

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Erelzi 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
Erelzi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
Erelzi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Erelzi 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept.

Erelzi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg etanercept.

Erelzi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver ferdigfylte penn inneholder 50 mg etanercept.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon)

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon) i ferdigfylt penn (SensReady-penn)

Oppløsningen er klar eller lett blakket, fargeløs til svakt gulaktig.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

#### Revmatoid artritt

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

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

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

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

### Juvenil idiopatisk artritt

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

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

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

### Psoriasisartritt

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

### Aksial spondylartritt

#### *Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt, AS)*

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

#### *Ikke-radiografisk aksial spondylartritt*

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

### Plakkpsoriasis

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

### Pediatrisk plakkpsoriasis

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

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

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

Erelzi er tilgjengelig i styrkene 25 mg og 50 mg.

## Dosering

### *Revmatoid artritt*

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

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

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

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

### *Plakkpsoriasis*

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

## Spesielle populasjoner

### *Nedsatt nyre- og leverfunksjon*

Dosetilpasning er ikke nødvendig.

### *Eldre*

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

### *Pediatrik populasjon*

Erelzi er kun tilgjengelig som 25 mg ferdigfylte sprøyte og 50 mg ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn. Det er derfor ikke mulig å administrere Erelzi til pediatriske pasienter som krever mindre enn en full 25 mg eller 50 mg dose. Pediatriske pasienter som krever andre doser enn fulle 25 mg eller 50 mg doser, skal ikke få Erelzi. Dersom en alternativ dose kreves, skal andre produkter som inneholder etanercept og som gjør dette mulig, brukes.

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

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

Det finnes ingen tilgjengelige data.

### *Juvenil idiopatisk artritt*

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

Hetteglass på 10 mg styrke kan være bedre egnet ved administrering til barn under 25 kg med juvenil idiopatisk artritt (JIA)..

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

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

#### Pediatrik plakkpsoriasis (6 år og eldre)

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

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

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

#### Administrasjonsmåte

Erelzi administreres ved subkutan injeksjon (se pkt. 6.6).

Instruksjoner for administrering er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, pkt. 7, ”Instruksjoner for bruk av Erelzi ferdigfylt sprøyte” eller ”Instruksjoner for bruk av Erelzi ferdigfylt penn”. Detaljerte instruksjoner om utilsiktet avvik i dose eller doseringsintervall, inkludert glemte dose, finnes i pkt. 3 i pakningsvedlegget.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

Sepsis eller risiko for utvikling av sepsis.

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

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

#### Infeksjoner

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

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

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

### Tuberkulose

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

Før oppstart av behandling med Erelzi, skal alle pasienter utredes for både aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose. Denne utredningen skal inkludere en detaljert anamnese med tidligere tuberkulose eller mulig tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller nåværende immunosuppressiv behandling. Passende screeningtester, for eksempel tuberkulin hudtest og røntgenbilde av brystet, bør utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan forekomme). Det er anbefalt at det noteres i pasientkortet at disse testene er utført. Leger gjøres oppmerksom på risikoen for falske negative resultater av tuberkulin hudtest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunosupprimert.

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

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

### Reaktivering av hepatitt B

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

### Forverring av hepatitt C

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

### Samtidig behandling med anakinra

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

### Samtidig behandling med abatacept

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

### Allergiske reaksjoner

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

### Immunsuppresjon

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

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

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

### Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

#### *Solide og hematopoetiske maligniteter (med unntak av hudkreft)*

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

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

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

Etter markedsføring er det rapportert om maligniteter, som enkelte ganger kan være dødelige, hos barn, ungdom og unge voksne (opptil 22 år) behandlet med TNF-antagonister

(behandlingsinitiering  $\leq 18$  år), inkludert etanercept. Omtrent halvparten av disse tilfellene var lymfomer. De andre tilfellene representerte en rekke forskjellige maligniteter inkludert sjeldne maligniteter som typisk forbindes med immunsuppresjon. En risiko for utvikling av maligniteter hos barn og ungdom behandlet med TNF-antagonister kan ikke utelukkes.

### *Hudkreft*

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

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

### Vaksinasjoner

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

### Dannelse av autoantistoffer

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

### Hematologiske reaksjoner

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

### Nevrologiske forstyrrelser

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



## Kombinasjonsbehandling

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

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

## Nedsatt lever- og nyrefunksjon

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

## Kongestiv hjertesvikt

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

## Alkoholisk hepatitt

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

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

## Wegeners granulomatose

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

## Hypoglykemi hos pasienter som får behandling for diabetes

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

## Spesielle populasjoner

### *Eldre*

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

### *Pediatrik populasjon*

#### Vaksinasjoner

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

#### Innhold av natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 25 mg eller 50 mg, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Kombinasjonsbehandling med anakinra

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

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

### Kombinasjonsbehandling med abatacept

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

### Kombinasjonsbehandling med sulfasalazin

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

### Ikke-interaksjoner

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Fertile kvinner

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

##### Graviditet

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

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

##### Amming

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

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

##### Fertilitet

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

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

##### Bivirkningstabell

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

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

<b>Organklasse-system</b>	<b>Svært vanlige ≥1/10</b>	<b>Vanlige ≥1/100 til &lt;1/10</b>	<b>Mindre vanlige ≥1/1000 til &lt;1/100</b>	<b>Sjeldne ≥1/10 000 til &lt;1/1000</b>	<b>Svært sjeldne &lt; 1/10 000</b>	<b>Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (inkludert øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, cystitt, hudinfeksjon)*		Alvorlige infeksjoner (inkludert pneumoni, cellulitt, bakteriell artritt, sepsis og parasittinfeksjon)*	Tuberkulose, opportunistiske infeksjon (inkludert invasive sopp-, protoz-, bakterielle, atypiske mykobakterielle, virale infeksjoner og Legionella)*		Reaktivering av hepatitt B, listeria
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Non-melanom hudkreft* (se pkt. 4.4)	Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukemi		Merkel-celle-karsinom (se pkt. 4.4), Kaposi sarkom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, nøytropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hemofagocytisk histiocytose (makrofag aktiveringsyndrom)*
Forstyrrelser i immunsystemet		Allergiske reaksjoner (se Hud- og underhudsykdommer), dannelse av autoantistoffer*	Vaskulitt (deriblant antinøytrofil cytoplasma-antistoff-positiv vaskulitt)	Alvorlige allergiske/anafylaktiske reaksjoner (inkludert angioødem, bronkospasmer), sarkoidose		Forverring av symptomer på dermatomyositt

<b>Organklasse-system</b>	<b>Svært vanlige ≥1/10</b>	<b>Vanlige ≥1/100 til &lt;1/10</b>	<b>Mindre vanlige ≥1/1000 til &lt;1/100</b>	<b>Sjeldne ≥1/10 000 til &lt;1/1000</b>	<b>Svært sjeldne &lt; 1/10 000</b>	<b>Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)</b>
Nevrologiske sykdommer	Hodepine			CNS-demyeliniseringstilfeller som minner om multippel sklerose eller lokaliserte demyeliniseringsforhold som for eksempel optikusnevritt og transvers myelitt (se pkt. 4.4), perifere demyeliniseringstilfeller inkludert Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motor nevropati (se pkt. 4.4), kramper		
Øyesykdommer			Uveitt, skleritt			
Hjertesykdommer			Forverring av kongestiv hjertesvikt (se pkt. 4.4)	Nytt utbrudd av kongestiv hjertesvikt (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Interstitiell lungesykdom (inkludert pneumonitt og pulmonal fibrose)*		
Gastrointestinale sykdommer			Inflammatorisk tarmsykdom			
Sykdommer i lever og galleveier			Økte nivåer av leverenzymmer*	Autoimmun hepatitt*		

Organklasse-system	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$	Svært sjeldne $< 1/10\ 000$	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Hud- og underhuds-sykdommer		Kløe, utslett	Angiødem, psoriasis (inkludert nytt utbrudd eller forverring og pustuløs, hovedsakelig i håndflater og fotsåler), urtikaria, psoriasislignende utslett	Steven-Johnsons syndrom, kutan vaskulitt (inkludert hypersensitivitet-svaskulitt), erythema multiforme, lichenoid reaksjoner	Toksisk epidermal nekrolyse	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Kutan lupus erythematosus, subakutt kutan lupus erythematosus, lupus-lignende syndrom		
Sykdommer i nyre og urinveier						Glomerulone fritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert blødninger, hematom, erytem, kløe, smerte, hevelse)*	Pyreksi				

\*se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger under.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer*

Etthundre og tjue (129) nye maligniteter av ulike typer, ble observert hos 4114 pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med etanercept i opptil omtrent 6 år i kliniske studier, deriblant 231 pasienter behandlet med etanercept i kombinasjon med metotreksat i den toårige aktiv-kontrollerte studien. Observerte rater og nyforekomster i disse kliniske studiene var som forventet for den studerte populasjonen. Det ble rapportert om totalt to maligniteter i kliniske studier av omtrent to års varighet, som involverte 240 etanercept -behandlede pasienter med psoriasisartritt. I kliniske studier av mer enn to års varighet hos 351 pasienter med Bekhterevs sykdom, ble det rapportert 6 maligniteter hos etanercept -behandlede pasienter. Det er blitt rapportert 30 maligniteter og 43 tilfeller av non-melanom hudkreft hos en gruppe på 2711 pasienter med plakkpsoriasis som ble behandlet med etanercept i åpne og dobbeltblinde studier i opptil 2,5 år.

