetten, hvis du først har taget kanylehætten af.
- Undlad at spilde væske på kassetterne eller anordningen. Kassetterne eller anordningen må aldrig skylles eller nedsænkes i vand.
- Der henvises til den separate anordningsbrugermanual for oplysninger om, hvordan du åbner menuer, bruger øvekassetten, avanceret brug og fejlfinding af fejlmeddelelser.

Opbevaring

- Kassetterne skal opbevares i køleskab mellem 2 °C til 8 °C. Kassetterne må **ikke** nedfryses. Kassetterne må **ikke** opbevares i anordningen.
- Kassetterne skal opbevares i den originale karton, indtil de skal bruges, for at beskytte mod direkte sollys.
- Kassetterne kan opbevares ved stuetemperatur op til 25 °C i op til 4 uger. De må **ikke** stilles tilbage i køleskabet, når først de har nået stuetemperatur.
- Kassetterne og anordningen skal opbevares utilgængeligt for børn og unge.
- Der henvises til brugermanualen til anordningen for oplysninger om, hvordan den opbevares og rengøres.

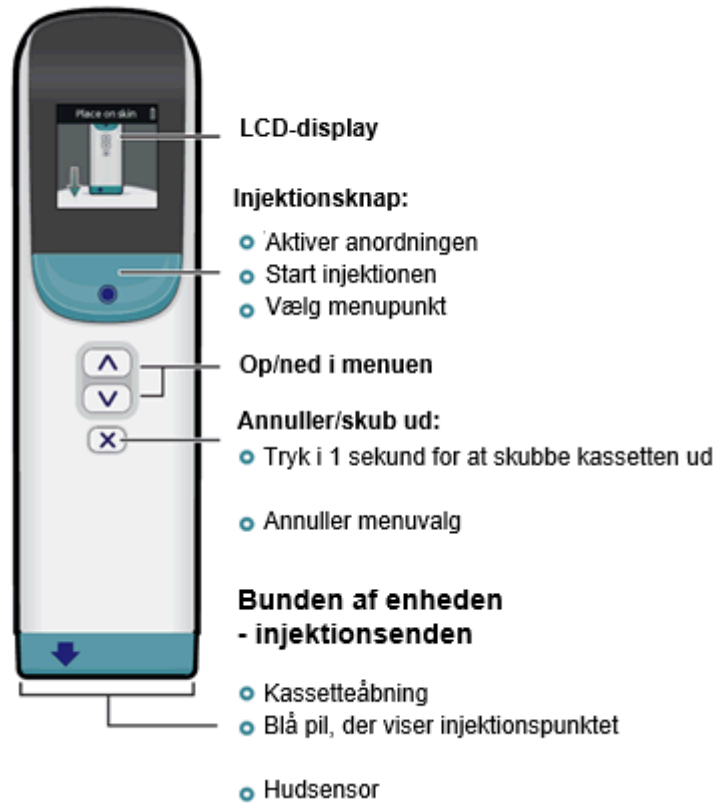
Artikler, du har brug for

- **Saml** følgende artikler på en ren overflade:
 - Kartonen med Enbrel-kassetter
 - Din SMARTCLIC-anordning
 - Alkoholservietter
 - Rene vatrondeller eller gaseservietter (medfølger ikke)
 - En egnet beholder til skarpe genstande (medfølger ikke)
- Du må **ikke** bruge kassetten, hvis kartonen tabes eller beskadiges.
Bemærk: Spørg en sundhedsperson, hvis du ikke har alt det, du skal bruge.

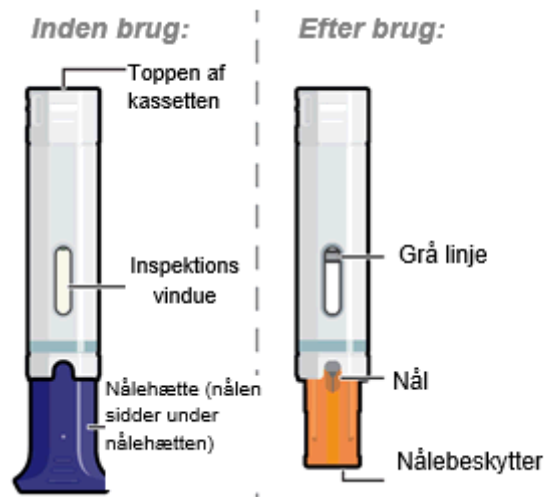
Anordningen:

Der henvises til brugermanualen for yderligere oplysninger.

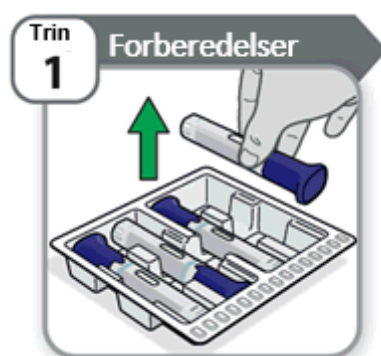
Toppen af anordningen



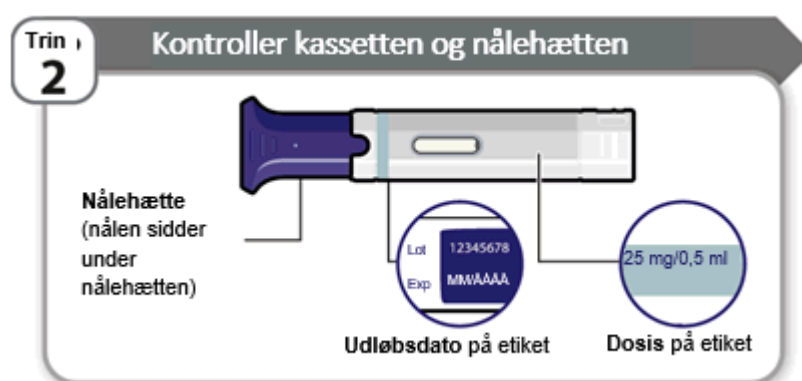
Kassetten:



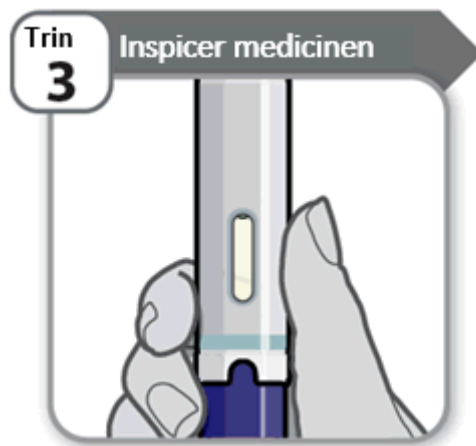
Klargøringstrin



- **Fjern** 1 kassette fra bakken i kartonen.
- **Stil** kartonen med eventuelle ubrugte kassetter tilbage i køleskabet.
- **Vask** og tør hænderne.
- For at sikre en mere behagelig injektion kan du lade kassetten ligge ved stuetemperatur i cirka **15-30 minutter** væk fra direkte sollys. Brug **ikke** andre metoder til at varme kassetten.

