

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Benepali 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje förfylld spruta innehåller 25 mg etanercept.

Etanercept är ett fusionsprotein baserat på p75-receptorn för TNF (tumörnekrosfaktor) producerat genom rekombinant DNA-teknik i en däggdjurs-cellinje (Chinese Hamster Ovary Cells).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Injektionslösningen är klar till lätt opalskimrande, färglös eller blekt gul, och formulerad vid pH  $6,2 \pm 0,3$ . Lösningens osmolalitet är  $325 \pm 35$  mOsm/kg.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

#### Reumatoid artrit

Benepali i kombination med metotrexat är indicerad vid behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna, där svaret vid behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, inklusive metotrexat (såvida inte kontraindicerat), varit otillräckligt.

Benepali kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Benepali är också indicerad vid behandling av svår, aktiv progressiv reumatoid artrit hos vuxna, som tidigare inte har behandlats med metotrexat.

Benepali, ensamt eller i kombination med metotrexat, har visats reducera utvecklingsgraden av leddestruktion och förbättra den fysiska funktionen, vid mätning med röntgen.

#### Juvenil idiopatisk artrit

Behandling av polyartrit (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och utvidgad oligoartrit hos barn och ungdomar från 2 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av psoriasisartrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av entesitrelaterad artrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot konventionell behandling.

#### Psoriasisartrit

Behandling av aktiv och progressiv psoriasisartrit hos vuxna där svaret vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel varit otillräckligt. Etanercept har visats förbättra den fysiska funktionen hos patienter med psoriasisartrit och med röntgenundersökning visats minska utvecklingsgraden av fortskridande perifer leddestruktion hos patienter med symmetrisk polyartikulär typ av sjukdomen.

#### Axial spondylartrit

##### *Ankyloserande spondylit*

Behandling av svår aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna med otillräckligt svar på konventionell terapi.

##### *Icke-radiografisk axial spondylartrit*

Behandling av vuxna med svår icke-radiografisk axial spondylartrit med tydliga tecken på inflammation genom förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetröntgen (MR), som inte har svarat tillräckligt på icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs).

#### Plaquesoriasis

Behandling av måttlig till svår plaquesoriasis hos vuxna som inte svarat på eller som har en kontraindikation mot, eller som är intoleranta mot annan systemisk behandling inkluderande ciklosporin, metotrexat eller psoralen och UVA-strålning (PUVA) (se avsnitt 5.1).

#### Plaquesoriasis hos pediatrika patienter

Behandling av kronisk svår plaquesoriasis hos barn och ungdomar från 6 års ålder som har otillräcklig effekt av, eller som är intoleranta mot, andra systemiska behandlingar eller ljusbehandling.

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling med Benepali bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit, plaquesoriasis samt plaquesoriasis hos pediatrika patienter. Patienter som behandlas med Benepali ska tilldelas ett särskilt patientkort.

Benepali finns i styrkorna 25 och 50 mg.

#### Dosering

##### *Reumatoid artrit*

25 mg etanercept administrerat två gånger per vecka är den rekommenderade dosen. Alternativt har 50 mg administrerat en gång per vecka visat sig vara säkert och effektivt (se avsnitt 5.1).

##### *Psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit*

Den rekommenderade dosen är 25 mg etanercept administrerat två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

För alla ovanstående indikationer tyder tillgängliga data på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas hos en patient som inte svarar inom denna tidsperiod.

##### *Plaquesoriasis*

Den rekommenderade dosen är 25 mg administrerat två gånger per vecka eller 50 mg etanercept administrerat en gång per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras två gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av, om nödvändigt, en dos om 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka. Behandling med Benepali ska fortsätta tills remission uppnås, upp till 24 veckor. Kontinuerlig

behandling i mer än 24 veckor kan vara lämplig för vissa vuxna patienter (se avsnitt 5.1). Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något resultat efter 12 veckor. Om återupptagen behandling med Benepali är indicerad, ska samma riktlinjer gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering behövs. Dosering och administreringsätt är samma som för vuxna 18-64 år.

#### *Pediatrik population*

Benepali finns bara som 25 mg förfylld spruta, 50 mg förfylld spruta och 50 mg förfylld injektionspenna.

Det är således inte möjligt att administrera Benepali till pediatrika patienter som kräver mindre än en hel dos om 25 mg eller 50 mg. Pediatrika patienter som kräver en annan dos än hel dos om 25 mg eller 50 mg ska inte få Benepali. Om en annan dos krävs ska andra läkemedel med etanercept som har ett sådant alternativ användas.

Dosen etanercept är baserad på kroppsvikt hos pediatrika patienter. Patienter som väger mindre än 62,5 kg bör doseras noggrant i mg/kg med antingen pulver och vätska till injektionsvätska, lösning eller pulver till injektionsvätska, lösning (se specifika doseringsinstruktioner nedan). Till patienter som väger 62,5 kg eller mer kan en förfylld spruta eller förfylld penna med en fastställd dos ges.

Säkerhet och effekt för etanercept för barn under 2 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

#### *Juvenil idiopatisk artrit*

Den rekommenderade dosen är 0,4 mg/kg (upp till högst 25 mg per dos) administrerat subkutant två gånger per vecka med ett intervall på 3-4 dagar mellan doserna, eller 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) administrerat en gång per vecka. Utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 4 månader.

En injektionsflaska på 10 mg kan vara mer lämplig för administrering hos barn med JIA som väger under 25 kg.

Inga kliniska studier har genomförts hos barn i 2 och 3-årsåldern. Begränsad säkerhetsinformation från ett patientregister tyder dock på att säkerhetsprofilen hos barn i 2 och 3-årsåldern liknar den som har setts hos vuxna och barn 4 år och äldre, vid subkutan dosering varje vecka med 0,8 mg/kg (se avsnitt 5.1).

Generellt, finns det ingen relevant användning av etanercept hos barn under 2 år för indikationen juvenil idiopatisk artrit.

#### *Plaquesoriasis hos pediatrika patienter (från 6 års ålder)*

Den rekommenderade dosen är 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka i upp till 24 veckor. Behandlingen ska avbrytas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 12 veckor.

Om återupptagen behandling med Benepali är indicerad, ska ovanstående riktlinjer för behandlingstid följas. Dosen ska vara 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka.

Generellt, finns det ingen relevant användning av etanercept hos barn under 6 år för indikationen plaquepsoriasis.

## Administreringsätt

Benepali är avsett för subkutan användning (se avsnitt 6.6).

Utförliga instruktioner för administrering återfinns i bipacksedelns avsnitt 7 "Bruksanvisning".

Detaljerade instruktioner gällande doser som tagits av misstag eller som inte har tagits enligt dosschemat, samt missade doser, finns i avsnitt 3 i bipacksedelns.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sepsis eller risk för sepsis.

Behandling med Benepali bör inte initieras hos patienter med aktiva infektioner, inklusive kroniska och lokala infektioner.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Infektioner

Patienten ska bedömas med avseende på infektion innan, under och efter avslutad behandling med Benepali. I denna bedömning ska hänsyn tas till att medelhalveringstiden för etanercept är ungefär 70 timmar (i ett spann på 7-300 timmar).

Allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion, listerios och Legionellahar rapporterats vid behandling med etanercept (se avsnitt 4.8). Dessa infektioner har varit orsakade av bakterier, mykobakterier, svamp, virus och parasiter (inklusive protozoer). Adekvat behandling har i vissa fall försenats då särskilt svampinfektioner eller andra opportunistiska infektioner ej observerats, vilket lett till fall med dödlig utgång. Risk för opportunistisk infektion (t.ex. exponering för endemiska svampsjukdomar) ska alltid tas i beaktande.

Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med Benepali bör övervakas noggrant. Administreringen av Benepali ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion. Säkerhet och effekt för etanercept hos patienter med kronisk infektion har inte utvärderats. Man bör vara återhållsam med behandling med Benepali till patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, till exempel långt gången eller dåligt skött diabetes.

#### Tuberkulos

Fall av aktiv tuberkulos inklusive miliär och extra-pulmonell tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlas med etanercept.

Innan behandling med Benepali påbörjas ska alla patienter bedömas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos. Bedömningen ska innefatta detaljerad anamnes angående genomgången tuberkulos, eventuell tidigare exposition för tuberkulos samt tidigare och/eller nuvarande immunsuppressiv behandling. Lämpliga tester såsom tuberkulintest och lungröntgen bör genomföras på samtliga patienter (lokala bestämmelser/rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att svaret av dessa undersökningar förs in på patientkortet. Behandlande läkare ska vara medveten om

risken för ett falskt negativt tuberkulinsvar hos patienter med en svår sjukdom eller med nedsatt immunförsvar.

Vid aktiv tuberkulos ska inte behandling med Benepali påbörjas. Om en inaktiv (latent) tuberkulos diagnostiseras ska behandling av den inaktiva tuberkulosen påbörjas enligt gällande lokala riktlinjer innan insättning av Benepali sker. I denna situation ska risk/nytta-effekten av Benepali-behandlingen nogt övervägas.

Alla patienter ska informeras om att uppsöka läkare vid tecken/symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktnedgång, låggradig feber) under och efter behandling med Benepali.

### Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare infekterats med hepatit B-viruset (HBV) och som fått samtidig behandling med TNF-antagonister, inklusive etanercept, har rapporterats. Det omfattar rapporter om reaktivering av hepatit B hos patienter som var positiva för anti-HBc men negativa för HBsAg. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Benepali påbörjas. För patienter som testar positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation av en specialistläkare inom behandling av hepatit B. Försiktighet ska iaktas vid administrering av Benepali hos patienter som tidigare infekterats med HBV. Dessa patienter ska observeras på tecken och symtom på en aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och flera veckor efter att behandlingen har avslutats. För patienter infekterade med HBV saknas adekvata data för antiviral behandling i kombination med TNF-antagonister. För patienter som utvecklar HBV-infektion, ska behandlingen med Benepali avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödjande behandling sättas in.

### Försämring av hepatit C

Det har förekommit rapporter om en försämring av hepatit C hos patienter som behandlas med etanercept. Benepali ska användas med försiktighet till patienter som har en sjukdomshistoria med hepatit C.

### Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrering av etanercept och anakinra har satts i samband med en ökad risk för allvarliga infektioner och neutropeni jämfört med enbart etanercept. Denna kombination har inte visat någon ökad klinisk nytta. Samtidig användning av Benepali och anakinra rekommenderas därför ej (se avsnitt 4.5 och 4.8).

### Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och etanercept resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

### Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner associerade till administrering av etanercept har rapporterats som vanliga fall. De allergiska reaktionerna har innefattat angioödem och urtikaria. Allvarliga reaktioner har inträffat. Om någon allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion inträffar ska behandlingen med Benepali avbrytas omedelbart och lämplig behandling inledas.

### Immunsuppression

Det finns en möjlighet att TNF-antagonister, inklusive etanercept, kan påverka patientens försvar mot infektioner och maligniteter, eftersom TNF är en mediator för inflammation och påverkar cellens immunsvär. I en studie med 49 vuxna patienter med reumatoid artrit som behandlades med etanercept

sågs inga tecken på undertryckning av överkänslighet av fördröjd typ, undertryckning av immunoglobulinnivåerna eller ändring av storleken på effektorcellpopulationerna.

Två patienter med juvenil idiopatisk artrit utvecklade varicellainfektion och symtom på aseptisk meningit, som läkte ut utan följsjukdomar. Patienter som exponeras kraftigt för varicellavirus bör tillfälligt avbryta behandlingen med Benepali och profylaktisk behandling med varicella zoster immunglobulin bör övervägas.

Säkerhet och effekt av etanercept hos patienter som är immunsuppressiva har inte utvärderats.

### Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

#### *Solida tumörer och hematopoetiska maligniteter (exklusive hudcancer)*

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst- och lungkarcinom och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.8).

Fler fall av lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt och uppföljningsperioden av placebopatienter var kortare än för de patienter som behandlas med TNF-antagonister. Efter marknadsföring, har fall av leukemi rapporterats hos patienter som behandlas med TNF-antagonister. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos reumatoid artritpatienter med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskbedömning.