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

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

#### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

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

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

#### *Alvorlige infeksjoner*

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

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

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

Opportunistiske infeksjoner har blitt rapportert i forbindelse med etanercept, inkludert invasive sopp-, parasitt- (inkl. protozo-), virale (inkludert herpes zoster), bakterielle (inkludert *Listeria* og *Legionella*) og atypiske mykobakterielle infeksjoner. I et samlet datasett av kliniske studier, var den samlede forekomsten av opportunistiske infeksjoner 0,09% for de 15 402 personene som fikk etanercept. Eksponeringstilpasset hyppighet var 0,06 hendelser per 100 pasientår. Erfaring etter markedsføring viser at omtrent halvparten av alle globale tilfeller av opportunistiske infeksjoner var invasive soppinfeksjoner. De invasive soppinfeksjonene som ble rapportert oftest inkluderte *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Invasive soppinfeksjoner sto for mer enn halvparten av alle dødsfall blant pasientene som utviklet opportunistiske infeksjoner. Flertallet av rapportene med fatalt utfall, var hos pasienter med *Pneumocystis* pneumoni, uspesifiserte systemiske soppinfeksjoner og aspergillose (se pkt. 4.4).



### *Autoantistoffer*

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

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

### *Pancytopeni og aplastisk anemi*

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

### *Interstitiell lungesykdom*

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

### *Samtidig behandling med anakinra*

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

### *Økte nivåer av leverenzymmer*

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

### *Autoimmun hepatitt*

I kontrollerte kliniske studier med etanercept på tvers av alle indikasjoner var frekvensen (insidensandelen) av autoimmun hepatitt hos pasienter som fikk etanercept uten samtidig metotreksat, på 0,02 % (frekvens sjelden). I de kontrollerte kliniske studiene som tillot samtidig behandling med etanercept og metotreksat, var frekvensen (insidensandelen) av autoimmun hepatitt på 0,24 % (frekvens mindre vanlig).

## Pediatrik populasjon

### *Bivirkninger hos barn med juvenil idiopatisk artritt*

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

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

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

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

### *Bivirkninger hos barn med plakkpsoriasis*

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

## Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

Det ble ikke observert dosebegrensende toksisitet i løpet av kliniske studier med revmatoid artritt-pasienter. Det høyeste dosenivået som ble vurdert var en intravenøs startdose på 32 mg/m<sup>2</sup> etterfulgt av subkutane doser på 16 mg/m<sup>2</sup> gitt to ganger per uke. En pasient med revmatoid artritt selvadministrerte 62 mg etanercept subkutant to ganger per uke i tre uker ved et uhell, uten å oppleve uventede bivirkninger. Det foreligger ingen kjent antidot mot etanercept.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor alfa (TNF-  $\alpha$ )-hemmere, ATC-kode: L04AB01

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

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

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

### Virkningsmekanisme

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

### Klinisk sikkerhet og effekt

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

#### *Voksne pasienter med revmatoid artritt*

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

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

Ca. 15% av pasientene som fikk etanercept oppnådde en ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre enn 5% av pasientene i placeboarmen. Hos pasientene som fikk etanercept kom de kliniske responsene generelt 1 til 2 uker etter behandlingsstart og forekom nesten alltid innen 3 måneder. En doserespons ble observert; resultater med 10 mg lå i mellom placebo og 25 mg. Etanercept var signifikant bedre enn placebo i alle deler av ACR kriteriene så vel som andre parametre på revmatoid artritt sykdomsaktivitet som ikke er inkludert i ACR responskriteriene, slik som

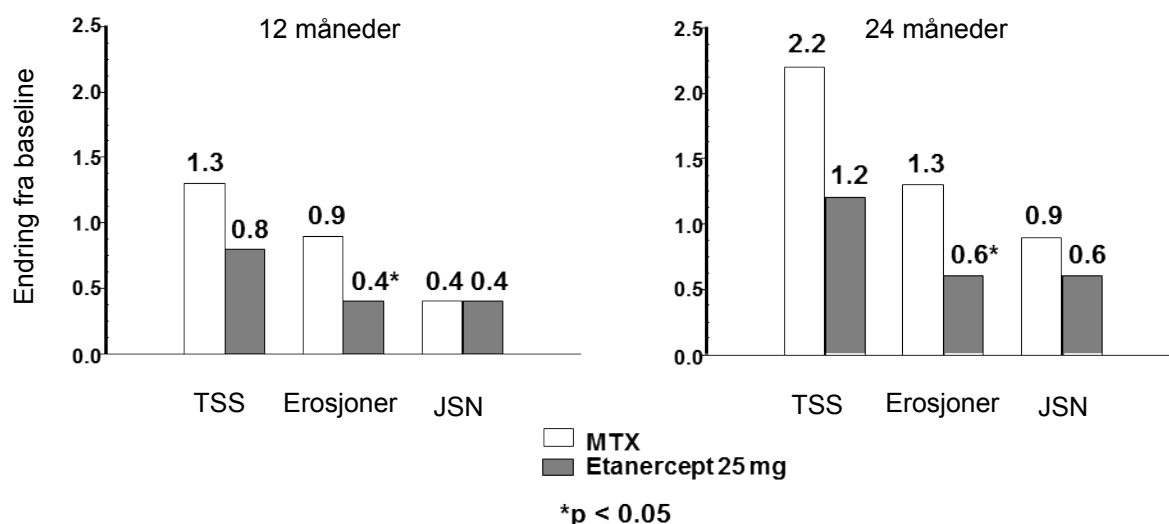
morgenstivhet. Et "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), som inkluderte handikap, vitalitet, mental helse, generell helsestatus og subområder av artritt-assosiert helsestatus, ble administrert hver 3. måned i løpet av studien. Alle subområder av HAQ ble forbedret hos pasienter behandlet med etanercept sammenlignet med kontroller ved 3 og 6 måneder.

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

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

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

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



I en annen aktiv-kontrollert, dobbeltblind, randomisert studie, ble klinisk effekt, sikkerhet og radiografisk progresjon hos revmatoid artritt-pasienter behandlet med etanercept alene (25 mg to ganger i uken), metotreksat alene (7,5-20 mg ukentlig, median dose 20 mg) eller en kombinasjon av etanercept og metotreksat initiert samtidig, sammenlignet hos 682 voksne pasienter med aktiv

revmatoid artritt av 6 måneders til 20 års varighet (median 5 år), som hadde mindre tilfredsstillende respons på minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD) annet enn metotreksat.

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

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

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

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

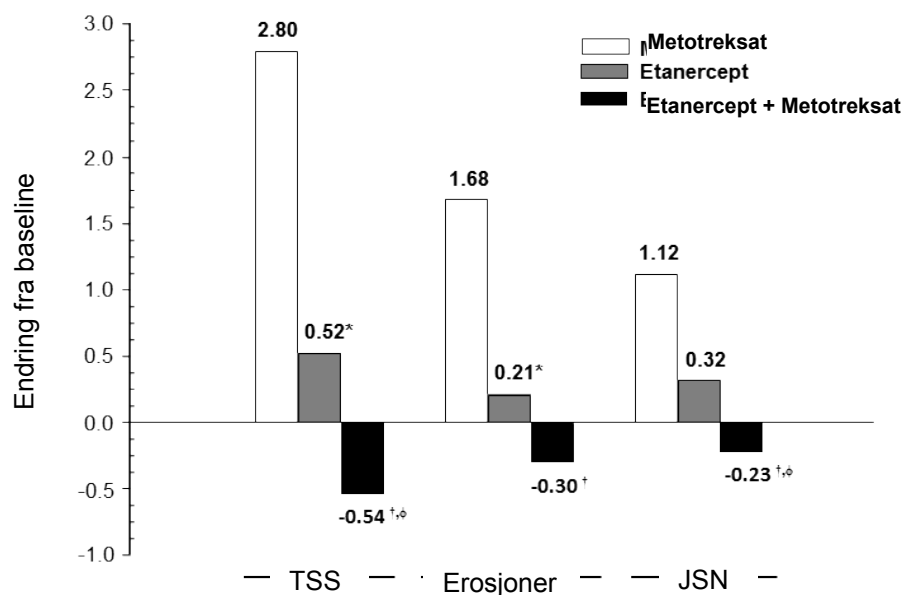
b: Verdier for DAS er gjennomsnitt.

c: Remisjon er definert som DAS < 1,6

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

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

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



Parvis sammenligning p-verdier: \* =  $p < 0,05$  for sammenligninger av etanercept vs. metotreksat, <sup>†</sup> =  $p < 0,05$  for sammenligninger av etanercept + metotreksat vs. metotreksat og  $\phi$  =  $p < 0,05$  for sammenligninger av etanercept + metotreksat vs. etanercept.

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

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

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

### Voksne pasienter med psoriasisartritt

Effekten av etanercept ble vurdert i en randomisert dobbeltblind, placebokontrollert studie med 205 pasienter med psoriasisartritt. Pasientene var mellom 18 og 70 år og hadde aktiv psoriasisartritt ( $\geq 3$  hovne ledd og  $\geq 3$  ømme ledd) i minst én av følgende former: (1) distal interfalangeal (DIP) affeksjon; (2) polyartikulær artritt (fravær av revmatoide noduli og tilstedeværelse av psoriasis); (3) arthritus mutilans (polyartritt); (4) asymmetrisk psoriasisartritt; eller (5) spondylittlignende ankylose. Pasienter hadde også plakkpsoriasis med kvalifiserende lesjoner på  $\geq 2$  cm i diameter. Pasienter hadde tidligere blitt behandlet med NSAIDs (86%), DMARDs (80%) og kortikosteroider (24%). Pasienter på

metotreksatbehandling (stabile i  $\geq 2$  måneder) kunne fortsette på stabile doser  $\leq 25$  mg/uke metotreksat. Doser  $\leq 25$  mg etanercept (basert på dosefindende studier hos pasienter med revmatoid artritt) eller placebo ble administrert subkutan to ganger i uken i seks måneder. Ved avslutningen av den dobbeltblinde studien kunne pasienter delta i en langsiktig, åpen forlengelsesstudie slik at total varighet ble opptil to år.