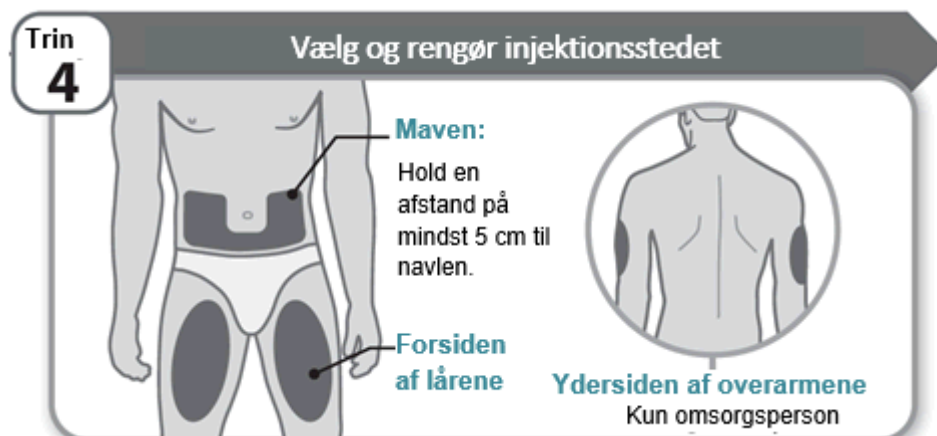


- **Kontroller** udløbsdatoen og lægemiddeldosis, som er trykt på etiketten. Må **ikke** anvendes, hvis udløbsdatoen er overskredet eller hvis det ikke er den dosis, du har fået ordineret.
- **Kontroller** kassetten, og brug den **ikke**, hvis:
 - Den har været tabt, heller ikke selv om den ser uskadt ud
 - Den er beskadiget
 - Kanylehætten sidder løst
 - Den har været nedfrosset eller udsat for varme
 - Den har ligget ved stuetemperatur i mere end 4 uger
 - Den har været sat tilbage i køleskabet efter at have nået stuetemperatur.
- Du må **ikke** fjerne kanylehætten, før vejledningen beder dig om det.



- **Inspicer** lægemidlet gennem inspektionsvinduet. Den skal være klar eller svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler - dette er helt normalt.
- Lægemidlet må **ikke** bruges, hvis det er misfarvet eller uklart, eller hvis det indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor.
- Kassetten må **ikke** rystes.

Bemærk: Tal med en sundhedsperson, hvis du har spørgsmål om lægemidlet.



- **Vælg altid** et område på maven, forsiden af lårene eller ydersiden af overarmene (kun omsorgsperson).
- **Vælg** et injektionssted mindst 3 cm fra det sted, hvor du sidst injicerede, og mindst 5 cm fra navlen.
- Du må **ikke** injicere i nærheden af knogler eller områder, hvor huden har rifter eller sår, blå mærker eller er rød, øm eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker.
- Du må **ikke** injicere gennem tøj.
Bemærk: Hvis du har psoriasis, må du **ikke** injicere direkte ind i hudområder eller læsioner, der er hævede, fortykkede, røde eller skællede.
- **Rengør** injektionsstedet med den medfølgende alkoholserviet og **lad tørre**.

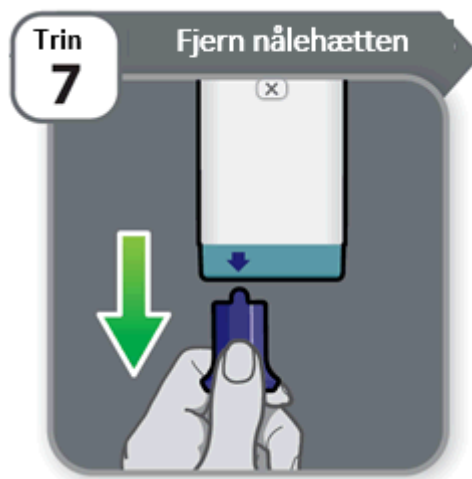


- **Rengør** enden af injektionsanordningen med den medfølgende alkoholserviet.
- **Lad** injektionsanordningen tørre, før du giver injektionen.

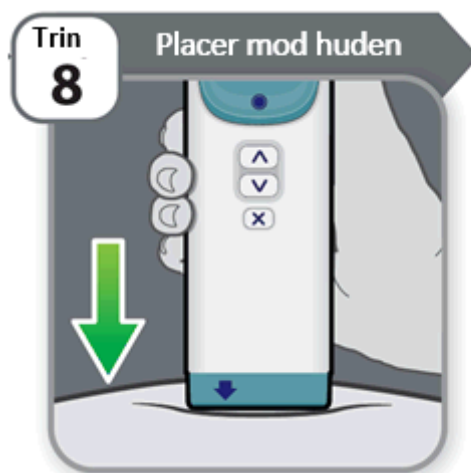
Injektionstrin



- **Tryk** kassetten **lige** gennem kassetteåbningen med et fast tryk uden at dreje den, indtil den ikke kan komme længere. Anordningen aktiveres, når kassetten er blevet isat korrekt.
- **Kontroller**, at displayet viser 25 mg, og at udløbsdatoen ikke er overskredet.
Bemærk: Anordningen slår fra efter 90 sekunder uden aktivitet. Tryk på injektionsknappen, og hold den nede, for at aktivere anordningen igen.



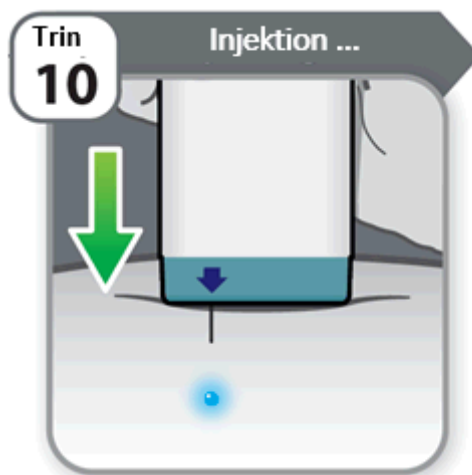
- **Fjern** kanylehætten ved at trække den ned med et fast træk.
 - **Bortskaf** kanylehætten i en dertil egnet beholder til skarpe genstande.
 - **Injicer** snarest muligt efter at have fjernet kanylehætten.
 - Sæt **ikke** kanylehætten på igen.
- Forsigtighed:** Stik **ikke** fingrene ind i anordningen, når du har fjernet kanylehætten, for at undgå kanylestikskader.
- Bemærk:** Du kan annullere injektionen og skubbe kassetten ud ved at trykke på knappen Annuller/skub ud (X) i 1 sekund.



- **Placer** anordningen således, at den **blå pil** peger i en 90-graders vinkel imod injektionsstedet.
 - **Sørg for**, at du kan se displayet på anordningen.
 - **Undlad** at klemme huden omkring injektionsstedet.
- Forsigtighed:** Hvis du taber anordningen med kassetten isat, skal du skubbe kassetten ud og kassere den.
- Der henvises til siden Fejlfinding i brugermanualen til anordningen.