Baserat på nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra hematopoetiska eller solida maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist. Man bör vara återhållsam vid övervägandet av behandling med TNF-antagonister hos patienter som har haft maligniteter eller vid övervägandet av fortsatt behandling hos patienter som utvecklar malignitet.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har efter marknadsföring rapporterats bland barn, tonåringar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlades med TNF-antagonister (påbörjad terapi ≤ 18 års ålder), inklusive etanercept. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en rad olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligen förknippas med immunsuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och tonåringar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

#### *Hudcancer*

Melanom och icke-melanom-hudcancer (NMSC) har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister, inklusive etanercept. Mycket sällsynta fall av Merkelcellcancer har efter introduktion på marknaden rapporterats hos patienter som har behandlats med etanercept. Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för alla patienter, särskilt patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Vid sammanslagning av resultat från jämförande kontrollerade studier observerades fler fall av NMSC bland dem som fått etanercept jämfört med kontrollgruppen, särskilt bland patienter med psoriasis.

### Vaccinationer

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med Benepali. Det finns inga uppgifter om sekundär överföring av infektioner genom levande vaccin hos patienter som behandlas med etanercept. I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad klinisk studie på vuxna patienter med psoriasisartrit, erhöll 184 patienter också multivalent pneumokockpolysackaridvaccin under 4:e behandlingsveckan. De flesta psoriasisartritpatienter som erhöll etanercept i denna studie fick effektiv B-cells-immunrespons mot pneumokockpolysackaridvaccin, medan titrarna i aggregaten var moderat lägre och ett fåtal patienter hade två-faldigt förhöjda titrar jämfört med patienter som inte erhöll etanercept. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

## Bildning av autoantikroppar

Behandling med Benepali kan ge upphov till bildning av autoantikroppar (se avsnitt 4.8).

## Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni och mycket sällsynta fall av aplastisk anemi, några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med etanercept. Försiktighet bör iaktas hos patienter som behandlas med Benepali och som tidigare haft bloddyskrasier. Alla patienter, och deras föräldrar eller vårdgivare, bör informeras om att omedelbart söka medicinsk hjälp ifall patienten utvecklar tecken och symtom som tyder på bloddyskrasi eller infektioner (t.ex. ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar, blekhet). Dessa patienter bör undersökas omedelbart, inklusive fullständigt blodstatus; om bloddyskrasi bekräftas, bör behandlingen med Benepali avbrytas.

## Neurologiska störningar

Det har förekommit sällsynta rapporter om demyeliniseringsstörningar i CNS hos patienter som behandlas med etanercept (se avsnitt 4.8). Dessutom har det förekommit sällsynta rapporter om perifera demyeliniserande polyneuropatier (inklusive Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati). Fastän inga kliniska prövningar med etanercept har utförts på patienter med multipel skleros, visar kliniska prövningar med andra TNF-antagonister på patienter med multipel skleros en ökning av sjukdomens aktivitet. En noggrann risk/nytta-värdering, inkluderande en neurologisk bedömning, rekommenderas när Benepali förskrivs till patienter med tidigare känd eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom eller till patienter som anses löpa ökad risk för att utveckla demyeliniserande sjukdom.

## Kombinationsterapi

I en kontrollerad klinisk prövning, som pågått under två år på patienter med reumatoid artrit med kombinationen etanercept och metotrexat, har man inte funnit några oväntade biverkningar, och biverkningsprofilen för etanercept givet i kombination med metotrexat skilde sig inte från biverkningsprofilerna från studierna av etanercept och metotrexat separat. Det pågår långtidsstudier för att utvärdera kombinationens säkerhet. Säkerheten för etanercept vid långtidsanvändning i kombination med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) har inte fastställts.

Vid behandling av psoriasis har inga studier gjorts där etanercept använts samtidigt som annan systemisk terapi eller ljusterapi.

## Nedsatt njur- och leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2), föreligger inget behov av dosjustering till patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Klinisk erfarenhet hos dessa patienter är begränsad.

## Hjärtsvikt

Läkare bör iaktta försiktighet vid användning av Benepali hos patienter som har hjärtsvikt. Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om försämring av hjärtsvikt, både med eller utan identifierbara predisponerande faktorer, hos patienter som tar etanercept. Det har också kommit sällsynta (< 0,1 %) rapporter om nydebuterad hjärtsvikt, inklusive hjärtsvikt hos patienter utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom. Några av dessa patienter har varit yngre än 50 år. Två stora kliniska studier vilka utvärderade användning av etanercept vid behandling av hjärtsvikt avslutades i förtid på grund av utebliven effekt. Ej bindande data från en av dessa studier antyder en möjlig tendens till försämring av hjärtsvikt hos patienter behandlade med etanercept.



### Alkoholinducerad hepatit

I en randomiserad placebokontrollerad fas II-studie med 48 ineliggande patienter som behandlades med antingen etanercept eller placebo för måttlig till svår alkoholinducerad hepatit hade etanercept ingen effekt och dödligheten hos patienter som behandlades med etanercept var signifikant högre efter 6 månader. Som en konsekvens av detta ska Benepali ej användas som behandling vid alkoholinducerad hepatit. Läkare bör iaktta försiktighet vid behandling med Benepali till patienter med samtidig måttlig till svår alkoholinducerad hepatit.

### Wegeners granulomatos

En placebokontrollerad studie där 89 vuxna patienter behandlades med etanercept i tillägg till standardbehandling (cyklofosamid eller metotrexat och glukokortikosteroider) under i medeltal 25 månader, har inte visat att etanercept skulle vara en effektiv behandling vid Wegeners granulomatos. Incidensen av icke-kutana maligniteter av olika typ var signifikant högre hos patienter behandlade med etanercept jämfört med kontrollgruppen. Benepali rekommenderas inte för behandling av Wegeners granulomatos.

### Hypoglykemi hos patienter som behandlas för diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter insättning av etanercept hos patienter som får läkemedel mot diabetes, vilket kan göra det nödvändigt att sänka dosen av diabetesläkemedel hos vissa patienter.

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

I fas 3-studier observerades inga generella skillnader i biverkningar, allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner hos patienter 65 år eller äldre med reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit som behandlades med etanercept jämfört med yngre patienter. Man bör dock iaktta försiktighet vid behandling av äldre och speciellt vara uppmärksam på förekomsten av infektioner.

#### *Pediatrisk population*

#### Vaccinationer

Det rekommenderas att pediatrika patienter, om möjligt, uppdateras med alla vaccinationer i enlighet med gällande riktlinjer för immunisering innan behandling med etanercept påbörjas (se avsnitt Vaccinationer, ovan).

### Benepali innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 25 mg, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Samtidig behandling med anakinra

Vuxna patienter som behandlats med etanercept och anakinra befanns ha en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med patienter som enbart behandlats med antingen etanercept eller anakinra (historiska data).

Dessutom visade en dubbelblind placebokontrollerad studie, där vuxna patienter fick metotrexat som basbehandling, att patienter som fick etanercept och anakinra hade en högre frekvens av allvarliga infektioner (7 %) och neutropeni än patienter som fick etanercept (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Kombinationen av etanercept och anakinra har inte visat någon ökad klinisk nytta och rekommenderas därför inte.

#### Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och etanercept resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

#### Samtidig behandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med vuxna patienter som erhöll etablerade doser av sulfasalazin, till vilket etanercept adderades, konstaterades en statistiskt signifikant minskning i antalet vita blodkroppar hos patienterna i kombinationsgruppen jämfört med gruppen som behandlades med enbart etanercept eller sulfasalazin. Den kliniska betydelsen av detta är okänd. Läkare bör ta detta i beaktande och använda denna kombination med försiktighet.

#### Samtidig behandling där interaktioner inte observerats

I kliniska prövningar har inga interaktioner observerats när etanercept administrerats tillsammans med glukokortikoider, salicylater (förutom sulfasalazin), icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAIDs), analgetika eller metotrexat (se avsnitt 4.4 för råd angående vaccinationer).

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion har observerats i studier med metotrexat, digoxin eller warfarin.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör överväga användning av lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med Benepali och i tre veckor efter avslutad behandling.

#### Graviditet

Reproduktionstoxikologiska studier, genomförda på råttor och kaniner, har inte visat några tecken på skador på foster eller nyfödda råttor orsakade av etanercept. Effekterna av etanercept på graviditetsutfall har studerats i två observationella kohortstudier. En högre frekvens av allvarliga missbildningar observerades i en observationsstudie som jämför graviditeter som exponerats för etanercept (n = 370) under första trimestern, med graviditeter som inte exponerats för etanercept eller andra TNF-antagonister (n = 164) (justerat oddskvot 2,4, 95% KI: 1,0-5,5). De former av allvarliga missbildningar överensstämde med de vanligast rapporterade i den allmänna populationen och inget speciellt mönster av missbildningar identifierades. Man såg ingen förändring i graden av spontanabort, dödfödslar, eller mindre missbildningar. I en annan observationell registerstudie som genomfördes i flera länder och som jämförde risken för negativa graviditetsutfall hos kvinnor som exponerats för etanercept under de första 90 dagarna av graviditeten (n = 425) med dem som exponerats för icke-biologiska läkemedel (n = 3 497) observerades ingen ökad risk för allvarliga missbildningar (rå oddskvot [OR] = 1,22, 95 % KI: 0,79–1,90; justerad OR = 0,96; 95 % KI: 0,58–1,60 efter justering för land, sjukdom hos modern, paritet, moderns ålder och rökning tidigt under graviditeten). Denna studie visade inte heller någon ökad risk för mindre missbildningar, för tidig födsel, dödfödelse eller infektioner under det första levnadsåret hos barn till kvinnor som exponerats för etanercept under graviditeten. Benepali bör endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt.

Etanercept passerar placenta och har påvisats i serum hos spädbarn vars mamma behandlats med etanercept under graviditeten. Den kliniska betydelsen av detta är okänd, men dessa spädbarn kan ha ökad infektionsrisk. Administrering av levande vaccin till spädbarn inom 16 veckor efter moderns sista dos Benepali rekommenderas generellt inte.

## Amning

Efter subkutan administrering av etanercept till digivande råttor utsöndrades etanercept i mjölken och påvisades i serum hos de diande ungarna. Begränsad information från publicerad litteratur visar att etanercept har detekterats i låga halter i bröstmjölk. Etanercept kan övervägas för användning under amning efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Den systemiska exponeringen hos barn som ammas förväntas vara låg eftersom etanercept till största del bryts ner i magtarmkanalen, men det finns bara begränsade data tillgängliga om systemisk exponering hos barn som ammas. Administrering av levande vacciner (t.ex. BCG) till barn som ammas där modern får etanercept kan därför övervägas 16 veckor efter avslutad amning (eller tidigare om barnets serumnivåer av etanercept inte är detekterbara).

## Fertilitet

Prekliniska data avseende peri-och postnatal toxicitet av etanercept och dess påverkan på fertilitet och generell reproduktionsförmåga saknas.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

etanercept har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är reaktioner på injektionsstället (såsom smärta, svullnad, klåda, rodnad, blödning på injektionsstället), infektioner (såsom övre luftvägsinfektioner, bronkit, cystit, hudinfektioner), huvudvärk, allergiska reaktioner, bildning av autoantikroppar, klåda och feber.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för etanercept. TNF-antagonister som etanercept påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens immunförsvar mot infektion och cancer. Allvarliga infektioner påverkar färre än 1 av 100 patienter som behandlas med etanercept. Dödliga och livshotande infektioner samt sepsis har förekommit i rapporter. Olika slags maligniteter har också rapporterats vid användningen av etanercept inklusive bröstcancer, cancer i lunga, hud och lymfkörtlar (lymfom).

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har även rapporterats. Dessa innefattar sällsynta rapporter om pancytopeni och mycket sällsynta rapporter om aplastisk anemi. Central och perifer demyelinisering har förekommit i både sällsynta och mycket sällsynta fall vid användning av etanercept. Det har förekommit sällsynta rapporter om lupus, lupusliknande syndrom och vaskulit.

#### Lista över biverkningar i tabell

Följande lista med biverkningar baseras på erfarenhet från kliniska prövningar och rapportering efter marknadsföring.