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

#### Respons hos pasienter med psoriasisartritt i en placebokontrollert studie

		Prosentandel av pasienter	
		Placebo n = 104	Etanercept <sup>a</sup> n = 101
<b>Psoriasisartritt-respons</b>			
<b>ACR 20</b>	Måned 3	15	59 <sup>b</sup>
	Måned 6	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>	Måned 3	4	38 <sup>b</sup>
	Måned 6	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>	Måned 3	0	11 <sup>b</sup>
	Måned 6	1	9 <sup>c</sup>
<b>PsARC</b>	Måned 3	31	72 <sup>b</sup>
	Måned 6	23	70 <sup>b</sup>

a: 25 mg etanercept subkutan to ganger per uke

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

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

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

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

#### GJENNOMSNIITTLIG (SE) ÅRLIG ENDRING FRA GRUNNVERDI I TOTAL SHARP SCORE

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

SE = standard feil

a.  $p = 0,0001$

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

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

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

*Voksne pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)*

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

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

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

**Respons hos pasienter med ankyloserende spondylitt i en placebokontrollert studie**

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

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

b:  $p = 0,002$ , etanercept vs. placebo



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

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

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

#### *Voksne pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt*

##### Studie 1

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

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

#### **Effektrespons i placebokontrollert nr-AxSpa-studie: Prosentandel pasienter som nådde endepunkt**

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

\*Noen pasienter ga ikke fullstendige data for hvert endepunkt

\*\*ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

\*\*\*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index Henholdsvis

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

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

Etanercept viste statistisk signifikant større forbedring fra utgangspunktet til uke 12 sammenlignet med placebo, i de fleste vurderinger av helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon, inkludert BASFI

(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D-score for generell helsetilstand og score for fysisk komponent i SF-36.

Den kliniske responsen blant nr-AxSpa-pasienter som fikk etanercept, var et faktum ved første visitt (2 uker) og ble opprettholdt gjennom 2 år med behandling. Forbedringer i helse relatert livskvalitet og fysisk funksjon ble også opprettholdt gjennom 2 år med behandling. Dataene fra de 2 årene avdekket ingen nye funn vedrørende sikkerhet. Ved røntgen av ryggrad ved uke 104 hadde 8 personer progrediert til bilateral grad 2-score i henhold til modifisert 'New York Radiological Grade', noe som indikerer aksial spondyloartropati.

### *Studie 2*

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

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

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

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

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

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

### *Voksne pasienter med plakkpsoriasis*

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

Effekt av etanercept versus andre systemiske behandlinger hos pasienter med moderat til alvorlig psoriasis (som har respondert på andre systemiske behandlinger), har ikke blitt vurdert i studier som direkte sammenligner etanercept med andre systemiske behandlinger. Sikkerhet og effekt av etanercept ble i stedet vurdert i fire randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. Det primære effektendepunktet i alle fire studiene var andel pasienter i hver behandlingsgruppe som oppnådde PASI 75 (dvs. minst 75 % forbedring i 'Psoriasis Area and Severity Index'-score i forhold til utgangspunktet) ved 12 uker.

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

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

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

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

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

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

	Studie 2				Studie 3			Studie 4						
	Placebo n = 166	-----Etanercept----- 25 mg to ggr/uke n = 162		50 mg to ggr/uke n = 164		Placebo n = 193	---Etanercept--- 25 g to ggr/uke n = 196		50 mg to ggr/uke n = 196		Placebo n = 46	---Etanercept--- 50 g en ggr/uke n = 96		50 mg en ggr/uke n = 90
Respons (%)	wk 12	wk 12	wk 24 <sup>a</sup>	wk 12	wk 24 <sup>a</sup>	wk 12	wk 12	wk 12	wk 12	wk 12	wk 12	wk 12	wk 24 <sup>a</sup>	
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 <sup>b</sup> , klar eller nesten klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64			

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## *Antistoffer mot etanercept*

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

### Pediatrik populasjon

#### *Barn med juvenil idiopatisk artritt*

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

I del 1 av studien viste 51 av 69 (74 %) pasienter en klinisk respons og gikk inn i del 2. I del 2 opplevde 6 av de 25 (24 %) pasientene som fortsatte med etanercept et oppbluss av sykdom, sammenlignet med 20 av de 26 pasientene (77%) som fikk placebo ( $p = 0,007$ ). Fra starten av del 2 var median tid til oppbluss  $\geq 116$  dager for pasienter som fikk etanercept og 28 dager for pasienter som fikk placebo. Av de pasienter som viste en klinisk respons ved 90 dager og fortsatte i del 2 av studien, fortsatte noen av dem som forble på etanercept å bli bedre fra måned 3 til og med måned 7, mens de som fikk placebo ikke ble bedre.

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

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

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

Av de 127 pasientene i den overordnede studien var det 109 som deltok i den åpne forlengelsesstudien og ble fulgt i ytterligere 8 år, totalt opptil 10 år. Ved slutten av forlengelsesstudien hadde 84/109 (77 %) pasienter fullført studien. 27 (25 %) fullførte mens de aktivt tok etanercept, 7 (6 %) hadde trukket seg fra behandlingen på grunn av lav/inaktiv sykdom, 5 (5 %) hadde startet etanercept på nytt etter en tidligere seponering fra behandlingen, og 45 (41 %) hadde stoppet etanercept (men forble

under observasjon). 25/109 (23 %) pasienter sluttet permanent fra studien. Forbedringer i klinisk status oppnådd i den overordnede studien ble generelt opprettholdt for alle effektendepunkter under hele oppfølgingsperioden. Pasienter som aktivt tok etanercept, kunne gå inn i en valgfri periode med seponering og ny behandling én gang i løpet av forlengelsesstudien basert på utprøvers vurdering av klinisk respons. 30 pasienter gikk inn i en seponeringsperiode. 17 pasienter ble rapportert å ha en oppblussing (definert som  $\geq 30\%$  forverring av minst tre av seks ACR Pedi komponenter og  $\geq 30\%$  forbedring av ikke mer enn én av de resterende 6 komponentene og et minimum av to aktive ledd). Median tid til oppblussing etter seponering av etanercept var 190 dager. 13 pasienter fikk ny behandling, og median tid fra seponering til ny behandling ble estimert til 274 dager. På grunn av det lave antallet datapunkter bør disse resultatene tolkes med forsiktighet.

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

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

#### *Barn med plakkpsoriasis*

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

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

#### **Pediatrisk plakkpsoriasis utfall ved 12 uker**

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

Forkortelse: sPGA-static Physician Global Assessment

<sup>a</sup>.  $p < 0,0001$  sammenlignet med placebo

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

### Absorpsjon

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

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

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

### Distribusjon

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

### Eliminasjon

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

Det er ingen tilsynelatende farmakokinetisk forskjell mellom menn og kvinner.

### Linearitet

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

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

## Eldre

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

## Pediatrik populasjon

### *Barn med juvenil idiopatisk artritt*

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

### *Barn med plakkpsoriasis*

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

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Sitronsyre, vannfri  
Natriumsitratdihydrat  
Natriumklorid  
Sakkarose  
L-lysinhydroklorid  
Natriumhydroksid (for pH-justering)  
Saltsyre (for pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæsker



## 6.2 Uforlikeligheter

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

## 6.3 Holdbarhet

3 år

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene og ferdigfylte pennene ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter at en sprøyte er tatt ut fra kjøleskapet skal du vente i ca. 15 til 30 minutter for at Erelzi-oppløsningen i sprøyten skal nå romtemperatur. Ikke varm opp Erelzi på annen måte. Deretter anbefales umiddelbar bruk.

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

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

### Erelzi injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Klar (type I-glass) sprøyte med en 29-gauge 12,7 mm kanyle i rustfritt stål med kanylebeskyttelse med fingergrep, en kanylehette i gummi (termoplastisk elastomer) og en stempelstopper i gummi (brombutylgummi), som inneholder 0,5 ml eller 1,0 ml med oppløsning.

Eskene inneholder 1, 2 eller 4 ferdigfylte sprøyter.

Multipakningene inneholder 12 (3 pakninger med 4) 25 mg eller 50 mg ferdigfylte sprøyter eller 8 (2 pakninger med 4) eller 24 (6 pakninger med 4) 25 mg ferdigfylte sprøyter med Erelzi.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Erelzi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Erelzi leveres i en ferdigfylt engangssprøyte montert i en trekantet penn med gjennomsiktig vindu og etikett. Sprøyten inni pennen er laget av klart type I-glass med en 29-gauge 12,7 mm kanyle i rustfritt stål og en indre kanylebeskyttelse i gummi (termoplastisk elastomer) og en stempelstopper i gummi (brombutylgummi), og inneholder 1,0 ml med oppløsning.

Esker med 1, 2 eller 4 ferdigfylte penner.

Multipakningene inneholder 12 (3 pakninger med 4) ferdigfylte penner

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

### Instruksjoner for bruk og håndtering av Erelzi ferdigfylt sprøyte

Før injeksjon bør Erelzi ferdigfylte sprøyter til engangsbruk få oppnå romtemperatur (omtrent 15 til 30 minutter). Kanylehetten skal ikke fjernes mens den ferdigfylte sprøyten når romtemperatur.