- **Tryk og hold** på injektionsknappen for at begynde injektionen, når displayet beder om det.
Bemærk: Så snart injektionen er påbegyndt, kan du slippe injektionsknappen.



- **Hold** anordningen mod huden, og vent, mens lægemidlet bliver indsprøjtet.
- **Hold øje med** displayet på anordningen.
- **Undlad** at bevæge, vippe eller fjerne anordningen fra huden, før det fremgår af displayet, at du skal gøre det.
Bemærk: Hvis du fjerner anordningen, før du bliver bedt om det, må du **ikke** placere den igen over injektionsstedet eller injicere en ny dosis. Kontakt en sundhedsperson for rådgivning.



- **Løft og hold** anordningen væk fra huden. Anordningen viser, at injektionen er gennemført.
- **Vent.** Kassetten skubbes delvist ud af bunden af anordningen. Dette kan tage op til 10 sekunder.
Undlad at dække bunden af anordningen så længe.
Undlad at stikke fingrene ind i anordningen, eftersom kanylen er blotlagt så længe.
- Hvis du bemærker en blodplet, skal du trykke en vatrondel eller et stykke gaze over injektionsstedet, indtil blødningen stopper. **Undlad** at gnide.



- **Træk** kassetten lige ud, så snart anordningen har skubbet den delvist ud.
- **Kontroller**, at kassetten er tom, og at der ses en grå linje i inspektionsvinduet. Hvis dette ikke er tilfældet, har du muligvis ikke fået den fulde dosis. Kontakt en sundhedsperson for rådgivning.
- Du må **ikke** genbruge kassetten eller sætte den tilbage i anordningen.
- **Bortskaf** straks den brugte kassette i en dertil egnet beholder til skarpe genstande som anvist af sundhedspersoner eller apotekspersonalet og i overensstemmelse med de lokale regler vedrørende sundhed og sikkerhed.

--Slut på brugervejledning--

Indlægsseddel: Information til brugeren

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser etanercept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et 'Patientkort', som indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på, før og under behandlingen med Enbrel.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du eller barnet har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

Oplysningerne i denne indlægsseddel er organiseret under følgende 6 afsnit:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enbrel
3. Sådan skal du tage Enbrel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger (se brugervejledningen)

1. Virkning og anvendelse

Enbrel er et lægemiddel fremstillet af to proteiner, som findes naturligt hos mennesker. Det blokerer aktiviteten af et andet protein i kroppen, som forårsager inflammation (betændelse). Enbrel virker ved at reducere inflammationen i forbindelse med visse sygdomme.

Hos voksne (18 år eller derover) kan Enbrel anvendes til moderat til svær reumatoid artrit (**leddegigt**), psoriasisartrit (**psoriasisgigt**), svær **aksial spondylartrit**, herunder **ankyloserende spondylitis (rygsøjlegigt)**, og moderat eller svær psoriasis. Enbrel bruges sædvanligvis, når andre gængse behandlinger har været utilstrækkelige eller ikke er egnede til dig.

Enbrel anvendes oftest i kombination med methotrexat til behandling af reumatoid artrit. Det kan dog også anvendes alene, hvis behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig for dig. Hvad enten Enbrel anvendes alene eller i kombination med methotrexat, kan hastigheden, hvormed leddene beskadiges på grund af reumatoid artrit nedsættes, og dermed forbedres din evne til at udføre daglige aktiviteter.

Hos patienter med psoriasisgigt med flere angrebne led kan Enbrel forbedre evnen til at udføre normale daglige aktiviteter. Hos patienter med flere symmetriske, smertefulde eller opsvulmede led (f.eks. hænder, håndled og fødder) kan Enbrel nedsætte hastigheden, hvormed leddenes struktur ødelægges på grund af sygdommen.

Enbrel ordineres også til behandling af følgende sygdomme hos børn og unge:

- til følgende typer af juvenil idiopatisk artrit (børnegigt), hvor behandling med methotrexat har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes:

- Polyartrit (ledbetændelse i 5 eller flere led) (reumafaktor-positiv eller -negativ) og udvidet oligoartrit (ledbetændelse i 2-4 led de første 6 måneder af sygdommen, men med senere øgning til 5 eller flere led) hos patienter fra 2 år.
- Psoriasisgigt hos patienter fra 12 år.
- enthesitis-relateret artrit (gigt associeret med inflammation af sener og disses tilhæftningssteder) hos patienter fra 12 år, når anden behandling har været utilstrækkelig eller ikke kan anvendes.
- Svær psoriasis hos patienter fra 6 års-alderen, hvor virkningen af lysbehandling eller systemisk behandling har været utilstrækkelig, eller du ikke har kunnet tåle det.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Enbrel

Tag ikke Enbrel

- hvis du eller dit barn er allergisk over for etanercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i Enbrel (angivet i afsnit 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som for eksempel trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Enbrel og du skal straks kontakte lægen.
- hvis du eller barnet har eller er i risiko for at udvikle en alvorlig blodinfektion kaldet sepsis (blodforgiftning). Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- hvis du eller barnet lider af nogen form for infektion. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Enbrel.

- **Allergiske reaktioner:** Hvis du eller barnet får allergiske reaktioner som f.eks. trykken for brystet, hiven efter vejret, svimmelhed eller udslæt, må du ikke injicere mere Enbrel og du skal straks kontakte lægen.
- **Infektioner/operation:** Hvis du eller barnet udvikler en ny infektion eller skal gennemgå en større operation i den nærmeste fremtid, vil lægen muligvis ønske at overvåge behandlingen med Enbrel.
- **Infektioner/sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af tilbagevendende infektioner, sukkersyge eller andre tilstande, hvor risikoen for infektion kan være øget.
- **Infektioner/overvågning:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet for nylig har rejst uden for Europa. Hvis du eller barnet udvikler symptomer på en infektion, f.eks. feber, forkølelse eller hoste, skal du straks fortælle det til lægen. Lægen kan beslutte at fortsætte med at kontrollere, om du eller barnet har infektioner, efter at du eller barnet er holdt op med at bruge Enbrel.
- **Tuberkulose:** Der har været indberetninger om tuberkulose hos patienter i behandling med Enbrel. Derfor vil lægen søge efter tegn eller symptomer på tuberkulose, inden behandlingen med Enbrel påbegyndes. Undersøgelsen kan omfatte en grundig gennemgang af din eller barnets helbredstilstand, røntgenbillede af brystkassen og en tuberkulinundersøgelse. Udførelsen af disse prøver skal noteres i 'Patientkort'. Det er meget vigtigt, at du fortæller lægen, om du eller barnet nogensinde har haft tuberkulose, eller været i nær kontakt med nogen, som har haft tuberkulose. Hvis du skulle få symptomer på tuberkulose (som f.eks. vedvarende hoste, væggtab, sløvhed, let feber) eller nogen anden infektion under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.
- **Hepatitis B:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller nogensinde har haft hepatitis B (en type leverbetændelse). Lægen bør teste for tilstedeværelse af hepatitis B-infektion, før du eller barnet påbegynder behandling med Enbrel. Behandling med Enbrel kan medføre

genopblussen af hepatitis B hos patienter, som tidligere har haft hepatitis B-infektion. Hvis dette sker, skal du ophøre med at bruge Enbrel.