Inom organsystemklassen listas biverkningar under frekvensrubriker (antal patienter som förväntas att uppleva biverkningen) enligt följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion (inklusive övre luftvägsinfektion, bronkit, cystit, hudinfektion)*		Allvarliga infektioner (inklusive pneumoni, cellulit, bakteriell artrit, sepsis och infektioner orsakade av parasiter)*	Tuberkulos, opportunistiska infektioner (inklusive invasiv svampinfektion, protozoinfektion, bakteriell, atypisk mykobakteriell infektion, virala infektioner och Legionella)*		Hepatit B-reakivering, listeria
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Hudcancer som inte är melanom* (se avsnitt 4.4)	Malignt melanom (se avsnitt 4.4), lymfom, leukemi		Merkelcellcancer (se avsnitt 4.4), Kaposis sarkom
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hematofag histiocytos (makrofagaktiveringssyndrom)*
Immunsystemet		Allergiska reaktioner (Se Hud och subkutan vävnad), bildning av autoantikrop par*	Vaskulit (inklusive vaskulit positiv för antineutrofila cytoplasmatiska antikroppar)	Allvarliga allergiska/anafylaktiska reaktioner (inklusive angioödem, bronkospasm), sarkoidos		Försämring av symtomen vid dermatomyositis
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			Demyeliniserande CNS-fall som kan tyda på multipel skleros eller lokala demyeliniserande tillstånd så som optikusneurit och transversell myelit (se avsnitt 4.4), perifer demyelinisering inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati (se avsnitt 4.4), krampanfall		
Ögon			Uveit, sklerit			
Hjärtat			Förvärrad kronisk hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)	Nydebuterad hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)		

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros)*		
Magtarmkanalen			Inflammatorisk tarmsjukdom			
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymvärden*	Autoimmun hepatit*		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hudutslag	Angioödem, psoriasis (inklusive nydebuterad eller försämrade och pustulös, huvudsakligen lokaliserad i handflator och på fotsulor), urtikaria, psoriasisliknande hudutslag,	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vaskulit (inkluderande överkänslighetsvaskulit), erythema multiforme, Lichenoida reaktioner	Toxisk epidermal nekrolys	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Kutanlupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-liknande syndrom		
Njurar och urinvägar						Glomerulonefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner på injektionsstället (inklusive blödning, blåmärken, erytem, klåda, smärta, svullnad)*	Pyrexia				

\*se Beskrivning av utvalda biverkningar, nedan

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar*

129 nya maligniteter av olika slag observerades hos 4 114 patienter med reumatoid artrit och som i kliniska studier behandlats med etanercept i ungefär 6 år, inklusive 231 patienter som behandlats med etanercept i kombination med metotrexat i den 2-åriga jämförande kontrollerade studien. Den observerade frekvensen och incidensen i dessa kliniska studier motsvarade den förväntade för den undersökta populationen. Totalt två maligniteter rapporterades i kliniska studier som varade i ungefär 2 år och som omfattade 240 patienter med psoriasisartrit som behandlades med etanercept. I kliniska studier som varade i mer än två år inkluderande 351 patienter med ankyloserande spondylit, rapporterades 6 maligniteter hos patienter som behandlats med etanercept. I dubbelblinda och öppna

studier på 2 711 patienter med plaquepsoriasis som behandlades med etanercept i upp till 2,5 år rapporterades 30 maligniteter och 43 fall av icke-melanom-hudcancer.

Totalt 18 lymfom rapporterades hos 7 416 patienter med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller psoriasis som i kliniska studier behandlats med etanercept.

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst- och lungkarcinom och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.4).

#### *Reaktioner på injektionsstället*

Jämfört med placebo hade patienterna med reumatiska sjukdomar som fick etanercept en signifikant högre incidens av reaktioner på injektionsstället (36 % mot 9 %). Reaktioner på injektionsstället uppträdde vanligen under den första månaden. Den genomsnittliga durationen för reaktionerna var cirka 3 till 5 dagar. De flesta av reaktionerna på injektionsstället behandlades inte i patientgruppen som fick etanercept, och vid eventuell behandling fick patienterna oftast lokalbehandling av typen kortisonkräm, eller perorala antihistaminer. Några patienter utvecklade dessutom recidiverande reaktioner på injektionsstället, som utmärktes av en hudreaktion på det senaste injektionsstället tillsammans med samtidiga reaktioner på tidigare injektionsställen. Dessa reaktioner var vanligtvis övergående och återkom inte efter behandling.

I kontrollerade studier på patienter med plaquepsoriasis utvecklade cirka 13,6 % av patienterna, som behandlats med etanercept, reaktioner på injektionsstället under de första 12 veckorna av behandlingen jämfört med 3,4 % av patienterna, som behandlats med placebo.

#### *Allvarliga infektioner*

I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av antalet allvarliga infektioner (med dödlig utgång, livshotande infektioner eller där det krävdes sjukhusvistelse eller intravenös antibiotika). Allvarliga infektioner observerades hos 6,3 % av patienterna med reumatoid artrit som behandlats med etanercept i upp till 48 månader. Dessa inkluderade abscess (på olika ställen), bakteriemi, bronkit, bursit, cellulit, kolecystit, diarré, divertikulit, endokardit (misstänkt), gastroenterit, hepatit B, herpes zoster, bensår, muninfektion, osteomyelit, otit, peritonit, pneumoni, pyelonefrit, sepsis, septisk artrit, sinuit, hudinfektion, hudsår, urinvägsinfektion, vaskulit och sårinfektion. I den 2-åriga jämförande kontrollerade studien där patienter behandlades med antingen enbart etanercept, enbart metotrexat eller med etanercept i kombination med metotrexat, var frekvensen av allvarliga infektioner lika i de behandlade grupperna. Det kan emellertid inte uteslutas att kombinationen etanercept och metotrexat kan medföra en ökning i incidensen av infektioner.

Inga skillnader i frekvens av infektioner sågs i kontrollerade studier bland patienter med plaquepsoriasis som behandlats med etanercept i upp till 24 veckor jämfört med de som fått placebo. Allvarliga infektioner hos etanerceptbehandlade patienter inkluderade cellulit, gastroenterit, pneumoni, kolecystit, osteomyelit, gastrit, appendicit, *streptokockutlöst* fasciit, myosit, septisk chock, divertikulit och abscess. I den tidigare nämnda dubbelblinda och öppna studien på patienter med plaquepsoriasis rapporterade en patient en allvarlig infektion (pneumoni).

Allvarliga och dödliga infektioner har rapporterats under behandling med etanercept; rapporterade patogener innefattar bakterier, mykobakterier (inklusive tuberkulos), virus och svamp. Några har inträffat inom ett par veckor efter påbörjad behandling med etanercept hos patienter, som utöver reumatoid artrit har andra bakomliggande tillstånd (t.ex. diabetes, hjärtsvikt, tidigare kända aktiva eller kroniska infektioner) (se avsnitt 4.4). Benepali kan öka dödligheten bland patienter med pågående sepsis.

I samband med etanerceptbehandling har opportunistiska infektioner, inklusive svampinfektion, parasitinfektion (inklusive protozoainfektion), viral infektion (inklusive herpes zoster), bakterieinfektion (inklusive *Listeria* och *Legionella*), och atypiska mykobakterieinfektioner rapporterats. I en sammanslagning av ett antal kliniska studier var den totala incidensen av opportunistiska infektioner 0,09 % för de 15 402 patienterna som fick etanercept. Justerat var denna fördelning 0,06 fall per 100 patientår. Erfarenheter efter godkännandet för försäljning visar att ungefär

hälften av alla rapporterade fall av opportunistiska infektioner över hela världen var svampinfektioner. De vanligast rapporterade invasiva svampinfektionerna inkluderar *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* och *Histoplasma*. Bland de patienter som utvecklade opportunistiska infektioner orsakades mer än hälften av dödsfallen av en invasiv svampinfektion. I majoriteten av rapporterna med dödlig utgång hade patienterna pneumoni orsakad av *Pneumocystis*, ospecifik systemisk svampinfektion eller aspergillos (se avsnitt 4.4).

#### *Autoantikroppar*

Serumprover från vuxna patienter undersöktes vid flera tidpunkter med avseende på autoantikroppar. Bland de patienter med reumatoid artrit som undersöktes med avseende på antinukleära antikroppar (ANA) var andelen som utvecklade nya positiva ANA ( $\geq 1:40$ ) högre hos de som behandlades med etanercept (11 %) än hos de som fick placebo (5 %). Andelen patienter som utvecklade nya positiva antikroppar mot dubbelsträngat DNA var också högre, mätt med radioimmunanalys (15 % hos patienter som fick etanercept jämfört med 4 % i placebogrupper), och vid mätning med *Crithidia luciliae* (3 % hos patienter som fick etanercept mot ingen i placebogrupper). Andelen patienter behandlade med etanercept som utvecklade antikardiolipinantikroppar var på motsvarande sätt högre än i placebogrupper. Effekten av långtidsbehandling med etanercept avseende utveckling av autoimmuna sjukdomar är ej känd.

Det har förekommit sällsynta rapporter om patienter, inklusive patienter med reumatoidfaktorpositiv RA som har utvecklat andra autoantikroppar i samband med ett lupusliknande syndrom eller utslag överensstämmande med subakut kutan lupus eller diskoid lupus genom klinisk diagnos eller biopsi.

#### *Pancytopeni och aplastisk anemi*

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om pancytopeni och aplastisk anemi, varav vissa med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

#### *Interstitiell lungsjukdom*

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,06 % (frekvensen "sällsynta"). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom 0,47 % (frekvensen "mindre vanliga"). Det har förekommit spontanrapporter om interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros) där vissa har haft dödlig utgång.

#### *Samtidig behandling med anakinra*

I studier där vuxna patienter fick samtidig behandling med etanercept och anakinra, sågs en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med enbart etanercept. 2 % av patienterna (3 av 139) utvecklade neutropeni (neutrofiler  $< 1\ 000/\text{mm}^3$ ). Under neutropeni utvecklade en patient cellulit som läktes efter sjukhusvistelse (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### *Förhöjda leverenzymvärden*

Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,54 % (frekvensen "mindre vanliga"). Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden 4,18 % (frekvensen "vanliga").

#### *Autoimmun hepatit*

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,02 % (frekvensen "mycket sällsynta"). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit 0,24 % (frekvensen "mindre vanliga").

## Pediatriisk population

### *Biverkningar hos pediatriiska patienter med juvenil idiopatisk artrit*

Med avseende på frekvens och typ var biverkningarna hos pediatriiska patienter med juvenil idiopatisk artrit generellt liknande de som har setts hos vuxna patienter. Skillnader från vuxna och andra speciella överväganden diskuteras i följande stycken.

De infektioner som observerats i kliniska prövningar på patienter i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit var generellt lindriga till måttliga och överensstämde med de som vanligen ses hos barn i öppenvården. Allvarliga biverkningar som rapporterades inkluderade varicella med tecken och symtom på aseptisk meningit, som tillfrisknade utan följsjukdomar (se också avsnitt 4.4), blindtarmsinflammation, gastroenterit, depression/personlighetsförändring, kutana sår, esofagit/gastrit, septisk chock (streptokocker grupp A), diabetes mellitus typ I och mjukdelsinfektion och postoperativ sårinfektion.

I en studie på barn i åldrarna 4 till 17 år med juvenil idiopatisk artrit utvecklade 43 av 69 barn (62 %) en infektion under den 3 månader långa behandlingen med etanercept (öppen, okontrollerad del av studien), frekvensen och allvarlighetsgraden av infektioner var likartade för 58 patienter som slutförde 12 månader förlängd öppen terapi. Art och omfattning av andra biverkningar hos patienter med juvenil idiopatisk artrit liknade de som har setts i försök med etanercept hos vuxna patienter med reumatoid artrit och majoriteten var lindriga. Ett flertal biverkningar rapporterades oftare hos de 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit som fick etanercept under 3 månader jämfört med de 349 vuxna patienterna med reumatoid artrit. Dessa inkluderade huvudvärk (19 % av patienterna, 1,7 fall per patient och år), illamående (9 %, 1,0 fall per patient och år), buksmärtor (19 %, 0,74 fall per patient och år) och kräkningar (13 %, 0,74 fall per patient och år).

I kliniska studier på juvenil idiopatisk artrit har det förekommit 4 rapporter gällande makrofagaktiveringssyndrom.