Oppløsningen skal være klar til lett blakket, fargeløs til svakt gulaktig og kan inneholde små gjennomsiktige eller hvite proteinpartikler.

Instruksjoner for administrering er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, pkt. 7, ”Instruksjoner for bruk av Erelzi ferdigfylt sprøyte”.

#### Instruksjoner for bruk og håndtering av Erelzi ferdigfylt penn

Før injeksjon bør Erelzi ferdigfylte pinner til engangsbruk få oppnå romtemperatur (omtrent 15 til 30 minutter). Kanylehetten skal ikke fjernes mens den ferdigfylte pennen oppnår romtemperatur. Sett gjennom vinduet skal oppløsningen være klar til lett blakket, fargeløs til svakt gulaktig og kan inneholde små gjennomsiktige eller hvite proteinpartikler.

Instruksjoner for administrering er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, pkt. 7, ”Instruksjoner for bruk av Erelzi ferdigfylt penn”.

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

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østerrike

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

#### Erelzi 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

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

#### Erelzi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

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

#### Erelzi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

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

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. juni 2017

Dato for siste fornyelse: 4. april 2022

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

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

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Østerrike

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Sandoz GmbH Schafftenau  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Østerrike

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Østerrike

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

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

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

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

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

Opplæringsprogrammet har til hensikt å redusere risikoen for alvorlige infeksjoner og kongestiv hjertesvikt, samt å sikre sporbarhet av etanercept.

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

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

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****KARTONG AV ENDOSEPAKNING - 25 MG FERDIGFYLT SPRØYTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
etanercept

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer er:  
vannfri sitronsyre, natriumsitratdihydrat, natriumklorid, sakkarose, L-lysinhydroklorid,  
natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

2 ferdigfylte sprøyter

4 ferdigfylte sprøyter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Engangsbruk.  
Subkutan bruk.

'QR-kode vil bli inkludert' + [www.erelzi.eu](http://www.erelzi.eu)

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.

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

Se pakkingsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

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

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østerrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1195/001 1 ferdigfylt sprøyte  
EU/1/17/1195/002 2 ferdigfylte sprøyter  
EU/1/17/1195/003 4 ferdigfylte sprøyter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Erelzi 25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTRE KARTONG AV MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX) - 25 MG FERDIGFYLT SPRØYTE

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Erelzi 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte etanercept

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer er:  
vannfri sitronsyre, natriumsitratdihydrat, natriumklorid, sakkarose, L-lysinhydroklorid, natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 8 (2 pakninger med 4) ferdigfylte sprøyter  
Multipakning: 12 (3 pakninger med 4) ferdigfylte sprøyter  
Multipakning: 24 (6 pakninger med 4) ferdigfylte sprøyter

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Engangsbruk.  
Subkutan bruk.

‘QR-kode vil bli inkludert’ + [www.eralzi.eu](http://www.eralzi.eu)

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.

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

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østerrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1195/013 8 ferdigfylte sprøyter  
EU/1/17/1195/004 12 ferdigfylte sprøyter  
EU/1/17/1195/014 24 ferdigfylte sprøyter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

Erelzi 25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX) - 25 MG  
FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
etanercept

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer er:  
vannfri sitronsyre, natriumsitratdihydrat, natriumklorid, sakkarose, L-lysinhydroklorid,  
natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte sprøyter. Del av multipakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Engangsbruk.  
Subkutan bruk.

‘QR-kode vil bli inkludert’ + [www.erelzi.eu](http://www.erelzi.eu)

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.

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

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østerrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1195/013 8 ferdigfylte sprøyter  
EU/1/17/1195/004 12 ferdigfylte sprøyter  
EU/1/17/1195/014 24 ferdigfylte sprøyter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

Erelzi 25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
TEKST PÅ BRETTETS BAKSIDE – 25 MG FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 25 mg injeksjonsvæske  
etanercept

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

SC  
25 mg / 0,5 ml

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

**TEKST PÅ ETIKETT, FERDIGFYLT SPRØYTE – 25 MG FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Erelzi 25 mg injeksjonsvæske  
etanercept  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****KARTONG AV ENDOSEPAKNING - 50 MG FERDIGFYLT SPRØYTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
etanercept

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg etanercept.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer er:  
vannfri sitronsyre, natriumsitratdihydrat, natriumklorid, sakkarose, L-lysinhydroklorid,  
natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

2 ferdigfylte sprøyter

4 ferdigfylte sprøyter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Engangsbruk.  
Subkutan bruk.

'QR-kode vil bli inkludert' + [www.eralzi.eu](http://www.eralzi.eu)

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.

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

Se pakkingsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

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

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østerrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1195/005 1 ferdigfylt sprøyte  
EU/1/17/1195/006 2 ferdigfylte sprøyter  
EU/1/17/1195/007 4 ferdigfylte sprøyter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Erelzi 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE KARTONG AV MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX) - 50 MG  
FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
etanercept

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg etanercept.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer er:  
vannfri sitronsyre, natriumsitratdihydrat, natriumklorid, sakkarose, L-lysinhydroklorid,  
natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 12 (3 pakninger med 4) ferdigfylte sprøyter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Engangsbruk.  
Subkutan bruk.

‘QR-kode vil bli inkludert’ + [www.erelzi.eu](http://www.erelzi.eu)

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.

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

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østerrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1195/008 12 ferdigfylte sprøyter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

Erelzi 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX) - 50 MG  
FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
etanercept

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg etanercept.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer er:  
vannfri sitronsyre, natriumsitratdihydrat, natriumklorid, sakkarose, L-lysinhydroklorid,  
natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte sprøyter. Del av multipakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Engangsbruk.  
Subkutan bruk.

‘QR-kode vil bli inkludert’ + [www.erelzi.eu](http://www.erelzi.eu)

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.

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

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østerrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1195/008 12 ferdigfylte sprøyter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

Erelzi 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
TEKST PÅ BRETTETS BAKSIDE – 50 MG FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 50 mg injeksjonsvæske

etanercept

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

SC  
50 mg / 1,0 ml

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

**TEKST PÅ ETIKETT, FERDIGFYLT SPRØYTE – 50 MG FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Erelzi 50 mg injeksjonsvæske

etanercept  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****KARTONG AV ENDOSEPAKNING - 50 MG FERDIGFYLT PENN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
etanercept

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte penn inneholder 50 mg etanercept.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer er:  
vannfri sitronsyre, natriumsitratdihydrat, natriumklorid, sakkarose, L-lysinhydroklorid,  
natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn (SensReady)

2 ferdigfylte penner (SensReady)

4 ferdigfylte penner (SensReady)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Engangsbruk.  
Subkutan bruk.

'QR-kode vil bli inkludert' + [www.erelzi.eu](http://www.erelzi.eu)

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.

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

Se pakkingsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

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

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østerrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1195/009 1 ferdigfylt penn  
EU/1/17/1195/010 2 ferdigfylte penner  
EU/1/17/1195/011 4 ferdigfylte penner

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Erelzi 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE KARTONG AV MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX) - 50 MG  
FERDIGFYLT PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erelzi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
etanercept

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte penn inneholder 50 mg etanercept.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer er:  
vannfri sitronsyre, natriumsitratdihydrat, natriumklorid, sakkarose, L-lysinhydroklorid,  
natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 12 (3 pakninger med 4) ferdigfylte penner (SensoReady)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Engangsbruk.  
Subkutan bruk.

‘QR-kode vil bli inkludert’ + [www.erelzi.eu](http://www.erelzi.eu)

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.

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

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østerrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1195/012 12 ferdigfylte penner

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

Erelzi 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN



## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX) - 50 MG FERDIGFYLT PENN

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Erelzi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
etanercept

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 50 mg etanercept.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer er:  
vannfri sitronsyre, natriumsitratdihydrat, natriumklorid, sakkarose, L-lysinhydroklorid, natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte penner (SensReady). Del av multipakning, kan ikke selges separat.

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Engangsbruk.  
Subkutan bruk.

‘QR-kode vil bli inkludert’ + [www.erelzi.eu](http://www.erelzi.eu)

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.

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

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østerrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1195/012 12 ferdigfylte penner

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

Erelzi 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.

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

**TEKST PÅ ETIKETT, FERDIGFYLT PENN – 50 MG FERDIGFYLT PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Erelzi 50 mg injeksjonsvæske

etanercept  
SC

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

50 mg / 1,0 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

**Erelzi 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte**  
**Erelzi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte**  
etanercept

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

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

### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Erelzi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Erelzi
3. Hvordan du bruker Erelzi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Erelzi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Instruksjoner for bruk av Erelzi ferdigfylt sprøyte

#### 1. Hva Erelzi er og hva det brukes mot

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

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

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

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

Hos pasienter med **flere symmetriske smertefulle eller hovne ledd** (f.eks. hender, håndledd og føtter), kan Erelzi bremse den strukturelle leddskaden som sykdommen har forårsaket.

Erelzi forskrives også for behandling av følgende sykdommer hos barn og ungdom:

- For følgende typer av juvenil idiopatisk artritt når behandling med metotreksat ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem:

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

## 2. Hva du må vite før du bruker Erelzi

### Bruk ikke Erelzi

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

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Erelzi.

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

kan tyde på en potensiell livstruende forstyrrelse i blodbildet som kan kreve at behandlingen med Erelzi avbrytes.

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

## Barn og ungdom

Erelzi er ikke indisert til bruk hos barn og ungdom som veier mindre enn 62,5 kg.