- **Hepatitis C:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har hepatitis C. Lægen kan ønske at overvåge behandlingen med Enbrel, i tilfælde af at infektionen forværres.
- **Blodsygdomme:** Søg omgående læge, hvis du eller barnet har nogen tegn eller symptomer som f.eks. vedvarende feber, øm hals, blå mærker, blødning eller bleghed. Sådanne symptomer kan pege på tilstedeværelsen af en livstruende blodsygdom, som kan kræve, at behandling med Enbrel ophører.
- **Sygdomme i nervesystemet eller øjnene:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af dissemineret sklerose, betændelse i øjets nerver (optisk neuritis) eller betændelse i rygmarven (transversel myelitis). Lægen vil afgøre, om behandling med Enbrel er hensigtsmæssig.
- **Hjerteinsufficiens (hjertesvigt):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet lider af hjerteinsufficiens, da Enbrel i så fald skal bruges med forsigtighed.
- **Kræft:** Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft kræft i lymfesystemet (lymfom) eller andre former for kræft.
Patienter med alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have større risiko end gennemsnittet for at udvikle kræft i lymfesystemet.
Børn og voksne, som får Enbrel, kan have øget risiko for at udvikle kræft i lymfesystemet eller andre former for kræft.
Nogle børne- og teenage-patienter, som har fået Enbrel eller andre lægemidler, der virker på samme måde som Enbrel, har udviklet kræft, inkl. sjældne former for kræft, som nogle gange har medført død.
Nogle patienter i behandling med Enbrel har udviklet hudkræft. Fortæl det til lægen, hvis din eller barnets hud på nogen måde ændrer udseende, eller der kommer udvækster.
- **Skoldkopper:** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet bliver udsat for skoldkopper under behandlingen med Enbrel. Lægen vil afgøre, om forebyggende behandling mod skoldkopper er hensigtsmæssig.
- **Latex:** Kanylehætten er lavet af latex (tørt naturgummi). Kontakt din læge før brug af Enbrel, hvis kanylehætten skal håndteres af, eller Enbrel indgives til, en person med kendt eller mulig overfølsomhed (allergi) over for latex.
- **Alkoholmisbrug:** Enbrel må ikke bruges til behandling af leverbetændelse (hepatitis) i forbindelse med alkoholmisbrug. Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har eller har haft et alkoholmisbrug.
- **Wegeners granulomatose:** Enbrel anbefales ikke til behandling af Wegeners granulomatose, som er en sjælden betændelsessygdom. Hvis du eller dit barn lider af Wegeners granulomatose, skal du tale med din læge.
- **Lægemidler mod sukkersyge (diabetes):** Fortæl det til lægen, hvis du eller barnet har sukkersyge eller modtager behandling mod sukkersyge. Lægen kan beslutte, at du eller barnet skal have en mindre dosis af lægemidlet mod sukkersyge, mens du eller barnet får Enbrel.

Børn og unge

Vaccinationer: Hvis det er muligt, skal børn være ajour med alle vaccinationer, før du får Enbrel. Nogle vacciner, som for eksempel oral poliovaccine, må ikke gives, mens man får Enbrel. Spørg barnets læge, inden barnet får nogen vacciner.

Enbrel må normalt ikke bruges til behandling af polyartrit eller udvidet oligoartrit hos børn under 2 år, til behandling af børn med enthesitis-relateret artrit eller psoriasisartrit under 12 år, eller til behandling af psoriasis hos børn under 6 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Enbrel

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler (herunder anakinra, abatacept eller sulfasalazin). Det gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept. Du eller barnet

bør ikke bruge Enbrel sammen med lægemidler, som indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept.

Graviditet og amning

Enbrel bør kun anvendes under graviditet, hvis det er absolut nødvendigt. Kontakt din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Hvis du har taget Enbrel under graviditeten, kan dit spædbarn have en øget risiko for at få en infektion. Desuden viste et studie, at barnet hyppigere havde medfødte misdannelser, når kvinden havde taget Enbrel under graviditeten, sammenlignet med kvinder, der ikke havde taget Enbrel eller andre tilsvarende lægemidler (TNF-antagonister) under graviditet. Det var ikke en bestemt type af medfødte misdannelser, der blev indberettet. Et andet studie fandt ingen øget risiko for fødselsdefekter, hvis moderen havde taget Enbrel under graviditeten. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, om fordelene ved behandlingen opvejer den mulige risiko for dit barn.

Tal med din læge, hvis du gerne vil amme, mens du er i behandling med Enbrel. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner om din brug af Enbrel under graviditet og amning, før dit barn får en hvilken som helst vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Anvendelse af Enbrel forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

Enbrel indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Enbrel

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du føler, at virkningen af Enbrel er for stærk eller for svag, skal du kontakte din læge eller apotek.

Kassetten til dosisdispenser findes i doseringsstyrkerne 25 mg og 50 mg.

Dosering til voksne patienter (18 år og derover)

Reumatoid artrit (leddegigt), psoriasisartrit (psoriasisgigt) og aksial spondylartrit, herunder ankyloserende spondylitis (rygsøjlegigt):

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen givet som en injektion under huden. Lægen kan dog beslutte en anden hyppighed for injicering af Enbrel.

Plaque psoriasis:

Den almindelige dosis er 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen.

Alternativt kan 50 mg indgives to gange om ugen i op til 12 uger efterfulgt af 25 mg to gange om ugen eller 50 mg en gang om ugen.

Lægen vil afgøre, hvor længe du skal tage Enbrel, og om gentagende behandling er nødvendig, afhængig af hvordan du reagerer på behandlingen. Hvis der ikke er nogen effekt af Enbrel-behandlingen efter 12 uger, fortæller lægen dig måske, at behandlingen skal stoppes.

Brug til børn og unge

Den dosis og doseringshyppighed, der er passende til barnet eller den unge, vil variere afhængigt af barnets vægt og sygdom. Lægen vil fastsætte den korrekte dosis til barnet og vil ordinere en passende styrke af Enbrel (10 mg, 25 mg eller 50 mg).

Til polyartrit eller udvidet oligoartrit hos patienter fra 2-årsalderen og til enthesitis-relateret artrit eller psoriasisgigt hos patienter fra 12-årsalderen er den sædvanlige dosis 0,4 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 25 mg) to gange om ugen, eller 0,8 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 50 mg) en gang om ugen.

Til psoriasis hos patienter fra 6-års-alderen er den sædvanlige dosis 0,8 mg Enbrel per kg kropsvægt (op til højst 50 mg) og bør gives en gang om ugen. Hvis Enbrel ikke har nogen virkning på barnets tilstand efter 12 uger, kan lægen fortælle dig, at behandlingen stoppes.