### *Biverkningar hos pediatriiska patienter med plaquepsoriasis*

I en 48-veckors studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med plaquepsoriasis var de rapporterade biverkningarna liknande de som setts i tidigare studier på vuxna med plaquepsoriasis.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Inga dosbegränsande toxiciteter observerades vid kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit. Den högsta prövade dosen har varit en inledande intravenös dos om 32 mg/m<sup>2</sup> följt av subkutana doser om 16 mg/m<sup>2</sup> två gånger per vecka. En patient med reumatoid artrit gav sig själv av misstag 62 mg etanercept subkutant två gånger dagligen i 3 veckor, utan att uppleva biverkningar. Det finns ingen känd antidot mot etanercept.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, TNF- $\alpha$ -hämmare, ATC-kod: L04AB01

Benepali tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.



Tumörnekrosfaktor (TNF) är ett dominerande cytokin i den inflammatoriska processen vid reumatoid artrit. Förhöjda halter av TNF återfinns även i synovialvätskan och psoriasisplack hos patienter med psoriasisartrit och i serum och synovialvävnad hos patienter med ankyloserande spondylit. Vid plaquepsoriasis leder infiltration av inflammatoriska celler inkluderande T-celler till ökade TNF-nivåer i de psoriasis lesionerna jämfört med nivåerna i icke angripna hud. Etanercept är en kompetitiv hämmare av TNF som binder till dess receptorer på cellytan och därigenom hämmar den biologiska aktiviteten hos TNF. TNF och lymfotoxin är proinflammatoriska cytokiner som binder till två olika receptorer på cellytan: receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p55 (55-kilodalton) respektive receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p75 (75-kilodalton). Båda dessa TNF-receptorer föreligger naturligt både i membranbunden och fri form. Fria TNF-receptorer tros reglera den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin föreligger främst som homotrimerer, och deras biologiska aktivitet sammanhänger med tvärbinding mellan TNF-receptorer på cellytan. Dimera lösliga receptorer som etanercept har högre affinitet för TNF än monomera receptorer, och är avsevärt mer effektiva som konkurrerande hämmare för bindning av TNF till dess cellulära receptorer. Dessutom får substansen en längre halveringstid i serum genom användning av en Fc-region i immunglobulin som fusionselement vid uppbyggnaden av den dimera receptorn.

### Verkningsmekanism

En stor del av patologin i lederna vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit och hudpatologin vid plaquepsoriasis orsakas av proinflammatoriska molekyler som hänger samman i ett nätverk som styrs av TNF. Verkningsmekanismen hos etanercept tros vara att den konkurrerar med TNF-bindningen till cellytans TNF-receptorer, så att cellens TNF-styrda respons stoppas när TNF blir biologiskt inaktivt. Etanercept kan också påverka biologiska svar som styrs av andra molekyler nedströms (t.ex. cytokiner, adhesionsmolekyler, proteinaser) vilka induceras eller regleras av TNF.

### Klinisk effekt och säkerhet

I detta avsnitt presenteras data från fyra randomiserade kontrollerade studier på vuxna med reumatoid artrit, en studie på vuxna med psoriasisartrit, en studie på vuxna med ankyloserande spondylit, två studier på vuxna med icke-radiografisk axial spondylartrit, fyra studier på vuxna med plaquepsoriasis, tre studier på juvenil idiopatisk artrit och en studie på pediatrika patienter med plaquepsoriasis.

#### *Vuxna med reumatoid artrit*

Effekten av etanercept utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. I denna undersökning ingick 234 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett och högst fyra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD-medel). Doser på 10 mg eller 25 mg etanercept eller placebo gavs subkutant två gånger per vecka under 6 månader i följd. Resultaten från denna kontrollerade studie uttrycktes i procentuell förbättring av reumatoid artrit, beräknad utifrån de responskriterier som fastställts av American College of Rheumatology (ACR).

ACR-svar på 20 och 50 var efter 3 och 6 månader högre hos patienter som behandlats med etanercept hos patienter som behandlats med placebo (ACR 20: etanercept 62 % och 59 %, placebo 23 % och 11 % vid 3 respektive 6 månader; ACR 50: etanercept 41 % och 40 %, placebo 8 % och 5 % vid 3 respektive 6 månader;  $p < 0,01$  etanercept mot placebo vid alla tidpunkter för både ACR 20 och ACR 50 svar).

Omkring 15 % av de patienter som fick etanercept uppnådde ett ACR-svar på 70 vid månad 3 och månad 6, jämfört med mindre än 5 % av dem som fick placebo. Hos de patienter som fick etanercept uppträdde det kliniska svaret normalt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling, och sågs nästan genomgående efter 3 månader. Man såg ett dos-effekt samband, där effekten av 10 mg låg mellan placebo och 25 mg. Etanercept var signifikant bättre än placebo enligt alla ACR-kriterierna, liksom i fråga om andra symtom på RA-aktivitet som inte ingår i ACR-kriterierna, exempelvis morgonstelhet. Under undersökningens gång fick patienterna fylla i en Health Assessment Questionnaire (HAQ) var

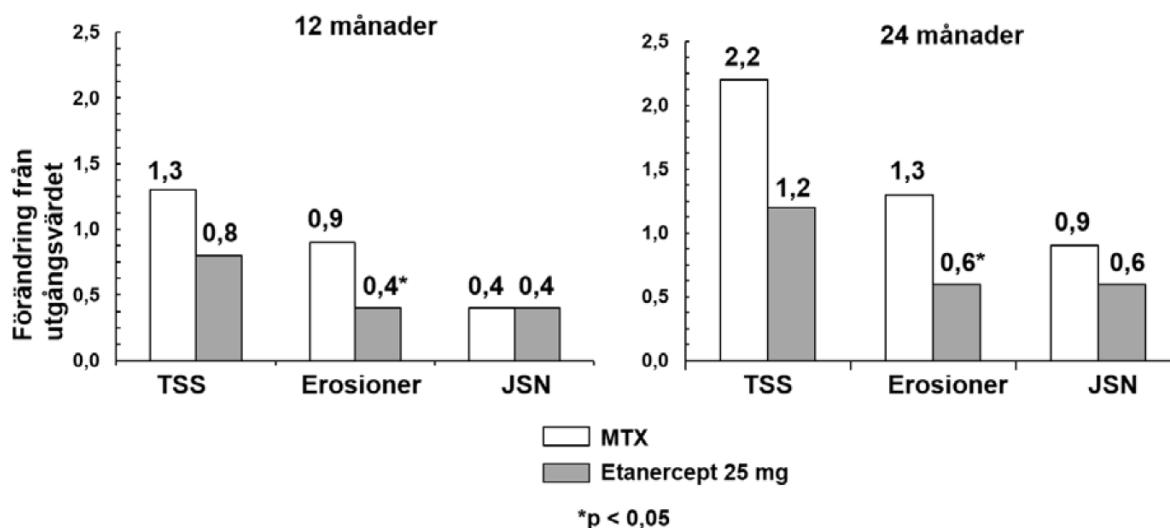
tredje månad, med frågor om rörelsehinder, vitalitet, psykisk hälsa, allmänt hälsotillstånd och artritrelaterade symtom. På alla underområden som täcktes av HAQ förbättrades tillståndet hos de patienter som behandlades med etanercept i förhållande till kontrollpatienterna vid 3 och 6 månader.

Inom en månad efter avslutad behandling med etanercept återkom i allmänhet symtom på artrit. Baserat på resultat från en öppen studie, gav återupptagen behandling med etanercept (efter behandlingsuppehåll i upp till 24 månader) samma svar som hos patienter som behandlats med etanercept utan uppehåll. Bestående svar har setts i upp till 10 år i öppna studier med förlängd behandling, när patienter erhållit etanercept utan uppehåll.

Effekten av etanercept jämfördes med metotrexat i en randomiserad, jämförande kontrollerad studie med blindad röntgenutvärdering som primärt effektmått för 632 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit (< 3 års sjukdom) som aldrig hade behandlats med metotrexat. Doser på 10 mg eller 25 mg etanercept administrerades subkutant två gånger i veckan i upp till 24 månader. Metotrexatdoserna trappades upp från 7,5 mg/vecka till maximum på 20 mg/vecka under studiens 8 första veckor och fortsatte upp till 24 månader. Kliniska förbättringar, inklusive insättande av effekt inom 2 veckor, med etanercept 25 mg liknade de som man hade sett i de tidigare studierna och de kvarstod i upp till 24 månader. Vid studiestart hade patienterna en måttlig rörelseförmåga, med ett medelvärde på HAQ-skalan på 1,4 till 1,5. Behandling med etanercept 25 mg resulterade i tydliga förbättringar vid 12 månader, med ungefär 44 % av patienterna som uppnådde normalt HAQ-resultat (mindre än 0,5). Denna fördel kvarstod i år 2 av studien.

I denna studie, bedömdes leddestruktionen röntgenologiskt och uttrycktes som förändring i Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, antal erosioner (the erosion score) och minskning av ledspalt (Joint Space Narrowing score, JSN). Röntgen av händer/vrister och fötter avlästes vid studiestart och vid 6, 12 och 24 månader. 10 mg etanercept hade genomgående mindre effekt på leddestruktionen än dosen på 25 mg. Etanercept 25 mg var signifikant bättre än metotrexat i antal erosioner (erosion scores) vid både 12 och 24 månader. Skillnaderna i TSS och JSN mellan metotrexat och etanercept 25 mg var inte statistiskt signifikanta. Resultaten visas i nedanstående diagram.

### Röntgenologiskt förlopp: jämförelse av etanercept vs. metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på < 3 år



I en annan jämförande kontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie, jämfördes klinisk effekt, säkerhet och röntgenologiskt förlopp hos RA-patienter behandlade med etanercept ensamt (25 mg två gånger i veckan), enbart metotrexat (7,5 till 20 mg per vecka, mediansdos 20 mg) eller en kombination av etanercept och metotrexat. Behandlingarna påbörjades samtidigt och jämfördes hos 682 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit med en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år (median 5 år) där svaret på minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD) förutom metotrexat varit otillräckligt.

Patienter i gruppen som behandlats med etanercept i kombination med metotrexat hade signifikant högre svar avseende ACR 20, ACR 50 och ACR 70 samt förbättrade DAS- och HAQ-värden vid både 24 och 52 veckor än patienter i grupperna som enbart fått ett läkemedel (resultaten visas i tabellen nedan). Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen etanercept och metotrexat jämfört med etanercept respektive metotrexat givet som monoterapi.

**Resultat av klinisk effekt vid 12 månader: jämförelse av etanercept vs. metotrexat vs. etanercept i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år**

Effektmått		Metotrexat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + metotrexat (n = 231)
ACR-svar <sup>a</sup>	ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % <sup>†, Φ</sup>
	ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % <sup>†, Φ</sup>
	ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % <sup>†, Φ</sup>
DAS	(Värde <sup>b</sup> ) Utgångsvärde	5,5	5,7	5,5
	(Värde <sup>b</sup> ) vecka 52	3,0	3,0	2,3 <sup>†, Φ</sup>
	Remission <sup>c</sup>	14 %	18 %	37 % <sup>†, Φ</sup>
HAQ	Utgångsvärde	1,7	1,7	1,8
	Vecka 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†, Φ</sup>

<sup>a</sup> Patienter som inte fullföljde studien i 12 månader ansågs som icke-svarare.