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

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

## Andre legemidler og Erelzi

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

Du eller barnet bør **ikke bruke** Erelzi med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

## **Graviditet og amming**

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

Hvis du brukte Erelzi under graviditeten, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon. I tillegg viste én studie at det var flere misdannelser når moren hadde fått etanercept under graviditeten sammenlignet med mødre som ikke hadde fått etanercept eller andre lignende legemidler (TNF-antagonister). Det var ikke noe spesielt mønster i typene av misdannelser som ble rapportert. En annen studie fant ingen økt risiko for misdannelser etter at mor hadde fått etanercept under graviditeten. Legen vil hjelpe deg å bestemme om fordelene av behandlingen oppveier mulig risiko for barnet ditt.

Snakk med lege hvis du ønsker å amme mens du får Erelzi-behandling. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Erelzi under graviditet og amming før spedbarnet ditt får noen vaksiner.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

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

## **Erelzi inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 25 mg eller 50 mg, det betyr at det er så godt som «natriumfritt»

## **3. Hvordan du bruker Erelzi**

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

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

Erelzi er tilgjengelig med 25 mg styrke og 50 mg styrke.

### **Bruk hos voksne pasienter (over 18 år)**

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

Den vanlige dosen er 25 mg gitt to ganger per uke eller 50 mg gitt én gang per uke som en injeksjon under huden. Legen din kan imidlertid bestemme en annen doseringshyppighet for injisering av Erelzi.

### Plakkpsoriasis

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

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

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



## **Bruk hos barn og ungdom**

Den passende dosen og doseringshyppighet for barn eller ungdom vil variere avhengig av kroppsvekt og sykdom. Legen din vil bestemme den korrekte dosen for barnet, samt forskrive en passende styrke av etanercept. Pediatriske pasienter som veier 62,5 kg eller mer kan doseres med 25 mg gitt to ganger per uke eller 50 mg gitt én gang per uke ved bruk av faste doser i ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn.

Andre etanerceptprodukter med doseringsformer egnet for barn er tilgjengelig.

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

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

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

## **Metode og injeksjonsmåte**

Erelzi gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

**Detaljerte instruksjoner for injisering av Erelzi er gitt i pkt. 7, "Instruksjoner for bruk av Erelzi ferdigfylt sprøyte".**

Ikke bland Erelzi-oppløsningen sammen med noe annet legemiddel.

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

## **Dersom du tar for mye Erelzi**

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

## **Dersom du har glemt å ta Erelzi**

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

## **Dersom du avbryter behandling med Erelzi**

Symptomene dine kan vende tilbake dersom du avbryter behandlingen.

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

### **Allergiske reaksjoner**

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

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

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

### **Alvorlige bivirkninger**

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

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

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

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

- **Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)  
Infeksjoner (inkludert forkjølelse, bihulebetennelse, bronkitt, urinveisinfeksjoner, hudinfeksjoner), reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert blødninger, blåmerker, rødhet, kløe, smerte og hevelse) (disse opptrer ikke så ofte etter den første behandlingsmåned; enkelte pasienter har utviklet en reaksjon på et injeksjonssted som har vært brukt nylig), og hodepine.
- **Vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)  
Allergiske reaksjoner, feber, kløe, utslett, dannelse av antistoffer som virker på normalt vev (autoantistoffdannelse).
- **Mindre vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)  
Alvorlige infeksjoner (inkludert lungebetennelse, dype hudinfeksjoner, leddinfeksjoner, blodforgiftning og forskjellige lokale infeksjoner), forverring av kongestiv hjertesvikt, lavt antall røde og hvite blodlegemer, lavt antall nøytrofile (en type hvite blodceller), lavt antall blodplater, hudkreft (bortsett fra melanom), lokal hevelse i hud (angioødem), elveblest (røde

eller bleke forhøyede hudområder som ofte klør), øyebetennelse, psoriasis (ny eller forverret), betennelse i blodårene som kan påvirke flere organer, økte nivåer av leverenzymmer (hos pasienter som samtidig får metotreksatbehandling er hyppigheten av økte nivåer av leverenzymmer vanlig), magekramper og smerte, diaré, vekttap eller blod i avføringen (tegn på problemer med tarmen).

- **Sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)  
Alvorlige allergiske reaksjoner (inkludert alvorlig lokal hevelse i hud og hvesing), lymfom (en form for blodkreft), leukemi (kreftform som påvirker blodet og benmargen), melanom (en form for hudkreft), lavt antall blodplater kombinert med lavt antall røde og hvite blodlegemer, forstyrrelser i nervesystemet (med alvorlig muskelsvakhet og tegn og symptomer som minner om multipel sklerose eller betennelse på nervene i øyet eller ryggmargen), tuberkulose, nytt utbrudd av kongestiv hjertesvikt, kramper, lupus eller lupus-lignende syndrom (symptomer kan være vedvarende utslett, feber, leddsmerte og tretthet), hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og hudavskalling, lichenoid reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller trådlignende, gråhvite linjer på slimhinner), leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunsystem (autoimmun hepatitt; hos pasienter som også får metotreksatbehandling er frekvensen mindre vanlig), immunsykdom som kan påvirke lunger, hud og lymfeknuter (sarkoidose), betennelse eller arrdannelse på lungene (hos pasienter som også får metotreksatbehandling, er frekvensen av betennelse eller arrdannelse på lungene mindre vanlig).
- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)  
Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen.
- **Ikke kjent** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)  
Merkel-celle-karsinom (en form for hudkreft), Kaposi sarkom (en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden), kraftig aktivering av de hvite blodcellene som er forbundet med betennelse (makrofag aktiveringssyndrom), tilbakefall av hepatitt B (en infeksjon i lever), skade på de små filterne i nyrene, som fører til nedsatt nyrefunksjon (glomerulonefritt), forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett).

### **Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom**

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

### **Melding av bivirkninger**

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

## **5. Hvordan du oppbevarer Erelzi**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

Etter at en sprøyte er tatt ut fra kjøleskapet **skal du vente i ca. 15 til 30 minutter for at Erelzi-oppløsningen i sprøyten skal nå romtemperatur**. Ikke varm opp Erelzi på annen måte. Deretter anbefales umiddelbar bruk.

Erelzi kan oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker, og deretter skal det ikke avkjøles igjen. Erelzi skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av 4 ukers oppbevaring utenfor kjøleskap. Det anbefales at du noterer datoen Erelzi ble tatt ut av kjøleskapet og datoen når Erelzi skal kasseres (ikke mer enn 4 uker fra datoen Erelzi ble tatt ut av kjøleskapet).

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

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

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Erelzi**

Virkestoffet er etanercept.

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg entercept eller 50 mg etanercept.

Andre innholdstoffer er vannfri sitronsyre, natriumsitratdihydrat, natriumklorid, sakkarose, L-lysinhydroklorid, natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Erelzi ser ut og innholdet i pakningen**

Erelzi leveres som en ferdigfylt sprøyte som inneholder en klar eller lett blakket, fargeløs til svakt gulaktig injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon). De ferdigfylte sprøytene er laget av type I-glass, en stempelstopper i gummi (brombutylgummi), en stempelstang, en påfestet 29-gauge kanyle og kanylehette i gummi (termoplastisk elastomer). Sprøytene leveres med automatisk kanylebeskyttelse. Hver pakning inneholder 1, 2 eller 4 ferdigfylte sprøyter med kanylebeskyttelse, multipakninger inneholder 12 (3 pakninger med 4) 25 mg eller 50 mg ferdigfylte sprøyter med kanylebeskyttelse eller 8 (2 pakninger med 4) eller 24 (6 pakninger med 4) 25 mg ferdigfylte sprøyter med kanylebeskyttelse. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østerrike

### **Tilvirker**

Sandoz GmbH Schafteuau  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Østerrike

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Østerrike

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

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

**Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Sandoz SAS  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Tel: + 353 27 50077

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

**Nederland**

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

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Sandoz Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Tel: +421 2 50 70 6111

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**  
Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Τηλ: +357 22 69 0690

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

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

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

## 7. Instruksjoner for bruk av Erelzi ferdigfylt sprøyte

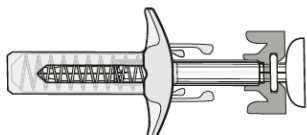
Les **ALLE instruksjonene nedenfor før injisering**. Den samme informasjonen er også tilgjengelig på [www.erezi.eu](http://www.erezi.eu) og via koden under.

‘QR-kode vil bli inkludert’ + [www.erezi.eu](http://www.erezi.eu)



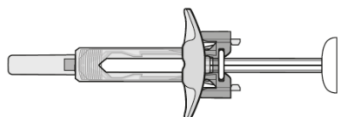
Det er viktig at du ikke prøver å injisere deg selv før du har fått opplæring av lege, sykepleier eller apotek. Pakningen inneholder Erelzi ferdigfylt (e) sprøyte (r) enkeltvis forseglet i en plastblisterpakning.

### SKAL IKKE BRUKES



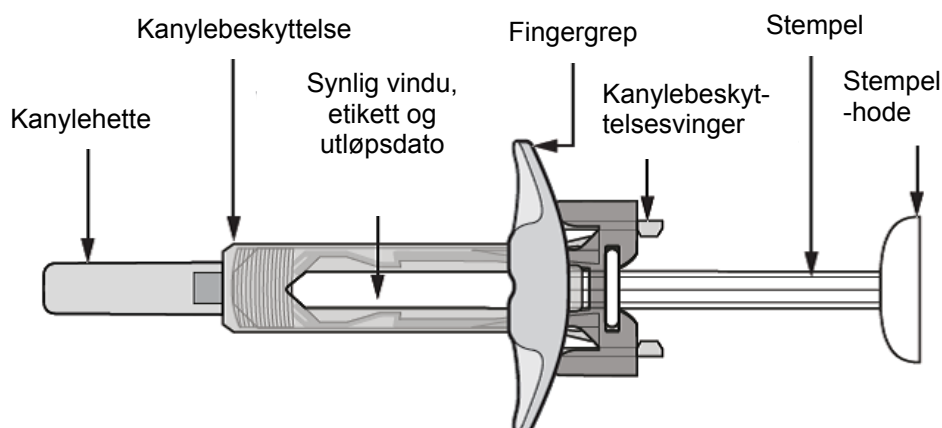
I denne posisjonen er kanylebeskyttelsen **AKTIVERT** –**IKKE BRUK** den ferdigfylte sprøyten.