Lægen vil give dig nøjagtige anvisning i klargøring og afmåling af den rette dosis.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Enbrel indgives som en injektion under huden (subkutan injektion).

Enbrel kan anvendes med eller uden mad og drikke.

Detaljeret vejledning om injektion af Enbrel findes i ”Brugervejledning”. Bland ikke Enbrel-opløsningen med andre lægemidler.

For at hjælpe dig med at huske, hvilke ugedage Enbrel skal tages, kan det være en hjælp at skrive det i en kalender.

Hvis du har taget for meget Enbrel

Hvis du har anvendt mere Enbrel, end du bør (enten ved at injicere for meget en enkelt gang eller ved at anvende det for ofte), bør du straks tale med lægen eller apoteket. Medbring altid lægemiddelpakningen også selv om den er tom.

Hvis du har glemt at injicere Enbrel

Hvis du glemmer en injektion, skal du injicere, så snart du kommer i tanke om det, medmindre at den næste planlagte dosis er den følgende dag. I det tilfælde skal du springe den glemte dosis over. Fortsæt dernæst med at tage din indsprøjtning på de sædvanlige dage. Hvis du ikke husker det før den dag, du skal tage den næste dosis, må du ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme dag) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Enbrel

Symptomerne kan vende tilbage, hvis behandlingen stopper.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner

Hvis en eller flere af følgende reaktioner optræder, må du ikke injicere mere Enbrel. Fortæl det straks til lægen eller tag på skadestuen på det nærmeste hospital.

- Besvær med at synke eller trække vejret.
- Opsvulmen af ansigt, hals, hænder eller fødder.
- Følelse af nervøsitet eller angst, bankende fornemmelser eller pludselig rødmen i huden og/eller en følelse af varme.
- Kraftigt udslæt, kløe eller nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør).

Alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. Hvilken som helst af ovennævnte symptomer kan dog tyde på en allergisk reaktion over for Enbrel, og du skal derfor søge øjeblikkelig lægehjælp.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du eller dit barn får en eller flere af følgende bivirkninger, kan du eller barnet have brug for omgående lægehjælp.

- Tegn på **alvorlig infektion**, som f.eks. høj feber evt. ledsaget af hoste, stakåndethed, kuldegysninger, slaphed eller et varmt, rødt, ømt, smertende område på hud eller led.
- Tegn på **blodsygdom**, som f.eks. blødning, blå mærker eller blegthed.
- Tegn på **nervesygdom**, som f.eks. følelseløshed eller snurren, synsforstyrrelser, øjensmerte eller pludselig svaghed i en arm eller ben.
- Tegn på **hjertheinsufficiens** eller **forværring af hjertheinsufficiens**, som f.eks. træthed eller stakåndethed ved aktivitet, opsvulmen af anklerne, en følelse af oppustethed i nakken eller maven, stakåndethed eller hosten om natten, blåligfarvning af neglene eller rundt om læberne.
- **Tegn på kræft**. Kræft kan påvirke hele kroppen, herunder hud og blod, og mulige tegn på kræft afhænger af typen og lokalisering i kroppen. Disse symptomer kan være vægttab, feber, hævelser (med eller uden smerte), vedvarende hoste, knuder eller udvækster på huden.
- Tegn på **autoimmune reaktioner** (hvor der dannes antistoffer, der kan skade normalt væv), som f.eks. smerter, kløe, svaghed og unormal vejrtrækning, tankegang, følesans eller syn.
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, herunder vægtændringer, vedvarende udslæt, feber led- eller muskelsmerter, eller træthed.
- **Tegn på betændelse i blodkarrene**, herunder smerter, feber, rødme eller varme i huden eller kløe.

Dette er sjældne eller usædvanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstande (hvoraf nogle i sjældne tilfælde kan være dødelige). Hvis disse tegn forekommer, skal du omgående fortælle det til lægen eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital.

Nedenstående bivirkninger for Enbrel er inddelt i grupper efter faldende frekvens.

- **Meget almindelig** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer:
Infektioner (herunder forkølelse, bihulebetændelse, bronkitis, urinvejsinfektioner og hudinfektioner). Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, blå mærker, rødme, kløe, smerte og opsvulmen), (optræder ikke så ofte efter den første måneds behandling; nogle patienter har haft en reaktion på et injektionssted, som har været brugt for nylig) og hovedpine.
- **Almindelig**: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer:
Allergiske reaktioner, feber, udslæt, kløe, antistoffer mod normalt væv (autoantistofdannelse).
- **Ikke almindelig** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer:
Alvorlige infektioner (herunder lungebetændelse, dybe hudinfektioner, ledinfektioner, blodinfektion og infektioner andre steder), forværring af hjertheinsufficiens (hjertesvigt), lavt antal røde blodceller, lavt antal hvide blodceller, lavt antal neutrofiler (en type hvide blodceller), lavt antal blodplader, hudkræft (ikke melanom), lokal opsvulmen af huden

(angioødem), nældefeber (hævede pletter af rød eller bleg hud, som ofte klør), betændelse i øjet, psoriasis (nyopstået eller forværret), inflammation (betændelsesagtig tilstand) i blodkarrene, hvilket kan påvirke flere organer, forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver (hos patienter, der også får behandling med methotrexat, er hyppigheden af forhøjede tal for leverfunktion i blodprøver almindelig), mavekramper eller mavesmerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer).

- **Sjælden** kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer:
Alvorlige allergiske reaktioner (herunder alvorlig lokal opsvulmen af huden og hiven efter vejret), lymfom (en form for blodkræft), leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv), melanom (en form for hudkræft), kombineret lavt antal blodplader, røde og hvide blodceller, sygdomme i nervesystemet (med alvorlig muskelsvaghed og tegn og symptomer svarende til dissemineret sklerose eller betændelse i øjets nerver eller nerver i rygmarven), tuberkulose, nyopstået hjertesvigt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomerne kan omfatte vedvarende udslæt, feber, ledsmerter og træthed), hududslæt som kan føre til alvorlig blæredannelse og afskalning af huden, lichenoide reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), leverbetændelse, der udløses af kroppens immunsystem (autoimmun hepatitis; hos patienter der samtidig får behandling med methotrexat er hyppigheden 'ikke almindelig'), lidelse i immunsystemet, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (sarkoidose), inflammation eller ardannelse i lungerne (hos patienter, som også behandles med methotrexat, er hyppigheden af inflammation eller ardannelse i lungerne 'ikke almindelig'), beskadigelse af de bittesmå filtre inde i dine nyrer, hvilket fører til dårlig nyrefunktion (glomerulonefritis).
- **Meget sjælden** kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer: Knoglemarvens manglende evne til at danne vigtige blodceller.
- **Bivirkninger**, hvor hyppigheden ikke er kendt: En form for hudkræft (Merkelcellecarcinom). Kaposis sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden). Overaktivering af de hvide blodlegemer i forbindelse med inflammation (makrofag-aktiverings-syndrom); genopblussen af hepatitis B (en type leverbetændelse), forværring af en tilstand kaldet dermatomyositis (viser sig ved svaghed og inflammation (en betændelseslignende reaktion) i musklerne og hududslæt).