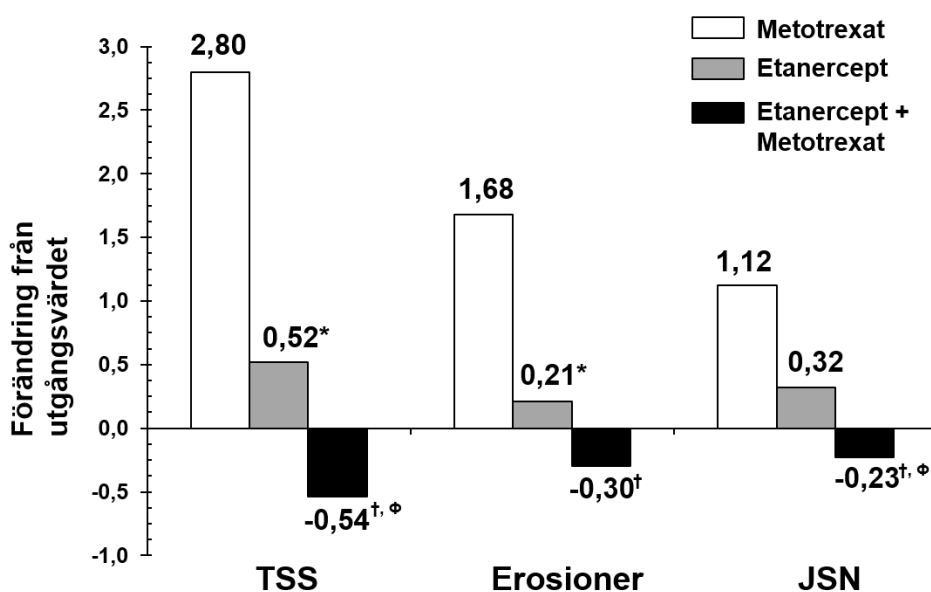
<sup>b</sup> Resultaten för DAS är medelvärden.

<sup>c</sup> Remission definieras som DAS < 1,6.

Parvis jämförelse p-värden: † = p < 0,05 vid jämförelse av etanercept + metotrexat mot metotrexat och Φ = p < 0,05 vid jämförelse av etanercept + metotrexat mot etanercept.

Röntgenologiskt förlopp vid 12 månader var signifikant lägre i etanerceptgruppen än i metotrexatgruppen, medan kombinationen var signifikant bättre än någon av monoterapierna vad gäller att bromsa det röntgenologiska förloppet (se figuren nedan).

**Röntgenologiskt förlopp: jämförelse av etanercept vs. metotrexat vs. etanercept i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år (12 månaders resultat)**



Parvis jämförelse p-värde: \* =  $p < 0,05$  vid jämförelse av etanercept vs. metotrexat, † =  $p < 0,05$  vid jämförelse av etanercept + metotrexat vs. metotrexat och  $\Phi = p < 0,05$  vid jämförelse av etanercept + metotrexat vs. etanercept.

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen etanercept och metotrexat jämfört med etanercept respektive metotrexat givet som monoterapi. På liknande sätt noterades också signifikanta fördelar med etanercept givet som monoterapi jämfört med behandling av enbart metotrexat efter 24 månader.

I en analys där alla patienter som föll bort ur studien av olika anledningar ansågs ha sett någon försämring, var procentandelen patienter som inte hade försämrats (förändring av TSS  $\leq 0,5$ ) efter 24 månader högre i grupperna etanercept kombinerat med metotrexat jämfört med grupperna som behandlades med antingen enbart etanercept eller enbart metotrexat (62 %, 50 % respektive 36 %;  $p < 0,05$ ). Skillnaden mellan etanercept respektive metotrexat givet som monoterapi var också signifikant ( $p < 0,05$ ). Hos patienter som fullföljde behandlingen i 24 månader var frekvensen för icke-progression 78 %, 70 % respektive 61 %.

Säkerheten och effekten av 50 mg etanercept (två injektioner à 25 mg givet subkutant) administrerat en gång per vecka utvärderades i en dubbelblind placebokontrollerad studie inkluderande 420 patienter med aktiv RA. I denna studie erhöll 53 patienter placebo, 214 patienter erhöll 50 mg etanercept en gång per vecka och 153 patienter erhöll 25 mg etanercept två gånger per vecka. För de två behandlingsregimerna med etanercept var säkerhets- och effektprofilerna jämförbara vid vecka 8 (effekt på RA-symtom). Efter 16 veckors behandling påvisades däremot ej jämförbarhet (non-inferiority) mellan de två behandlingsregimerna.

#### *Vuxna med psoriasisartrit*

Effekten av etanercept utvärderades i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterna var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv psoriasisartrit ( $\geq 3$  svullna leder och  $\geq 3$  ömma leder) i minst en av följande former: (1) distalt interfalangealt (DIP) engagemang; (2) polyartikulär artrit (frånvaro av reumatoida knölar och närvaro av psoriasis); (3) arthrites mutilans; (4) asymmetrisk psoriasisartrit; eller (5) spondylitliknande ankylos. Patienterna hade också plaquepsoriasis som var  $\geq 2$  cm i diameter.

Patienterna hade tidigare behandlats med NSAID (86 %), DMARD (80 %) och kortikosteroider (24 %). Patienter som behandlades med metotrexat (stabil i  $\geq 2$  månader) kunde fortsätta med en stabil dos av  $\leq 25$  mg metotrexat/vecka. Doser om 25 mg etanercept (baserat på dostitreringsstudier på patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader. I slutet av den dubbelblinda studien erbjöds patienterna att fortsätta i en förlängd öppen långtidsstudie i upp till 2 år.

Det kliniska svaret uttrycktes som den procentuella andelen av patienterna som uppnådde ACR-svar 20, 50 och 70 och procentandelar med förbättring av Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC). Resultaten är summerade i tabellen nedan.

## Svar hos patienter med psoriasisartrit i en placebokontrollerad studie

Psoriasisartritsvar		Procent av patienterna	
		Placebo n = 104	Etanercept <sup>a</sup> n = 101
ACR 20	Månad 3	15	59 <sup>b</sup>
	Månad 6	13	50 <sup>b</sup>
ACR 50	Månad 3	4	38 <sup>b</sup>
	Månad 6	4	37 <sup>b</sup>
ACR 70	Månad 3	0	11 <sup>b</sup>
	Månad 6	1	9 <sup>c</sup>
PsARC	Månad 3	31	72 <sup>b</sup>
	Månad 6	23	70 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 25 mg etanercept subkutant två gånger i veckan

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , etanercept vs. placebo

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ , etanercept vs. placebo

Bland patienter med psoriasisartrit som fick etanercept, var det kliniska svaret tydligt vid det första återbesöket (4 veckor) och det bibehölls under 6 månaders behandling. Etanercept var signifikant bättre än placebo i alla mätningar av sjukdomsaktivitet ( $p < 0,001$ ), och svaren var likadana med eller utan samtidig metotrexatterapi. Livskvalitet för patienterna med psoriasisartrit utvärderades vid varje tillfälle enligt HAQs invaliditetsskala. Utvärderingen enligt invaliditetsskalan hade signifikant förbättrats vid varje tillfälle för patienterna med psoriasisartrit som behandlades med etanercept, jämfört med placebo ( $p < 0,001$ ).

Röntgenologiska förändringar bedömdes i psoriasisartritstudien. Röntgenbilder av händer och vristar togs vid studiestart och vid 6, 12 och 24 månader. Modifierad TSS vid 12 månader finns presenterat i tabellen nedan. I en analys där alla patienter som lämnat studien beaktades som om att de progredierat i sin leddestruktion, var andelen patienter utan progression vid 12 månader (TSS-förändring  $\leq 0,5$ ) större i etanerceptgruppen jämfört med placebo (73 % respektive 47 %,  $p \leq 0,001$ ). Etanercepts effekt på röntgenologisk progression bibehölls hos patienter som fortsatte behandlingen under studiens andra år. Fördröjningen av perifer leddestruktion observerades hos patienter med symmetrisk polyartikulär ledpåverkan.

### Genomsnittlig (SE) årlig förändring från studiestart av Total Sharp Score

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

SE = standardfel

<sup>a</sup>  $p = 0,0001$

Behandling med etanercept förbättrade fysisk funktion i den dubbelblinda delen av studien, vilket bibehölls under förlängningen av studien i upp till 2 år.

I subgrupperna ankyloserande spondylitliknande symtom och i gruppen patienter med mutilerande psoriasisartrit artropati var antalet patienter ej tillräckligt stort för att utvärdera effekten av etanercept.

Ingen studie är gjord på patienter med psoriasisartrit som behandlats med 50 mg administrerat en gång per vecka. Belägg för effekt vid administrering en gång per vecka för denna patientgrupp baseras på data från en studie gjord på patienter med ankyloserande spondylit.

### Vuxna med ankyloserande spondylit

Effekten av etanercept hos patienter med ankyloserande spondylit utvärderades i 3 randomiserade dubbelblinda studier som jämförde 25 mg etanercept administrerat två gånger per vecka med placebo. Totalt 401 patienter undersöktes, varav 203 behandlades med etanercept. Den största av dessa studier (n = 277) inkluderade patienter som var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv ankyloserande

spondylit definierad som resultat  $\geq 30$  på visuell analog skala (VAS) med avseende på genomsnittlig duration och intensitet av morgonstelhet plus VAS-resultat på  $\geq 30$  för minst 2 av följande 3 parametrar: patientens egen bedömning av sin totala situation, VAS-medelvärden för nattlig ryggsmärta och total ryggsmärta; i genomsnitt 10 frågor på Bath Ankyloserande Spondylit Funktions Index (BASFI). Patienter som fick DMARD, NSAID eller kortikosteroider fick fortsätta med dessa i stabila doser. Patienter med fullständigt sammanväxt pelvospondylit var inte inkluderade i studien. Doser på 25 mg etanercept (baserat på dossökande studier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader till 138 patienter.

Den primära effektparametern (ASAS 20) innebar  $\geq 20$  % förbättring i minst 3 av de 4 svarkriterierna för utvärdering av ankyloserande spondylit (ASAS) (patientens egen bedömning av sin totala situation, ryggsmärta, BASFI och inflammation) och ingen försämring i de övriga kriterierna. ASAS 50- och 70-svar innebar en förbättring på 50 % respektive 70 % i samma responskriterier.

Jämfört med placebo, resulterade behandling med etanercept i signifikanta förbättringar i ASAS 20, ASAS 50 och ASAS 70 så tidigt som 2 veckor efter det att behandlingen inletts.

### Svar hos patienter med ankyloserande spondylit i en placebokontrollerad studie

Ankyloserande spondylit	Procent patienter	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
<b>ASAS 20</b>		
2 veckor	22	46 <sup>a</sup>
3 månader	27	60 <sup>a</sup>
6 månader	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50</b>		
2 veckor	7	24 <sup>a</sup>
3 månader	13	45 <sup>a</sup>
6 månader	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70</b>		
2 veckor	2	12 <sup>b</sup>
3 månader	7	29 <sup>b</sup>
6 månader	5	28 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , etanercept vs. placebo

<sup>b</sup>  $p = 0,002$ , etanercept vs. placebo

Bland patienter med ankyloserande spondylit som fått etanercept, var det kliniska svaret märkbart vid det första besöket (2 veckor) och bibehölls under 6 månaders behandling. Svaret var likartat hos patienter med eller utan annan samtidig behandling vid studiestart.

Likartade resultat erhöles i de 2 mindre studierna på ankyloserande spondylit.

I en fjärde studie, en dubbelblind placebokontrollerad studie på 356 patienter med aktiv ankyloserande spondylit, studerades säkerhet och effekt av 50 mg etanercept (två subkutana injektioner à 25 mg) administrerat en gång per vecka jämfört med 25 mg etanercept administrerat två gånger per vecka. Säkerhets- och effektprofilen för 50 mg givet en gång per vecka och 25 mg givet två gånger per vecka blev likartade.

### *Vuxna patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit*

#### Studie 1

Etanercept effekt hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-AxSpa) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 12-veckorsstudie. I studien utvärderades 215 vuxna patienter (modifierad intent-to-treat-population) med aktiv nr-AxSpa (18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde ASAS-klassificeringskriterierna för axial spondylartrit, men som inte

uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller att de uppvisade intolerans mot två eller flera NSAID-läkemedel. Under den dubbelblinda perioden fick patienterna 50 mg etanercept en gång per vecka eller placebo i 12 veckor. Det primära effektmåttet (ASAS 40) var 40 % förbättring i minst tre av fyra ASAS-domäner och avsaknad av försämring i den sista domänen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period då alla patienter fick 50 mg etanercept en gång per vecka i upp till ytterligare 92 veckor. MR av sakroiliakaleden och ryggraden gjordes för att utvärdera inflammationen vid baseline och vid vecka 12 och 104.

Jämfört med placebo resulterade behandlingen med etanercept i statistiskt signifikant förbättring i ASAS 40, ASAS 20 och ASAS 5/6. En signifikant förbättring observerades även för partiell remission enligt ASAS och BASDAI 50. Resultaten vid vecka 12 visas i tabellen nedan.