### KLAR TIL BRUK



I denne posisjonen er kanylebeskyttelsen **IKKE AKTIVERT** og den ferdigfylte sprøyten er klar til bruk.

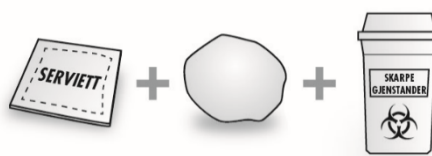
## Din ferdigfylte sprøyte med kanylebeskyttelse og fingergrep som tillegg utstyr



Etter at legemidlet har blitt injisert vil kanylebeskyttelsen aktiveres slik at kanylen dekkes. Denne skal bidra til å beskytte helsepersonell, pasienter som selv injiserer legemidler forskrevet av lege, og personer som hjelper selvinjisierende pasienter, mot å bli stukket av kanylen ved et uhell.

### Hva du i tillegg trenger til injeksjonen:

- Spritserviett
- Bomullsdott eller gasbind
- Avfallsbeholder for skarpe gjenstander



### Viktig sikkerhetsinformasjon

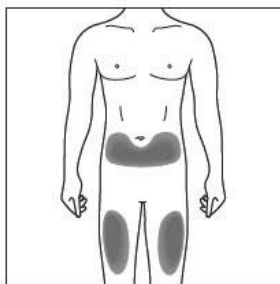
#### Advarsel: Oppbevar sprøyten utilgjengelig for barn.

1. Ikke åpne ytterpakningen før du er klar til å bruke dette legemidlet.
2. Ikke bruk dette legemidlet dersom forseglingen på blisterpakningen er brutt, da bruk kan være utrygt for deg.
3. Ikke rist sprøyten.
4. La aldri sprøyten ligge tilgjengelig slik at andre kan tukle med den.
5. Den ferdigfylte sprøyten har en kanylebeskyttelse som vil aktiveres etter injeksjonen slik at kanylen dekkes. Kanylebeskyttelsen bidrar til å beskytte personer som bruker den ferdigfylte sprøyten, mot å bli stukket av kanylen.  
Vær påpasselig med at sprøytebeskyttelsesvingene ikke røres før bruk. Ved å røre dem kan kanylebeskyttelsen aktiveres for tidlig.
6. Ikke fjern kanylehetten før rett før injeksjonen.
7. Sprøyten kan ikke gjenbrukes. Den brukte sprøyten skal umiddelbart etter bruk kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander.
8. Skal ikke brukes dersom sprøyten har blitt mistet på en hard overflate eller mistet i bakken etter at kanylehetten ble fjernet.

### Oppbevaring av Erelzi ferdigfylt sprøyte

1. Oppbevar dette legemidlet forseglet i ytterpakningen for å beskytte det mot lys. Oppbevares i kjøleskap mellom 2 °C til 8 °C. SKAL IKKE FRYSES.
2. Husk å ta blisterpakningen ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur før den klargjøres for injeksjon (15-30 minutter).
3. Bruk ikke sprøyten etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller sprøyteetiketten etter «EXP». Dersom den har utløpt, skal hele pakningen returneres til apoteket.

## Injeksjonsstedet

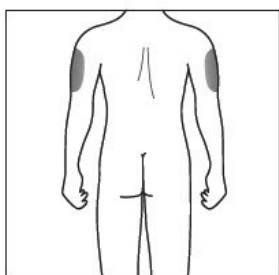


Injeksjonsstedet er det stedet på kroppen hvor du skal sette den ferdigfylte sprøyten.

- Det anbefalte stedet er forsiden av lårene dine. Du kan også bruke nedre del av magen, men **ikke** området 5 centimeter rundt navlen.
- Velg et nytt sted hver gang du injiserer deg selv.
- Ikke injiser i områder hvor huden er tynn, affisert, rød, skallete eller fortykket. Unngå områder med arr eller strekkmerker.

Dersom du har psoriasis skal du **IKKE** injisere direkte i hudområder eller lesjoner hvor huden har hevelser, er tykk, rød eller skallete (psoriasis-hudlesjoner).

Dersom en omsorgsperson gir deg injeksjonen, kan også yttersiden av overarmene brukes.

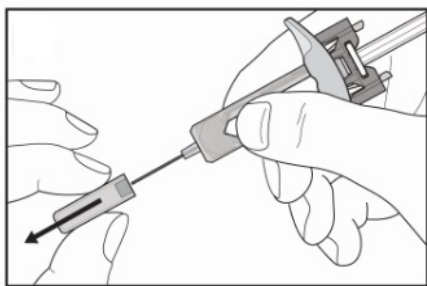


## Tilberedning av den ferdigfylte sprøyten med Erelzi

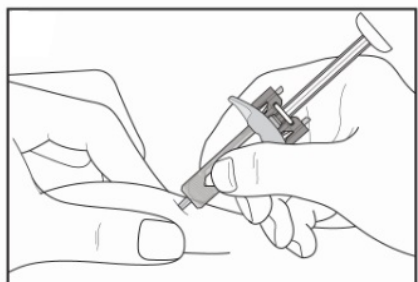
1. Ta blisterpakningen ut av kjøleskapet og la den ligge **uåpnet** i ca. 15-30 minutter slik at den når romtemperatur.
2. Når du er klar til å bruke sprøyten, åpne blisterpakningen og vask hendene dine grundig med såpe og vann.
3. Rengjør injeksjonsstedet med en spritserviett.
4. Ta sprøyten ut av blisterpakningen.
5. Kontroller sprøyten. Væsken skal være klar eller lett blakket, fargeløs til svakt gulaktig og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt for Erelzi. Skal ikke brukes dersom væsken er uklar, misfarget eller har store klumper, flak eller fargede partikler. Skal ikke brukes dersom sprøyten er ødelagt eller kanylebeskyttelsen er aktivert. I alle disse tilfellene skal hele pakningen returneres til apoteket.



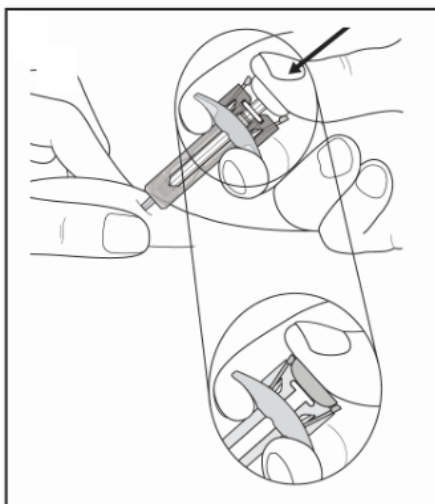
## Hvordan den ferdigfylte sprøyten med Erelzi brukes



Ta forsiktig kanylehetten av sprøyten. Kast kanylehetten. Du kan muligens se en dråpe med væske på tuppen av kanylen. Dette er normalt.

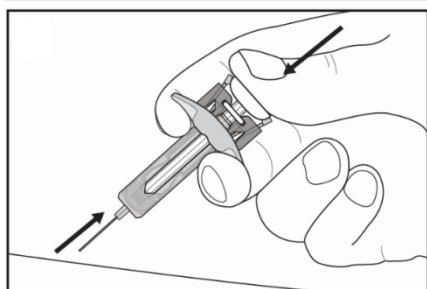


Klem forsiktig huden ved injeksjonsstedet og stikk, som vist, kanylen inn. Press kanylen helt inn for å være sikker på at alt legemidlet blir overført.

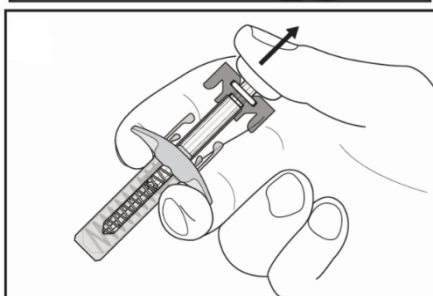


Hold sprøytens fingerflens som vist. Trykk stempelet ned **så sakte som mulig** slik at stempelhodet når helt inn mellom kanylebeskyttelsesvingene.

Hold stempelet presset helt ned mens du holder sprøyten på plass i 5 sekunder.



**Hold stempelet helt i bunnen** mens du forsiktig trekker kanylen rett opp fra injeksjonsstedet.



Slipp stempelet langsomt og la kanylebeskyttelsen automatisk dekke den eksponerte kanylen. Det kan muligens være litt blod på injeksjonsstedet. Du kan trykke en bomullsdott eller litt gasbind mot injeksjonsstedet og holde det der i 10 sekunder. Ikke gni på injeksjonsstedet. Ved behov kan du dekke injeksjonsstedet med et lite plaster.

## Instruksjoner for avhending



Sprøyten kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander (en beholder som kan lukkes og ikke kan stikkes hull i). For din egen og andres sikkerhet og helse, må kanyler og brukte sprøyter **aldri** gjenbrukes.