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

Bivirkninger og deres frekvens hos børn og unge svarer til dem, der er beskrevet ovenfor.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar kassetten til dosisdispenser i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Når kassetten til dosisdispenser er taget ud af køleskabet, skal du vente ca. 15-30 minutter på, at Enbrel-injektionsvæsken i kassetten til dosisdispenser opnår stuetemperatur. Må ikke opvarmes på nogen anden måde. Herefter anbefales umiddelbar brug.

Kassetten til dosisdispenser kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode på op til 4 uger beskyttet mod lys, hvorefter den ikke må nedkøles igen. Enbrel skal kasseres, hvis det ikke er brugt inden for 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet. Det anbefales, at du noterer den dato, hvor Enbrel dosisdispenseren tages ud af køleskabet, og den dato, hvor Enbrel skal kasseres (højst 4 uger efter, at det er taget ud af køleskabet).

Kontroller injektionsvæsken i kassetten til dosisdispenser ved at se gennem inspektionsvinduet. Injektionsvæsken skal være klar eller svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler. Dette udseende er normalt for Enbrel. Opløsningen må ikke bruges, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis den indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor. Hvis du er bekymret over opløsningens udseende, skal du kontakte dit apotek for assistance.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Enbrel indeholder:

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser

Aktivt stof: etanercept. Hver kassette til dosisdispenser indeholder 1,0 ml opløsning, der indeholder 50 mg etanercept.

Øvrige indholdsstoffer: saccharose, natriumchlorid, L-Argininhydrochlorid, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Enbrel leveres som en injektionsvæske, opløsning i en kassette til dosisdispenser, som er klar til brug. Kassetten til dosisdispenser skal anvendes sammen med SMARTCLIC-anordningen. Denne anordning leveres separat. Opløsningen er klar til opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun.

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i kassette til dosisdispenser

Æskerne indeholder 2, 4 eller 12 kassetter til dosisdispenser med 4, 8 eller 24 alkoholservietter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Enbrel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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.
Tel: +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.
Sími: +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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Brugervejledning

Enbrel

(etanercept)

50 mg/1 ml

Kun til subkutan injektion

Vigtig information

- Gem denne brugervejledning, den viser trin for trin, hvordan du klargør og giver en injektion.
- Brug først Enbrel, når du har læst og forstået denne brugervejledning.
- Brug først Enbrel, når sundhedspersonen har vist dig, hvordan du skal gøre.
- Kassetten til dosisdispenser indeholder en enkelt dosis Enbrel og må kun bruges sammen med SMARTCLIC-anordningen.
- Kassetten til dosisdispenser og SMARTCLIC-anordningen omtales i det følgende som "kassetten" og "anordningen".
- Hvis det er første gang, du bruger anordningen, skal du sørge for at følge klargøringsvejledningen i den separate brugermanual. Det er ikke muligt at bruge anordningen, før klargøringen er korrekt gennemført.
- Forsøg **ikke** at bruge kassetten med en anden anordning.
- Del **ikke** kassetten eller din anordning med andre personer.
- Ryst **ikke** kassetten eller anordningen med isat kassette.
- Genanvend **ikke** kassetten, hvis du først har taget kanylehætten af.
- Undlad at spilde væske på kassetterne eller anordningen. Kassetterne eller anordningen må aldrig skylles eller nedsænkes i vand.
- Der henvises til den separate anordningsbrugermanual for oplysninger om, hvordan du åbner menuer, bruger øvekassetten, avanceret brug og fejlfinding af fejlmeddelelser.

Opbevaring

- Kassetterne skal opbevares i køleskab mellem 2 °C til 8 °C. Kassetterne må **ikke** nedfryses. Kassetterne må **ikke** opbevares i anordningen.
- Kassetterne skal opbevares i den originale karton, indtil de skal bruges, for at beskytte mod direkte sollys.
- Kassetterne kan opbevares ved stuetemperatur op til 25 °C i op til 4 uger. De må **ikke** stilles tilbage i køleskabet, når først de har nået stuetemperatur.
- Kassetterne og anordningen skal opbevares utilgængeligt for børn og unge.
- Der henvises til brugermanualen til anordningen for oplysninger om, hvordan den opbevares og rengøres.

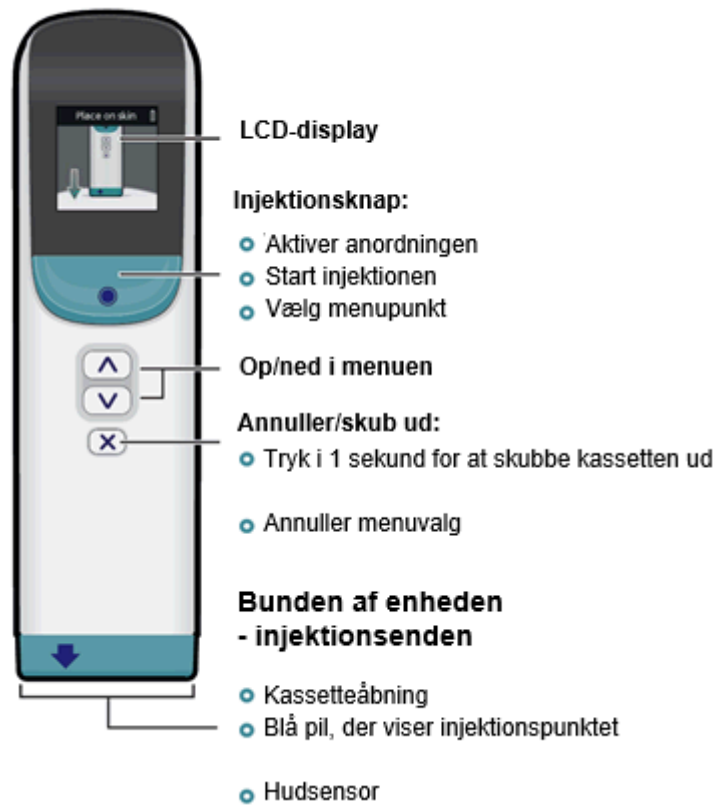
Artikler, du har brug for

- **Saml** følgende artikler på en ren overflade:
 - o Kartonen med Enbrel-kassetter
 - o Din SMARTCLIC-anordning
 - o Alkoholservietter
 - o Rene vatrondeller eller gazeservietter (medfølger ikke)
 - o En egnet beholder til skarpe genstande (medfølger ikke)
- Du må **ikke** bruge kassetten, hvis kartonen tabes eller beskadiges.
Bemærk: Spørg en sundhedsperson, hvis du ikke har alt det, du skal bruge.