#### Effekt i placebokontrollerad nr-AxSpa-studie: andel patienter i procent som uppnår effektmått

Dubbelblinda kliniska svar vid vecka 12	Placebo n = 106 till 109*	Etanercept n = 103 till 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 remission	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Vissa patienter tillhandahöll inte fullständiga data för alla effektmått

\*\*ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

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

<sup>a</sup>: p < 0,001, <sup>b</sup>: < 0,01 respektive <sup>c</sup>: < 0,05 mellan etanercept och placebo

Vid vecka 12 förekom en statistiskt signifikant förbättring i SPARCC-poängen (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) för sakroiliakaleden (SI) mätt med MR för patienter som fick etanercept. Justerad genomsnittlig förändring från studiestart var 3,8 för patienter som behandlades med etanercept (n = 95) jämfört med 0,8 för patienter som behandlades med placebo (n = 105) (p < 0,001). Vid vecka 104, var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i SPARCC poäng mätt på MRI för alla etanerceptbehandlade patienter 4,64 för SI (n = 153) och 1,40 ryggraden (n = 154).

Etanercept visade en större statistiskt signifikant förbättring mellan studiestart och vecka 12 jämfört med placebo i de flesta utvärderingar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion, bland annat BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score och SF-36 Physical Component Score.

De kliniska svaren hos nr-AxSpa-patienter som fick etanercept var tydliga vid första besöket (2 veckor) och fortsatte att vara det under 2 års behandling. Förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bibehölls också under 2 års behandling. 2-årsdata visade inga nya säkerhetsfynd. Vid vecka 104 hade 8 patienter progredierat till Grad 2 bilateralt på ryggröntgen enligt de modifierade New York kriterierna, ett tecken på axial spondylartrit.

#### Studie 2

I denna öppna multicenterstudie i fas 4 med 3 studieperioder utvärderades utsättning av och upprepad behandling med etanercept hos patienter med aktiv nr-AxSpa som fick ett adekvat behandlings svar (inaktiv sjukdom, definierat som poäng för C-reaktivt protein (CRP) för sjukdomsaktivitet vid ankyloserande spondylit [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)] på under 1,3) efter 24 veckors behandling.

209 vuxna patienter med aktiv nr-AxSpa (ålder 18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde klassificeringskriterierna för ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) för axial spondylartrit (men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS), som hade positiva MR-fynd (aktiv inflammation på MR som gav stark misstanke om sakroiliit i samband

med SpA) och/eller positivt hsCRP (definierat som högakänt C-reaktivt protein [hsCRP] > 3 mg/l), och aktiva symtom definierade som ASDAS-CRP på 2,1 eller högre vid screeningbesöket, fick etanercept 50 mg öppet en gång per vecka samt stabil bakgrundsbehandling med NSAID med högsta tolererade antiinflammatoriska dos under 24 veckor i period 1. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller var intoleranta mot två eller flera NSAID. Vid vecka 24 hade 119 patienter (57 %) uppnått inaktiv sjukdom och inledde period 2 med en 40 veckor lång utsättningsfas där de avslutade behandlingen med etanercept men fortsatte med sin bakgrundsbehandling med NSAID. Det primära effektmåttet var antalet skov (definierat som en ASDAS sänkingsreaktion på 2,1 eller högre) inom 40 veckor efter utsättningen av etanercept. Patienter med sjukdomsskov fick behandling igen med etanercept 50 mg per vecka i 12 veckor (period 3).

Under period 2 ökade andelen patienter med  $\geq 1$  skov från 22 % (25/112) vecka 4 till 67 % (77/115) vecka 40. Totalt fick 75 % (86/115) av patienterna ett skov vid någon tidpunkt inom 40 veckor efter utsättning av etanercept.

Det viktigaste sekundära målet med studie 2 var att uppskatta tiden till sjukdomsskov efter utsättning av etanercept och att jämföra tiden till skov med den hos patienterna i studie 1 som uppfyllde rekryteringskraven för att delta i utsättningsfasen i studie 2 och fortsatte med etanercept-behandling.

Mediantiden till sjukdomsskov efter utsättning av etanercept var 16 veckor (95 % KI: 13-24 veckor). Mindre än 25 % av patienterna i studie 1 som fortsatte med behandlingen fick ett skov under 40-veckorsperioden, motsvarande den i period 2 i studie 2. Tiden till skov var statistiskt signifikant kortare hos deltagare som avbröt etanercept-behandlingen (studie 2) än hos dem som fick fortsatt behandling med etanercept (studie 1),  $p < 0,0001$ .

Av de 87 patienter som inledde period 3 och fick upprepad behandling med etanercept 50 mg per vecka i 12 veckor uppnådde 62 % (54/87) åter inaktiv sjukdom, varav 50 % inom 5 veckor (95 % KI: 4-8 veckor).

#### *Vuxna med plaquepsoriasis*

Etanercept rekommenderas för användning hos patienter som definieras i avsnitt 4.1. Patienter i behandlingspopulationen som "inte svarat på" definieras som otillräcklig respons (PASI < 50 eller PGA mindre än bra), eller försämring av sjukdomen under behandlingstiden, och som fick en adekvat dos under en tillräckligt lång tid för att utvärdera det kliniska svaret med åtminstone en av de tre tillgängliga systemiska terapierna.

Etanercept effekt jämfört med andra systemiska behandlingar hos patienter med moderat till svår psoriasis (med svar på andra systemiska behandlingar) har ej utvärderats i studier som direkt jämför etanercept med andra systemiska behandlingar. Istället har etanercepts säkerhet och effekt fastställts i fyra randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier. Det primära effektmåttet i alla fyra studierna var andelen patienter i varje behandlingsgrupp som uppnådde PASI 75 (d.v.s. minst 75 % förbättring av Psoriasis Area and Severity Index värdet i förhållande till utgångsvärdet) vid 12 veckor.

Studie 1 var en fas 2 studie på patienter med aktiv men kliniskt stabil plaquepsoriasis som involverade  $\geq 10$  % av kroppsytan och som var  $\geq 18$  år gamla. 112 patienter randomiserades till att erhålla etanercept 25 mg (n=57) eller placebo (n=55) två gånger i veckan under 24 veckor.

Studie 2 utvärderade 652 patienter med kronisk plaquepsoriasis där samma inklusionskriterier användes som i studie 1 med tillägget minimum psoriasis area och severity index (PASI) på 10 vid screening. Etanercept administrerades i doserna 25 mg en gång i veckan, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg två gånger i veckan under 6 på varandra följande månader. Under de första 12 veckorna i den dubbelblinda behandlingsperioden fick patienterna placebo eller någon av de tre doserna av etanercept enligt ovan. Efter 12 veckors behandling fick patienterna i placebogruppen börja med en blind behandling med etanercept (25 mg två gånger i veckan); patienterna i de aktiva



behandlingsgrupperna fortsatte fram till vecka 24 med samma dos som de ursprungligen randomiserats till.

Studie 3 utvärderade 583 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2. Patienterna i denna studie fick 25 mg eller 50 mg etanercept eller placebo två gånger i veckan i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 25 mg etanercept två gånger i veckan i ytterligare 24 veckor i en öppen studie.

Studie 4 utvärderade 142 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2 och 3. Patienterna i denna studie fick en dos på 50 mg etanercept eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 50 mg etanercept en gång per vecka i ytterligare 12 veckor i en öppen studie.

I studie 1 hade den etanerceptbehandlade gruppen en signifikant större andel patienter med PASI 75 svar vid vecka 12 (30 %) jämfört med den placebobehandlade gruppen (2 %) ( $p < 0,0001$ ). Vid 24 veckor hade 56 % av patienterna i den etanerceptbehandlade gruppen uppnått PASI 75 jämfört med 5 % av de placebobehandlade patienterna. De viktigaste resultaten från studierna 2, 3 och 4 visas nedan.

#### Svar hos patienter med psoriasis i studierna 2, 3 och 4

Svar (%)	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg 2 gånger/ vecka	50 mg 2 gånger/ Vecka	25 mg 2 gånger/ vecka	50 mg 2 gånge r/ vecka		50 mg en gång/ vecka	50 mg en gång/ vecka			
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
v 12	v 12	v 24 <sup>a</sup>	v 12	v 24 <sup>a</sup>	v 12	v 12	v 12	v 12	v 12	v 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 nästan klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

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

<sup>a</sup> Ingen statistisk jämförelse gjordes mot placebo vid 24 veckor i studierna 2 och 4 eftersom den ursprungliga placebogruppen började ta etanercept 25 mg 2 gånger/vecka eller 50 mg en gång/vecka från vecka 13 till vecka 24.

<sup>b</sup> Dermatologist Static Global Assessment. Klar eller nästan klar definieras som 0 eller 1 på en skala från 0 till 5.

Bland patienter med plaquepsoriasis, som behandlats med etanercept, noterades signifikant svar jämfört med placebo vid första besöket (2 veckor) och bibehölls under 24 veckors behandling.

Studie 2 hade även en period med utsättning av medicineringen. Patienter som uppnådde en PASI-förbättring på minst 50 % vid vecka 24 avslutade behandlingen. Patienterna utan behandling observerades med avseende på förekomst av rebound (PASI  $\geq$  150 % i förhållande till utgångsvärdet) och tiden till återfall (definierad som en förlust av minst hälften av förbättringen som uppnåddes från start till vecka 24). Under den behandlingsfria perioden återkom symtomen på psoriasis gradvis (i medeltal 3 månader till återfall). Inget återkommande skov av sjukdomen och inga psoriasisrelaterade allvarliga biverkningar observerades. Det fanns tecken på att patienter som förbättrades efter den initiala etanerceptbehandlingen, hade nytta av en återupptagen behandling.

I studie 3 bibehöll majoriteten av de patienter (77 %) som ursprungligen randomiserats till 50 mg två gånger i veckan och som fick sin dos av etanercept sänkt till 25 mg två gånger i veckan vid vecka 12, sina PASI 75-resultat genom vecka 36. PASI 75 resultaten fortsatte att förbättras mellan vecka 12 och vecka 36 för de patienter som fick 25 mg två gånger i veckan genom hela studien.

I studie 4 hade den grupp som behandlades med etanercept en högre andel patienter med PASI 75 vid 12 veckor (38 %) jämfört med den grupp som fått placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). För de patienter som fick 50 mg en gång per vecka genom hela studien fortsatte effekten att öka så att 71 % uppnådde PASI 75 vid 24 veckor.

I öppna långtidsstudier (i upp till 34 månader) där etanercept givits kontinuerligt utan uppehåll bibehölls det kliniska svaret, och säkerheten var jämförbar med den man sett i kortare studier.

En analys av data från kliniska prövningar påvisade inga sjukdomskaraktistika vid studiestart som skulle kunna hjälpa klinikerna vid val av det mest lämpliga behandlingsalternativet (tillfällig eller kontinuerlig behandling). Därför ska valet av tillfällig eller kontinuerlig behandling baseras på läkerens bedömning och på den enskilde patientens behov.

#### *Antikroppar mot etanercept*

Antikroppar mot etanercept har påvisats i serum hos vissa patienter som behandlats med etanercept. Dessa antikroppar har i allmänhet varit icke neutraliserande och tillfälliga. Det verkar inte finnas något samband mellan utvecklandet av antikroppar, kliniskt svar eller biverkningar.

#### Pediatrik population

##### *Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit*

Säkerheten och effekten av etanercept bedömdes i en två-fas-studie hos 69 barn med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp och varierande debuttyper (polyartrit, pauciartrit, systemisk debut). Patienter i åldrarna 4 till 17 år med måttlig till svår aktiv juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp, resistent eller intolerant mot metotrexat var med i studien. Patienter kvarstod på en oförändrad dos av ett nonsteroidalt antiinflammatoriskt läkemedel och/eller prednison ( $< 0,2$  mg/kg/dag eller max 10 mg). I fas 1, fick alla patienter 0,4 mg/kg (max 25 mg per dos) etanercept subkutant två gånger per vecka. I fas 2, randomiserades patienter med ett kliniskt svar vid dag 90 till att antingen kvarstå på etanercept eller få placebo under fyra månader och bedömdes med avseende på sjukdomsskov. Svaren mättes genom användning av ACR Pedi 30, definierat som 30 % förbättring i minst 3 av 6 av de JRA fastställda kriterierna och 30 % försämring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna. Kriterierna inkluderade antalet leder med aktivitet, inskränkning av rörelseförmågan, läkarens och patientens/föräldrarnas allmänna bedömning av situationen, funktionsbedömning och SR. Ett skov definierades som 30 % försämring i 3 av de 6 JRA fastställda kriterierna och 30 % förbättring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna och minst två leder med aktivitet.