Snakk med lege, sykepleier eller et apotek som kjenner Erelzi, hvis du har spørsmål.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Erelzi 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn etanercept

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

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

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Erelzi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Erelzi
3. Hvordan du bruker Erelzi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Erelzi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Instruksjoner for bruk av penn

#### 1. Hva Erelzi er og hva det brukes mot

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

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

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

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

Hos pasienter med **flere symmetriske smertefulle eller hovne ledd** (f.eks. hender, håndledd og føtter), kan Erelzi bremse den strukturelle leddskaden som sykdommen har forårsaket.

Erelzi forskrives også for behandling av følgende sykdommer hos barn og ungdom:

- For følgende typer av juvenil idiopatisk artritt når behandling med metotreksat ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem:

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

## 2. Hva du må vite før du bruker Erelzi

### Bruk ikke Erelzi

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

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Erelzi.

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

kan tyde på en potensiell livstruende forstyrrelse i blodbildet som kan kreve at behandlingen med Erelzi avbrytes.

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

## Barn og ungdom

Erelzi er ikke indisert til bruk hos barn og ungdom som veier mindre enn 62,5 kg.

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

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

## Andre legemidler og Erelzi

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

Du eller barnet bør **ikke bruke** Erelzi med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

## Graviditet og amming

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

Hvis du brukte Erelzi under graviditeten, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon. I tillegg viste én studie at det var flere misdannelser når moren hadde fått etanercept under graviditeten sammenlignet med mødre som ikke hadde fått etanercept eller andre lignende legemidler (TNF-antagonister). Det var ikke noe spesielt mønster i typene av misdannelser som ble rapportert. En annen studie fant ingen økt risiko for misdannelser etter at mor hadde fått etanercept under graviditeten. Legen vil hjelpe deg å bestemme om fordelene av behandlingen oppveier mulig risiko for barnet ditt.

Snakk med lege hvis du ønsker å amme mens du får Erelzi-behandling. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Erelzi under graviditet og amming før spedbarnet ditt får noen vaksiner.

## Kjøring og bruk av maskiner

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

## Erelzi inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 50 mg, noe som betyr at det er så godt som «natriumfritt»

## 3. Hvordan du bruker Erelzi

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

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

Du har fått forskrevet 50 mg Erelzi. Erelzi med styrke 25 mg er tilgjengelig til doser på 25 mg.

### Dosering for voksne pasienter (over 18 år)

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

Den vanlige dosen er 25 mg gitt to ganger per uke eller 50 mg gitt én gang per uke som en injeksjon under huden. Legen din kan imidlertid bestemme en annen doseringshyppighet for injisering av Erelzi.

### Plakkpsoriasis

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

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

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

## **Bruk hos barn og ungdom**

Den passende dosen og doseringshyppighet for barn eller ungdom vil variere avhengig av kroppsvekt og sykdom. Legen din vil bestemme den korrekte dosen for barnet, samt forskrive en passende styrke av etanercept. Pediatriske pasienter som veier 62,5 kg eller mer kan doseres med 25 mg gitt to ganger per uke eller 50 mg gitt én gang per uke ved bruk av faste doser i ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn.

Andre etanerceptprodukter med doseringsformer egnet for barn er tilgjengelig.

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

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

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

## **Metode og injeksjonsmåte**

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

**Detaljerte instruksjoner for injisering av Erelzi er gitt i pkt. 7, "Instruksjoner for bruk av Erelzi- ferdigfylt penn".**

Ikke bland Erelzi-oppløsningen sammen med noe annet legemiddel.

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

## **Dersom du tar for mye Erelzi**

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

## **Dersom du har glemt å ta Erelzi**

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

## **Dersom du avbryter behandling med Erelzi**

Symptomene dine kan vende tilbake dersom du avbryter behandlingen.

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

## Allergiske reaksjoner

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

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

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

## Alvorlige bivirkninger

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

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

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

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

- **Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)  
Infeksjoner (inkludert forkjølelse, bihulebetennelse, bronkitt, urinveisinfeksjoner, hudinfeksjoner), reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert blødninger, blåmerker, rødhet, kløe, smerte og hevelse) (disse opptrer ikke så ofte etter den første behandlingsmåned; enkelte pasienter har utviklet en reaksjon på et injeksjonssted som har vært brukt nylig), og hodepine.
- **Vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):  
Allergiske reaksjoner, feber, utslett, kløe, dannelse av antistoffer som virker på normalt vev (autoantistoffdannelse).
- **Mindre vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)  
Alvorlige infeksjoner (inkludert lungebetennelse, dype hudinfeksjoner, leddinfeksjoner, blodforgiftning og forskjellige lokale infeksjoner), forverring av kongestiv hjertesvikt, lavt antall røde og hvite blodlegemer, lavt antall nøytrofile (en type hvite blodceller), lavt antall



blodplater, hudkreft (bortsett fra melanom), lokal hevelse i hud (angioødem), elveblest (røde eller bleke forhøyede hudområder som ofte klør), øyebetennelse, psoriasis (ny eller forverret), betennelse i blodårene som kan påvirke flere organer, økte nivåer av leverenzymmer (hos pasienter som samtidig får metotreksatbehandling er hyppigheten av økte nivåer av leverenzymmer vanlig), magekramper og smerte, diaré, vekttap eller blod i avføringen (tegn på problemer med tarmen).

- **Sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)  
Alvorlige allergiske reaksjoner (inkludert alvorlig lokal hevelse i hud og hvesing), lymfom (en form for blodkreft), leukemi (kreftform som påvirker blodet og benmargen), melanom (en form for hudkreft), lavt antall blodplater kombinert med lavt antall røde og hvite blodlegemer, forstyrrelser i nervesystemet (med alvorlig muskelsvakhet og tegn og symptomer som minner om multipel sklerose eller betennelse på nervene i øyet eller ryggmargen), tuberkulose, nytt utbrudd av kongestiv hjertesvikt, kramper, lupus eller lupus-lignende syndrom (symptomer kan være vedvarende utslett, feber, leddsmerte og tretthet), hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og hudavskalling, lichenoid reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller trådlignende, gråhvite linjer på slimhinner), leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunsystem (autoimmun hepatitt; hos pasienter som også får metotreksatbehandling er frekvensen mindre vanlig), immunsykdom som kan påvirke lunger, hud og lymfeknuter (sarkoidose), betennelse eller arrdannelse på lungene (hos pasienter som også får metotreksatbehandling, er frekvensen av betennelse eller arrdannelse på lungene mindre vanlig).
- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer)  
Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen.
- **Ikke kjent** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)  
Merkel-celle-karsinom (en form for hudkreft), Kaposi sarkom (en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden), kraftig aktivering av de hvite blodcellene som er forbundet med betennelse (makrofag aktiveringssyndrom), tilbakefall av hepatitt B (en infeksjon i lever), skade på de små filtrene i nyrene, som fører til nedsatt nyrefunksjon (glomerulonefritt), forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett).

### **Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom**

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

### **Melding av bivirkninger**

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

## **5. Hvordan du oppbevarer Erelzi**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

Etter at en ferdigfylt penn er tatt ut fra kjøleskapet **skal du vente i ca. 15 til 30 minutter for at Erelzi-oppløsningen i pennen skal nå romtemperatur**. Ikke varm opp Erelzi på annen måte. Deretter anbefales umiddelbar bruk.

Erelzi kan oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker, og deretter skal det ikke avkjøles igjen. Erelzi skal kasseres dersom det ikke brukes i løpet av 4 ukers oppbevaring utenfor kjøleskap. Det anbefales at du noterer datoen Erelzi ble tatt ut av kjøleskapet og datoen når Erelzi skal kasseres (ikke mer enn 4 uker fra datoen Erelzi ble tatt ut av kjøleskapet).

Inspiser oppløsningen i pennen ved å se gjennom vinduet. Oppløsningen skal være klar eller lett blakket, fargeløs til svakt gulaktig, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt utseende for Erelzi. Ikke bruk oppløsningen hvis den er misfarget, uklar, eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede. Hvis du er bekymret for hvordan oppløsningen ser ut, skal du kontakte apoteket for hjelp.

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

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Erelzi**

Virkestoffet er etanercept.  
Hver ferdigfylte penn inneholder 50 mg etanercept.

Andre innholdsstoffer er vannfri sitronsyre, natriumsitratdihydrat, natriumklorid, sakkarose, L-lysinhydroklorid, natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Erelzi ser ut og innholdet i pakningen**

Erelzi leveres som en injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn. Den ferdigfylte pennen inneholder en klar eller lett blakket, fargeløs til svakt gulaktig injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon). De ferdigfylte sprøytene er laget av type I-glass, en stempelstopper i gummi (brombutylgummi), en stempelstang, en påfestet 29-gauge kanyle og kanylehette i gummi (termoplastisk elastomer). Hver pakning inneholder 1, 2 eller 4 penner, multipakninger inneholder 12 (3 pakninger med 4) penner.  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl  
Østerrike

### **Tilvirker**

Sandoz GmbH Schaftebau  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Østerrike

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Østerrike

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

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

**Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Sandoz SAS  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Tel: + 353 27 50077

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

**Nederland**

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

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Sandoz Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Tel: +421 2 50 70 6111

**Suomi/Finland**

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

**Κόπρος**  
Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Τηλ: +357 22 69 0690

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

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

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

## 7. Instruksjoner for bruk av Erelzi ferdigfylt penn



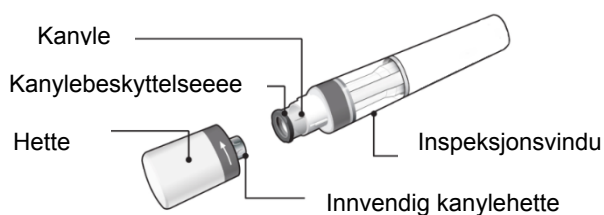
**Les ALLE instruksjoner nedenfor før injisering.** Den samme informasjonen er også tilgjengelig på [www.arelzi.eu](http://www.arelzi.eu) og via koden under.