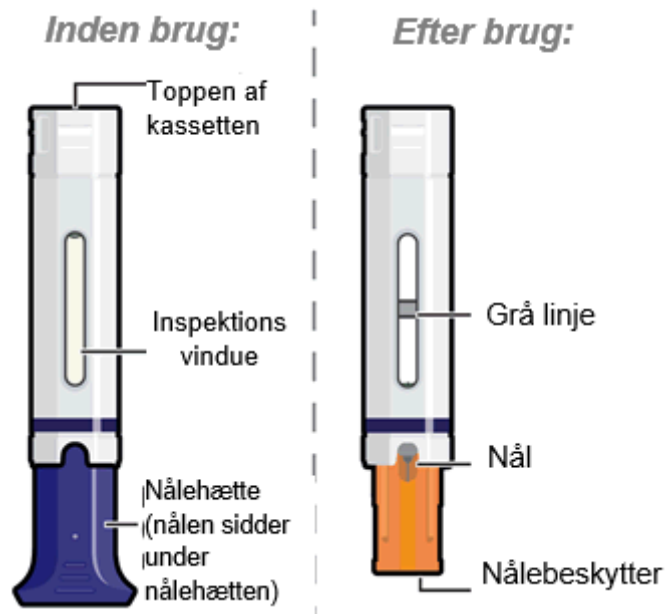
Anordningen:

Der henvises til brugermanualen for yderligere oplysninger.

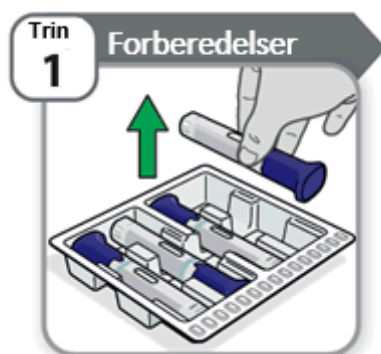
Toppen af anordningen



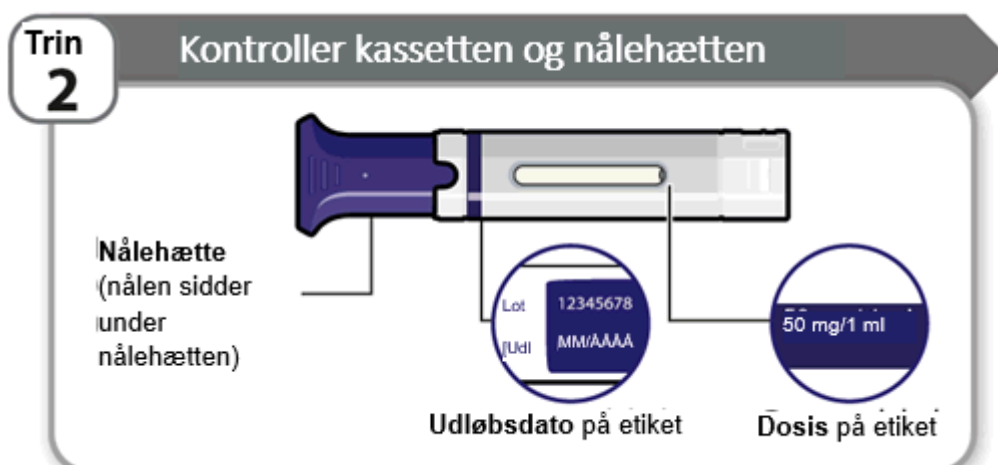
Kassetten:



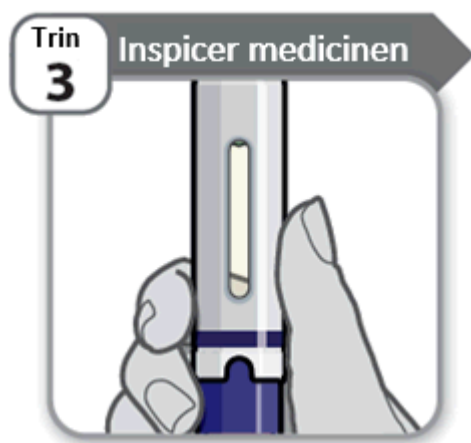
Klargøringstrin



- **Fjern** 1 kassette fra bakken i kartonen.
- **Stil** kartonen med eventuelle ubrugte kassetter tilbage i køleskabet.
- **Vask** og tør hænderne.
- For at sikre en mere behagelig injektion kan du lade kassetten ligge ved stuetemperatur i cirka **15-30 minutter** væk fra direkte sollys.
Brug **ikke** andre metoder til at varme kassetten.

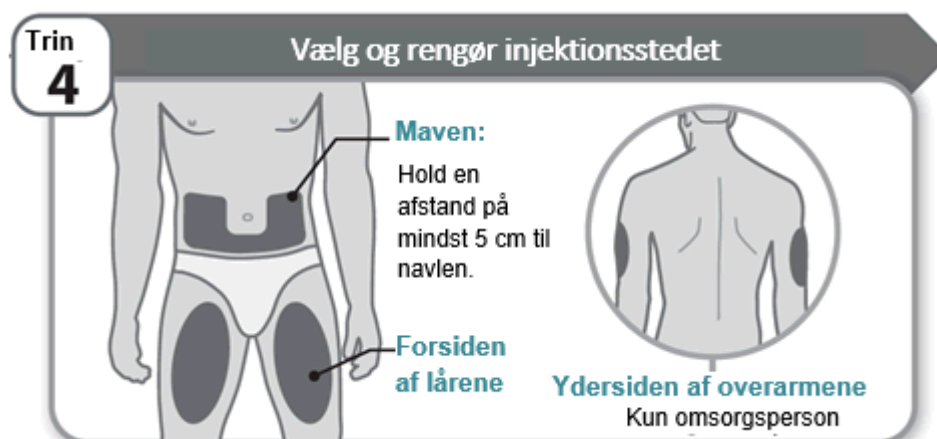


- **Kontroller** udløbsdatoen og lægemiddeldosis, som er trykt på etiketten. Må **ikke** anvendes, hvis udløbsdatoen er overskredet eller hvis det ikke er den dosis, du har fået ordineret.
- **Kontroller** kassetten, og brug den **ikke**, hvis:
 - o Den har været tabt, heller ikke selv om den ser uskadt ud
 - o Den er beskadiget
 - o Kanylehætten sidder løst
 - o Den har været nedfrosset eller udsat for varme
 - o Den har ligget ved stuetemperatur i mere end 4 uger
 - o Den har været sat tilbage i køleskabet efter at have nået stuetemperatur.
- Du må **ikke** fjerne kanylehætten, før vejledningen beder dig om det.



- **Inspicer** lægemidlet gennem inspektionsvinduet. Den skal være klar eller svagt opaliserende, farveløs til svagt gul eller lysebrun og kan indeholde små, hvide eller næsten gennemsigtige proteinpartikler - dette er helt normalt.
- Lægemidlet må **ikke** bruges, hvis det er misfarvet eller uklart, eller hvis det indeholder andre partikler end dem, der er beskrevet ovenfor.
- Kassetten må **ikke** rystes.

Bemærk: Tal med en sundhedsperson, hvis du har spørgsmål om lægemidlet.