I fas 1 av studien visade 51 av 69 (74 %) ett kliniskt svar och fortsatte i fas 2. I fas 2, upplevde 6 av de 25 patienter (24 %) som kvarstod på etanercept ett skov av sjukdomen jämfört med 20 av 26 patienter (77 %), som fick placebo ( $p = 0,007$ ). Från första början av fas 2, var mediantiden till ett nytt skov av sjukdomen 116 dagar för patienter som fick etanercept och 28 dagar för patienter som fick placebo. En del av de patienter som fick ett kliniskt svar vid dag 90 och som ingick i fas 2 fortsatte att förbättras även från månad 3 till 7, medan de som fick placebo inte visade några förbättringar.

I en öppen förlängningsstudie av säkerheten fick 58 pediatrika patienter från ovanstående studie (från 4 års ålder vid rekryteringen) fortsatt behandling med etanercept i upp till 10 år. Frekvensen allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner ökade inte med långtidsexponering.

Långtidssäkerhet av etanercept som monoterapi ( $n = 103$ ), etanercept i kombination med metotrexat ( $n = 294$ ) eller metotrexat som monoterapi ( $n = 197$ ) utvärderades upp till 3 år i ett register med

594 barn i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit, varav 39 av dem var i 2 till 3-årsåldern. Generellt, rapporterades infektioner oftare hos patienter som behandlades med etanercept jämfört med patienter som behandlades med enbart metotrexat (3,8 mot 2 %). Infektionerna relaterade till behandling med etanercept var av mer allvarlig karaktär.

I en annan öppen singelarmsstudie (n = 127) behandlades 60 patienter med utvidgad oligoartrit (15 patienter i åldern 2-4 år, 23 patienter i åldern 5-11 år och 22 patienter i åldern 12-17 år), 38 patienter med entesitrelaterad artrit (12-17 år) och 29 patienter med psoriasisartrit (12-17 år) med etanercept i dosen 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos), administrerat en gång per vecka i 12 veckor. För varje JIA-undertyp uppfyllde majoriteten av patienterna ACR Pedi 30-kriterierna och uppvisade kliniska förbättringar avseende sekundära effektmått som antal ömmande leder och läkarens allmänna bedömning. Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i andra JIA-studier.

Av de 127 patienterna i den överordnade studien deltog 109 patienter i den öppna förlängningsstudien och följdes i ytterligare 8 år, d.v.s. i upp till 10 år totalt. I slutet av förlängningsstudien hade 84 av 109 patienter (77 %) fullföljt studien: 27 patienter (25 %) medan de aktivt tog etanercept, hos 7 patienter (6 %) hade behandlingen satts ut på grund av lågaktiv/inaktiv sjukdom, 5 patienter (5 %) hade börjat med etanercept igen efter tidigare utsatt behandling och 45 patienter (41 %) hade slutat ta etanercept (men övervakningen kvarstod). 25 av 109 patienter (23 %) hade avbrutit studien permanent. De förbättringar av klinisk status som uppnåddes i den överordnade studien bibehölls i allmänhet för alla endpoints för effekt under hela uppföljningsperioden. Patienter som aktivt tog etanercept kunde delta i en frivillig period med utsättning och upprepad behandling en gång under förlängningsstudien baserat på prövarens bedömning av kliniskt svar. 30 patienter hade en utsättningsperiod. Hos 17 patienter rapporterades ett skov (definierat som  $\geq 30$  % försämring av minst 3 av de 6 ACR Pedi-komponenterna med  $\geq 30$  % förbättring i högst 1 av de återstående 6 komponenterna och minst 2 leder med aktivitet). Mediantiden till skov efter utsättning av etanercept var 190 dagar. 13 patienter fick upprepad behandling och mediantiden till upprepad behandling efter utsättningen beräknades till 274 dagar. Till följd av det låga antalet datapunkter bör dessa resultat tolkas med försiktighet.

Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i den överordnade studien.

Inga studier har utförts på patienter med juvenil idiopatisk artrit för att bedöma effekten av fortsatt behandling till patienter som inte svarat på behandlingen inom 3 månader från behandlingsstarten med etanercept. Inga studier har heller gjorts för att bedöma effekterna av minskad rekommenderad dos av etanercept efter långtidsanvändning hos patienter med JIA.

#### *Pediatrika patienter med plaquepsoriasis*

Effekten av etanercept utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med moderat till svår plaquepsoriasis (definierad med sPGA  $\geq 3$ , inklusive  $\geq 10$  % av BSA, och PASI  $\geq 12$ ). De i studien ingående patienterna hade tidigare fått antingen ljusbehandling eller systemisk behandling eller hade haft otillräcklig effekt av lokala behandlingar.

Patienterna behandlades med etanercept 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Vid vecka 12 hade en större andel av de patienter som randomiserats till etanercept en positiv effekt, i form av uppnådd PASI 75, än de som randomiserats till att få placebo.

#### **Resultat hos pediatrika patienter med plaquepsoriasis efter 12 veckor**

	<b>Etanercept 0,8 mg/kg en gång per vecka (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 %)
------------------------------------	------------------------	-----------

Förkortningar: sPGA-static Physician Global Assessment

<sup>a</sup> p < 0,0001 jämfört med placebo

Efter den dubbelblinda behandlingsperioden på 12 veckor fick alla patienter etanercept 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka i ytterligare 24 veckor. Den respons som observerades under den öppna perioden av studien var liknande den som sågs under den dubbelblinda perioden.

Under en randomiserad utsättningsperiod fick signifikant fler patienter återfall (förlust av uppnådd PASI 75) bland de som blivit omrandomiserade till placebo, jämfört med de patienter som omrandomiserats till etanercept. Med kontinuerlig behandling bibehölls effekten i upp till 48 veckor.

Långtidssäkerheten och effekten av etanercept 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka utvärderades i en öppen förlängningsstudie på 181 pediatrika patienter med plaquepsoriasis upp till 2 år utöver de 48 veckorna i studien som diskuterades ovan. Långtidserfarenhet med etanercept var generellt jämförbar med den ursprungliga 48 veckorsstudien och visade inte några nya säkerhetsfynd.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Serumnivåer av etanercept bestämdes med en enzymkopplad immunadsorberande analys- (ELISA)-metod, som både kan detektera ELISA-reaktiva nedbrytningsprodukter och modersubstansen.

### Absorption

Etanercept absorberas långsamt från det subkutana injektionsstället och maximal koncentration uppnås omkring 48 timmar efter en engångsdos. Den absoluta biologiska tillgängligheten är 76 %. Vid tillförelse två gånger per vecka förväntas steady state-koncentrationen vara omkring två gånger den som erhålls efter engångsdoser. Efter en subkutan singeldos om 25 mg etanercept uppmättes medelvärdet för C<sub>max</sub> hos friska frivilliga försökspersoner till 1,65 ± 0,66 µg/ml, och arean under kurvan var 235 ± 96,6 µg x timme/ml.

Genomsnittliga serumkoncentrationer hos behandlade RA-patienter var vid steady state C<sub>max</sub> 2,4 mg/l, C<sub>min</sub> 1,2 mg/l och partiellt AUC 297 mg x timme/l för etanercept 50 mg givet en gång per vecka (n = 21), jämfört med C<sub>max</sub> 2,6 mg/l, C<sub>min</sub> 1,4 mg/l och partiellt AUC 316 mg x timme/l för etanercept 25 mg givet två gånger per vecka (n = 16). En öppen, engångsdos, crossover-studie med två behandlingar på friska försökspersoner, resulterade i att etanercept administrerat som en 50 mg/ml engångsinjektion var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner om 25 mg/ml vardera.

I en populationskinetisk analys på patienter med ankyloserande spondylit var AUC vid steady state 466 µg x timme/ml för 50 mg etanercept givet en gång per vecka (n = 154) och 474 µg x timme/ml för etanercept 25 mg givet två gånger per vecka (n = 148).

### Distribution

För att beskriva koncentrationen över tid för etanercept krävs en biexponentiell kurva. Den centrala distributionsvolymen för etanercept är 7,6 l, medan distributionsvolymen vid steady state är 10,4 l.

### Eliminering

Etanercept utsöndras långsamt ur kroppen. Halveringstiden är lång, ca 70 timmar. Clearance är omkring 0,066 l/timme hos patienter med reumatoid artrit, vilket är något lägre än det värde på 0,11 l/timme som observerades hos friska frivilliga. Dessutom är farmakokinetiken för etanercept hos patienter med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och plaquepsoriasis likartad.

Det föreligger ingen märkbar farmakokinetisk skillnad mellan män och kvinnor.

### Linjäritet

Dosproportionalitet har inte bestämts formellt, men ingen mättnad av clearance observerades över doseringsintervallet.

### Speciella patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Trots att radioaktivitet utsöndras med urinen efter administrering av radioaktivt märkt etanercept till patienter och frivilliga, observerades inga höjda etanerceptkoncentrationer hos patienter med akut njursvikt. Nedsatt njurfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Inga höjda etanerceptkoncentrationer observerades hos patienter med akut leversvikt. Nedsatt leverfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

#### *Äldre*

Betydelsen av hög ålder undersöktes i de populationskinetiska studierna av etanerceptkoncentration i serum. Uppskattade värden för clearance och volym hos patienter mellan 65 och 87 år var liknande de hos patienter under 65 år.

### Pediatrik population

#### *Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit*

Vid en undersökning där patienter med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp behandlades med etanercept fick 69 patienter (i åldrarna 4 till 17 år) 0,4 mg etanercept/kg två gånger per vecka under tre månader. Serumkoncentrationen var liknande vad som har setts hos vuxna patienter med reumatoid artrit. De yngsta barnen (ålder 4 år) hade minskad clearance (ökad clearance vid normalisering för vikt), jämfört med äldre barn (ålder 12 år) och vuxna. Simulering av dosering tyder på att äldre barn (i åldrarna 10-17 år) kommer att ha serumnivåer nära de som har setts hos vuxna, medan yngre barn kommer att ha avsevärt lägre nivåer.

#### *Pediatrika patienter med plaquepsoriasis*

Pediatrika patienter med plaquepsoriasis (4-17 år) fick 0,8 mg/kg (upp till maximalt 50 mg per vecka) av etanercept en gång per vecka i upp till 48 veckor. Medelserumkoncentrationen vid steady state var 1,6-2,1 µg/ml vid 12, 24 och 48 veckor. Denna medelkoncentration hos pediatrika patienter med plaquepsoriasis var liknande den koncentration som observerades hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlade med 0,4 mg/kg etanercept två gånger per vecka, upp till en maximal dos på 50 mg per vecka). Denna medelkoncentration var också liknande den som sågs hos vuxna patienter med plaquepsoriasis och som behandlades med 25 mg etanercept två gånger per vecka.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Vid toxikologiska undersökningar kunde ingen dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet påvisas. Etanercept har bedömts som icke-gentoxisk utgående från ett antal undersökningar *in vitro* och *in vivo*. Studier i fråga om karcinogenicitet och standardbedömningar av fruktsamhet och postnatal toxicitet har inte gjorts med etanercept, eftersom neutraliserande antikroppar utvecklas hos gnagare.

Etanercept orsakade inte dödsfall eller påtagliga tecken på toxicitet hos möss eller råttor efter en singeldos subkutan om 2 000 mg/kg, eller en singeldos intravenöst om 1 000 mg/kg. Etanercept orsakade inte dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet hos cynomolgusapor efter subkutan administration två gånger per vecka under 4 eller 26 veckor i följd, vid en dos (15 mg/kg) som gav AUC-baserade serumkoncentrationer som låg mer än 27 gånger högre än den som erhålles hos människa vid den rekommenderade dosen om 25 mg.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Sackaros  
Natriumklorid  
Natriumdivätefosfatmonohydrat  
Dinatriumvätefosfatheptahydrat  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).  
Får ej frysas.  
Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter att Benepali tagits ut ur kylskåpet, vänta ungefär 30 minuter för att Benepali-lösningen i sprutan ska anta rumstemperatur. Värm inte upp Benepali på något annat sätt. Därefter rekommenderas omedelbar användning.