'QR-kode vil bli inkludert' + [www.arelzi.eu](http://www.arelzi.eu)



Formålet med disse instruksjonene er å hjelpe deg med å injisere riktig ved bruk av Erelzi ferdigfylt penn.  
Det er viktig at du ikke injiserer deg selv før du har fått opplæring av lege, sykepleier eller apotek.

### Din Erelzi ferdigfylte penn:



Erelzi **ferdigfylt** penn vist med hetten av. **IKKE** fjern hetten før du er klar til å injisere.

Oppbevar pennen din i pakningen i et **kjøleskap** fra 2 °C til 8 °C og **utilgjengelig for barn**.

- **Ikke frys** pennen.
- **Ikke rist** pennen.
- Ikke bruk pennen dersom den har blitt **mistet** med hetten av.

For en mer behagelig injeksjon, ta pennen ut av kjøleskapet **15-30 minutter før injisering** for å la den nå romtemperatur.

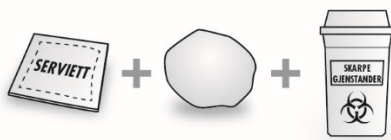
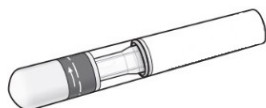
### Hva du trenger til injeksjonen:

Inkludert i pakningen:

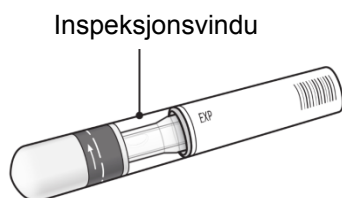
En ny og ubrukt Erelzi **ferdigfylt** penn.

Ikke inkludert i pakningen:

- Sprintserviett
- Bomullsdott eller gasbind
- Avfallsbeholder for skarpe gjenstander



## Før du injiserer:



### 1. Viktige sikkerhetssjekker før du injiserer:

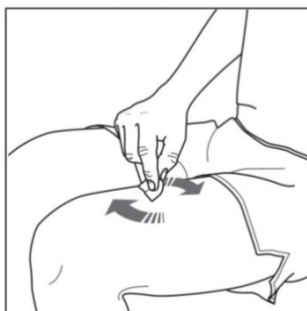
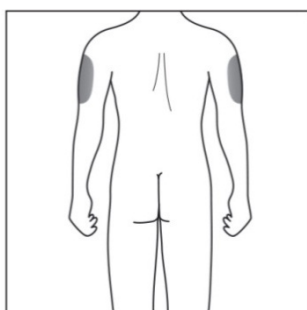
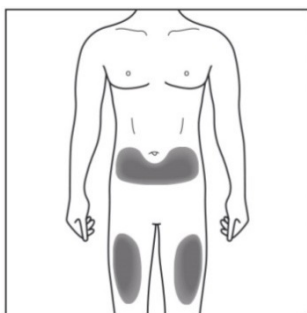
Væsken skal være klar eller lett blakket, fargeløs til svakt gulaktig og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt for Erelzi.

**Skal ikke brukes** dersom væsken er uklar, misfarget eller har store klumper, flak eller fargede partikler.

**Ikke bruk** pennen dersom **utløpsdatoen** er passert.

**Skal ikke brukes** dersom **sikkerhetsforseglingen** har blitt brutt.

Kontakt apoteket dersom pennen ikke består én eller flere av disse kontrollene.



### 2a. Velg injeksjonssted:

- Det anbefalte stedet er forsiden av lårene. Du kan også bruke nedre del av magen, men **ikke** området 5 centimeter rundt navlen.
- Velg et nytt sted hver gang du gir deg selv en injeksjon.
- Ikke injiser i områder hvor huden er tynn, affisert, rød, skallete eller fortykket. Unngå områder med arr eller strekkmerker. Dersom du har psoriasis, skal du **IKKE** injisere direkte i hudområder eller lesjoner hvor huden har hevelser, er tykk, rød eller skallete (psoriasis-hudlesjoner).

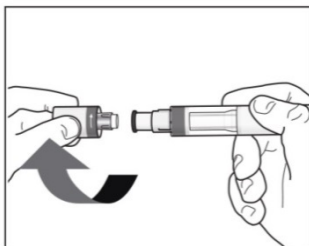
### 2b. Kun for omsorgspersoner og helsepersonell:

- Dersom en **omsorgsperson** eller **helsepersonell** gir deg injeksjonen, kan den også injiseres i yttersiden av overarmen.

### 3. Rengjøring av injeksjonsstedet:

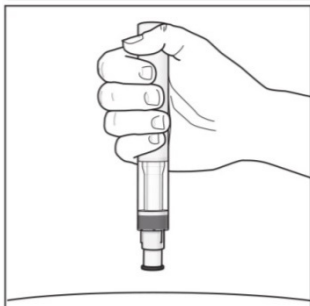
- Vask hendene med såpe og varmt vann.
- Rengjør injeksjonsstedet med en spritserviett ved bruk av en sirkelbevegelse. La det tørke før injisering.
- Ikke rør det rengjorte området igjen før injisering.

## Injeksjonen:



### 4. Fjern hetten:


- Fjern først hetten når du er klar til å bruke pennen.
- Skru av hetten i pilens retning.
- Kast hetten. **Ikke prøv å sette hetten på igjen.**
- Bruk pennen innen 5 minutter etter at hetten er fjernet.



### 5. Slik holder du pennen:

- Hold pennen i 90 graders vinkel mot det rengjorte injeksjonsstedet.



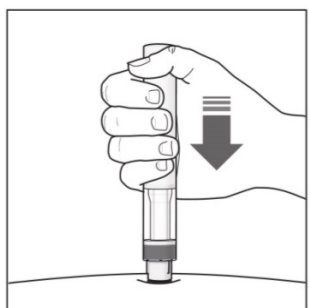


**DU MÅ LESE DETTE FØR INJISERING.**

Under injeksjonen vil du høre **2 høye klikk**.

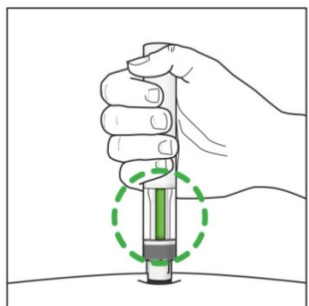
Det **første klikket** indikerer at injeksjonen har startet. Flere sekunder senere vil et **andre klikk** indikere at injeksjonen **nesten** er ferdig.

Du må fortsette å holde pennen fast mot huden til du ser en grønn indikator fylle vinduet og stoppe å bevege seg.



### 6. Start injeksjonen:

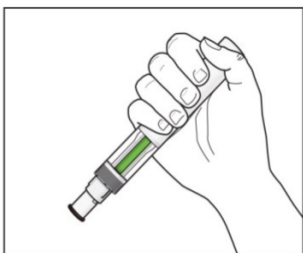
- Press pennen fast mot huden for å starte injeksjonen.
- Det **første klikket** indikerer at injeksjonen har startet.
- **Fortsett å holde** pennen fast mot huden.
- Den **grønne indikatoren** viser forløpet av injeksjonen.



### 7. Avslutning av injeksjonen:

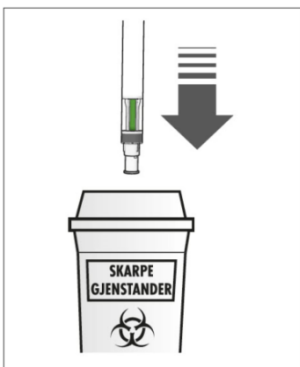
- Vent på det **andre klikket**. Dette indikerer at injeksjonen **nesten** er ferdig.
- Sjekk at den **grønne indikatoren** fyller vinduet og har stoppet å bevege seg.
- Pennen kan nå fjernes.

## Etter injeksjonen:



### 8. Kontroller at den grønne indikatoren fyller vinduet:

- Dette betyr at legemidlet har blitt levert. Kontakt lege dersom den grønne indikatoren ikke er synlig.
- Den kan muligens være litt blod på injeksjonsstedet. Du kan trykke en bomullsdott eller litt gasbind mot injeksjonsstedet og holde det der i 10 sekunder. Ikke gni på injeksjonsstedet. Ved behov kan du dekke injeksjonsstedet med et lite plaster.



### 9. Destruksjon av Erelzi ferdigfylt penn:

- Den brukte pennen kastes i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander (dvs. en beholder som kan lukkes og ikke kan stikkes hull i, eller lignende).
- Prøv aldri å gjenbruke pennen.

**Snakk med lege, sykepleier eller et apotek som kjenner Erelzi, hvis du har spørsmål.**

#### **VEDLEGG IV**

### **VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**



## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for etanercept har PRAC kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på tilgjengelige data i litteraturen og fra spontane rapporter i overvåkning etter markedsføring om risiko for forekomst av glomerulonefritt, inkludert tilfeller med et nært tidsmessig forhold og seponering/dosereduksjon med symptombedring («positive dechallenge»), vurderer PRAC det slik at en årsakssammenheng mellom etanercept og glomerulonefritt ikke kan utelukkes. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder etanercept, skal endres i samsvar med dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefalinger støtter CHMP PRACs helhetlige konklusjoner og grunnlag for anbefalingen.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for etanercept mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder etanercept er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).