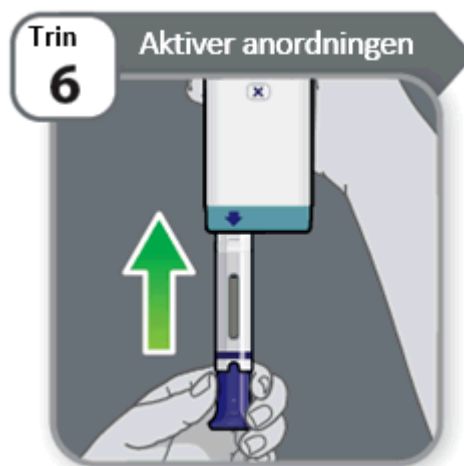
- **Vælg altid** et område på maven, forsiden af lårene eller ydersiden af overarmene (kun omsorgsperson).
 - **Vælg** et injektionssted mindst 3 cm fra det sted, hvor du sidst injicerede, og mindst 5 cm fra navlen.
 - Du må **ikke** injicere i nærheden af knogler eller områder, hvor huden har rifter eller sår, blå mærker eller er rød, øm eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker.
 - Du må **ikke** injicere gennem tøj.
- Bemærk:** Hvis du har psoriasis, må du **ikke** injicere direkte ind i hudområder eller læsioner, der er hævede, fortykkede, røde eller skællede.

- **Rengør** injektionsstedet med den medfølgende alkoholserviet og **lad tørre**.

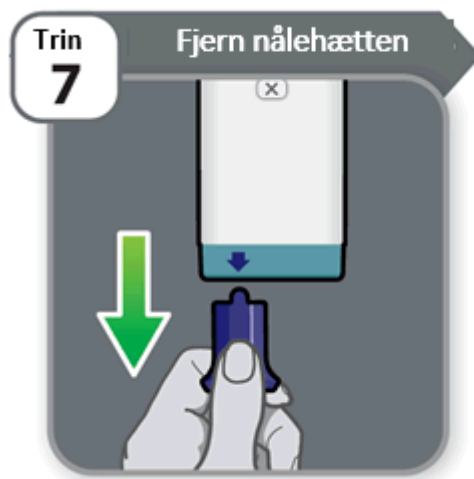


- **Rengør** enden af injektionsanordningen med den medfølgende alkoholserviet.
- **Lad** injektionsanordningen tørre, før du giver injektionen.

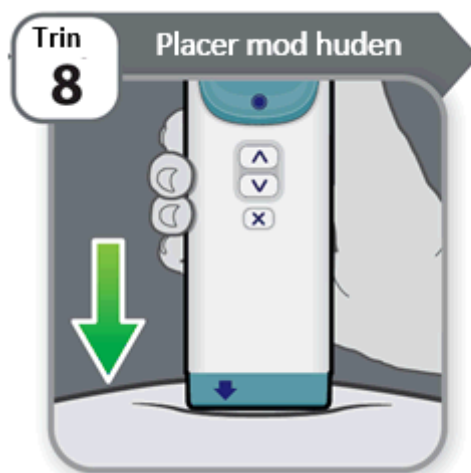
Injektionstrin



- **Tryk** kassetten **lige** gennem kassetteåbningen med et fast tryk uden at dreje den, indtil den ikke kan komme længere. Anordningen aktiveres, når kassetten er blevet isat korrekt.
- **Kontroller**, at displayet viser 50 mg, og at udløbsdatoen ikke er overskredet.
Bemærk: Anordningen slår fra efter 90 sekunder uden aktivitet. Tryk på injektionsknappen, og hold den nede, for at aktivere anordningen igen.



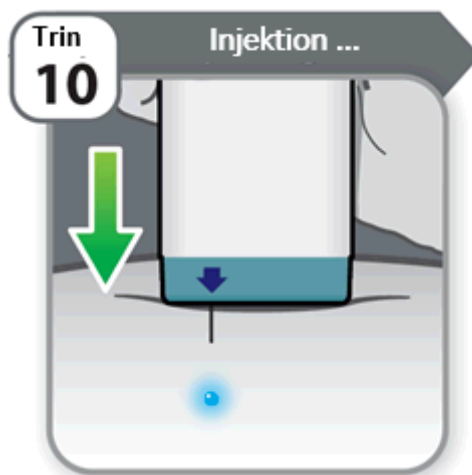
- **Fjern** kanylehætten ved at trække den ned med et fast træk.
 - **Bortskaf** kanylehætten i en dertil egnet beholder til skarpe genstande.
 - **Injicer** snarest muligt efter at have fjernet kanylehætten.
 - Sæt **ikke** kanylehætten på igen.
- Forsigtighed:** Stik **ikke** fingrene ind i anordningen, når du har fjernet kanylehætten, for at undgå kanylestikskader.
- Bemærk:** Du kan annullere injektionen og skubbe kassetten ud ved at trykke på knappen Annuller/skub ud (X) i 1 sekund.



- **Placer** anordningen således, at den **blå pil** peger i en 90-graders vinkel imod injektionsstedet.
 - **Sørg for**, at du kan se displayet på anordningen.
 - **Undlad** at klemme huden omkring injektionsstedet.
- Forsigtighed:** Hvis du taber anordningen med kassetten isat, skal du skubbe kassetten ud og kassere den.
- Der henvises til siden Fejlfinding i brugermanualen til anordningen.



- **Tryk og hold** på injektionsknappen for at begynde injektionen, når displayet beder om det.
Bemærk: Så snart injektionen er påbegyndt, kan du slippe injektionsknappen.



- **Hold** anordningen mod huden, og vent, mens lægemidlet bliver indsprøjtet.
- **Hold øje med** displayet på anordningen.
- **Undlad** at bevæge, vippe eller fjerne anordningen fra huden, før det fremgår af displayet, at du skal gøre det.
Bemærk: Hvis du fjerner anordningen, før du bliver bedt om det, må du **ikke** placere den igen over injektionsstedet eller injicere en ny dosis. Kontakt en sundhedsperson for rådgivning.



- **Løft og hold** anordningen væk fra huden. Anordningen viser, at injektionen er gennemført.
- **Vent.** Kassetten skubbes delvist ud af bunden af anordningen. Dette kan tage op til 10 sekunder.
Undlad at dække bunden af anordningen så længe.
Undlad at stikke fingrene ind i anordningen, eftersom kanylen er blotlagt så længe.
- Hvis du bemærker en blodplet, skal du trykke en vatrondel eller et stykke gaze over injektionsstedet, indtil blødningen stopper. **Undlad** at gnide.



- **Træk** kassetten lige ud, så snart anordningen har skubbet den delvist ud.
- **Kontroller**, at kassetten er tom, og at der ses en grå linje i inspektionsvinduet. Hvis dette ikke er tilfældet, har du muligvis ikke fået den fulde dosis. Kontakt en sundhedsperson for rådgivning.
- Du må **ikke** genbruge kassetten eller sætte den tilbage i anordningen.
- **Bortskaf** straks den brugte kassette i en dertil egnet beholder til skarpe genstande som anvist af sundhedspersoner eller apotekspersonalet og i overensstemmelse med de lokale regler vedrørende sundhed og sikkerhed.

--Slut på brugervejledning--