Benepali kan förvaras i temperaturer upp till högst 30 °C under en enstaka period upp till 31 dagar, varefter det inte bör förvaras i kylskåp igen. Benepali ska kasseras om det inte används inom 31 dagar efter uttag från kylskåp.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förfylld spruta av klart glas (typ I) med nål av rostfritt stål, nålskydd i gummi och gummikolv innehållande 0,51 ml lösning.  
Benepali finns i förpackningar innehållande 4 förfyllda sprutor, multipack innehållande 8 (2 förpackningar med 4) förfyllda sprutor och multipack innehållande 24 (6 förpackningar med 4) förfyllda sprutor.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Benepali förfylld spruta för engångsbruk ska anta rumstemperatur (cirka 30 minuter) före injektion. Nålskyddet ska inte tas av innan den förfyllda sprutan har antagit rumstemperatur. Lösningen ska vara klar till lätt opalskimrande, färglös eller blekt gul och kan innehålla små genomskinliga eller vita partiklar av protein.

Utförliga anvisningar om administrering finns i bipacksedeln avsnitt 7, "Bruksanvisning".

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 14 januari 2016  
Datum för den senaste förnyelsen: 18 november 2020

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Benepali 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Benepali 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 50 mg etanercept.

50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 50 mg etanercept.

Etanercept är ett fusionsprotein baserat på p75-receptorn för TNF (tumörnekrosfaktor) producerat genom rekombinant DNA-teknik i en däggdjurs-cellinje (Chinese Hamster Ovary Cells).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Injektionslösningen är klar till lätt opalskimrande, färglös eller blekt gul, och formulerad vid pH 6,2 ± 0,3. Lösningens osmolalitet är 325 ± 35 mOsm/kg.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Reumatoid artrit

Benepali i kombination med metotrexat är indicerad vid behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna, där svaret vid behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, inklusive metotrexat (såvida inte kontraindicerat), varit otillräckligt.

Benepali kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Benepali är också indicerad vid behandling av svår, aktiv progressiv reumatoid artrit hos vuxna, som tidigare inte har behandlats med metotrexat.

Benepali, ensamt eller i kombination med metotrexat, har visats reducera utvecklingsgraden av leddestruktion och förbättra den fysiska funktionen, vid mätning med röntgen.

#### Juvenil idiopatisk artrit

Behandling av polyartrit (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och utvidgad oligoartrit hos barn och ungdomar från 2 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.

Behandling av psoriasisartrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot metotrexat.



Behandling av entesitrelaterad artrit hos ungdomar från 12 års ålder med otillräckligt svar på eller intolerans mot konventionell behandling.

### Psoriasisartrit

Behandling av aktiv och progressiv psoriasisartrit hos vuxna där svaret vid tidigare behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel varit otillräckligt. Etanercept har visats förbättra den fysiska funktionen hos patienter med psoriasisartrit och med röntgenundersökning visats minska utvecklingsgraden av fortskridande perifer leddestruktion hos patienter med symmetrisk polyartikulär typ av sjukdomen.

### Axial spondylartrit

#### *Ankyloserande spondylit*

Behandling av svår aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna med otillräckligt svar på konventionell terapi.

#### *Icke-radiografisk axial spondylartrit*

Behandling av vuxna med svår icke-radiografisk axial spondylartrit med tydliga tecken på inflammation genom förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetröntgen (MR), som inte har svarat tillräckligt på icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs).

### Plaquesoriasis

Behandling av måttlig till svår plaquesoriasis hos vuxna som inte svarat på eller som har en kontraindikation mot, eller som är intoleranta mot annan systemisk behandling inkluderande ciklosporin, metotrexat eller psoralen och UVA-strålning (PUVA) (se avsnitt 5.1).

### Plaquesoriasis hos pediatrika patienter

Behandling av kronisk svår plaquesoriasis hos barn och ungdomar från 6 års ålder som har otillräcklig effekt av, eller som är intoleranta mot, andra systemiska behandlingar eller ljusbehandling.

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling med Benepali bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, icke-radiografisk axial spondylartrit, plaquesoriasis samt plaquesoriasis hos pediatrika patienter. Patienter som behandlas med Benepali ska tilldelas ett särskilt patientkort.

Benepali finns i styrkorna 25 och 50 mg.

### Dosering

#### *Reumatoid artrit*

Den rekommenderade dosen är 50 mg etanercept administrerat en gång per vecka (se avsnitt 5.1).

#### *Psoriasisartrit, ankyloserande spondylit och icke-radiografisk axial spondylartrit*

Den rekommenderade dosen är 50 mg etanercept administrerat en gång per vecka.

För alla ovanstående indikationer tyder tillgängliga data på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Fortsatt behandling ska noggrant omprövas hos en patient som inte svarar inom denna tidsperiod.

### *Plaquepsoriasis*

Den rekommenderade dosen är 50 mg etanercept administrerat en gång per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras två gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av, om nödvändigt, en dos om 50 mg en gång per vecka. Behandling med Benepali ska fortsätta tills remission uppnås, upp till 24 veckor. Kontinuerlig behandling i mer än 24 veckor kan vara lämplig för vissa vuxna patienter (se avsnitt 5.1). Behandlingen ska avbrytas för patienter som inte uppvisar något resultat efter 12 veckor. Om återupptagen behandling med Benepali är indicerad, ska samma riktlinjer gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 50 mg en gång per vecka.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering behövs. Dosering och administreringssätt är samma som för vuxna 18-64 år.

#### *Pediatrik population*

Benepali finns bara som 25 mg förfylld spruta, 50 mg förfylld spruta och 50 mg förfylld injektionspenna.

Det är således inte möjligt att administrera Benepali till pediatrika patienter som kräver mindre än en hel dos om 25 mg eller 50 mg. Pediatrika patienter som kräver en annan dos än hel dos om 25 mg eller 50 mg ska inte få Benepali. Om en annan dos krävs ska andra läkemedel med etanercept som har ett sådant alternativ användas.

Dosen etanercept är baserad på kroppsvikt hos pediatrika patienter. Patienter som väger mindre än 62,5 kg bör doseras noggrant i mg/kg med antingen pulver och vätska till injektionsvätska, lösning eller pulver till injektionsvätska, lösning (se specifika doseringsinstruktioner nedan). Till patienter som väger 62,5 kg eller mer kan en förfylld spruta eller förfylld penna med en fastställd dos ges.

Säkerhet och effekt för etanercept hos barn under 2 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

#### Juvenil idiopatisk artrit

Den rekommenderade dosen är 0,4 mg/kg (upp till högst 25 mg per dos) administrerat subkutant två gånger per vecka med ett intervall på 3-4 dagar mellan doserna, eller 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) administrerat en gång per vecka. Utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 4 månader.

En injektionsflaska på 10 mg kan vara mer lämplig för administrering hos barn med JIA som väger under 25 kg.

Inga kliniska studier har genomförts hos barn i 2 och 3-årsåldern. Begränsad säkerhetsinformation från ett patientregister tyder dock på att säkerhetsprofilen hos barn i 2 och 3-årsåldern liknar den som har setts hos vuxna och barn 4 år och äldre, vid subkutan dosering varje vecka med 0,8 mg/kg (se avsnitt 5.1).

Generellt, finns det ingen relevant användning av etanercept hos barn under 2 år för indikationen juvenil idiopatisk artrit.

#### Plaquepsoriasis hos pediatrika patienter (från 6 års ålder)

Den rekommenderade dosen är 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka i upp till 24 veckor. Behandlingen ska avbrytas hos patienter som inte uppvisar något svar efter 12 veckor.

Om återupptagen behandling med Benepali är indicerad, ska ovanstående riktlinjer för behandlingstid följas. Dosen ska vara 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos) en gång per vecka.

Generellt, finns det ingen relevant användning av etanercept hos barn under 6 år för indikationen plaquepsoriasis.

#### Administreringssätt

Benepali är avsett för subkutan användning (se avsnitt 6.6).

Utförliga instruktioner för administrering återfinns i bipacksedelns avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.

Detaljerade instruktioner gällande doser som tagits av misstag eller som inte har tagits enligt dosschemat, samt missade doser, finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sepsis eller risk för sepsis.

Behandling med Benepali bör inte initieras hos patienter med aktiva infektioner, inklusive kroniska och lokala infektioner.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Infektioner

Patienten ska bedömas med avseende på infektion innan, under och efter avslutad behandling med Benepali. I denna bedömning ska hänsyn tas till att medelhalveringstiden för etanercept är ungefär 70 timmar (i ett spann på 7-300 timmar).

Allvarliga infektioner, sepsis, tuberkulos och opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion, listerios och Legionellahar rapporterats vid behandling med etanercept (se avsnitt 4.8). Dessa infektioner har varit orsakade av bakterier, mykobakterier, svamp, virus och parasiter (inklusive protozoer). Adekvat behandling har i vissa fall försenats då särskilt svampinfektioner eller andra opportunistiska infektioner ej observerats, vilket lett till fall med dödlig utgång. Risk för opportunistisk infektion (t.ex. exponering för endemiska svampsjukdomar) ska alltid tas i beaktande.

Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med Benepali bör övervakas noggrant. Administreringen av Benepali ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion. Säkerhet och effekt för etanercept hos patienter med kronisk infektion har inte utvärderats. Man bör vara återhållsam med behandling med Benepali till patienter som tidigare haft återkommande eller kroniska infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, till exempel långt gången eller dåligt skött diabetes.

#### Tuberkulos

Fall av aktiv tuberkulos inklusive miliär och extra-pulmonell tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlas med etanercept.

Innan behandling med Benepali påbörjas ska alla patienter bedömas med avseende på både aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos. Bedömningen ska innefatta detaljerad anamnes angående genomgången

tuberkulos, eventuell tidigare exposition för tuberkulos samt tidigare och/eller nuvarande immunsuppressiv behandling. Lämpliga tester såsom tuberkulintest och lungröntgen bör genomföras på samtliga patienter (lokala bestämmelser/rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att svaret av dessa undersökningar förs in på patientkortet. Behandlande läkare ska vara medveten om risken för ett falskt negativt tuberkulinsvar hos patienter med en svår sjukdom eller med nedsatt immunförsvar.

Vid aktiv tuberkulos ska inte behandling med Benepali påbörjas. Om en inaktiv (latent) tuberkulos diagnostiseras ska behandling av den inaktiva tuberkulosen påbörjas enligt gällande lokala riktlinjer innan insättning av Benepali sker. I denna situation ska risk/nytta-effekten av Benepali-behandlingen nogra övervägas.

Alla patienter ska informeras om att uppsöka läkare vid tecken/symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktnedgång, låggradig feber) under och efter behandling med Benepali.

### Reaktivering av hepatit B

Reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare infekterats med hepatit B-viruset (HBV) och som fått samtidig behandling med TNF-antagonister, inklusive etanercept, har rapporterats. Det omfattar rapporter om reaktivering av hepatit B hos patienter som var positiva för anti-HBc men negativa för HBsAg. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Benepali påbörjas. För patienter som testar positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation av en specialistläkare inom behandling av hepatit B. Försiktighet ska iakttas vid administrering av Benepali hos patienter som tidigare infekterats med HBV. Dessa patienter ska observeras på tecken och symtom på en aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och flera veckor efter att behandlingen har avslutats. För patienter infekterade med HBV saknas adekvata data för antiviral behandling i kombination med TNF-antagonister. För patienter som utvecklar HBV-infektion, ska behandlingen med Benepali avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödjande behandling sättas in.

### Försämring av hepatit C

Det har förekommit rapporter om en försämring av hepatit C hos patienter som behandlas med etanercept. Benepali ska användas med försiktighet till patienter som har en sjukdomshistoria med hepatit C.

### Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrering av etanercept och anakinra har satts i samband med en ökad risk för allvarliga infektioner och neutropeni jämfört med enbart etanercept. Denna kombination har inte visat någon ökad klinisk nytta. Samtidig användning av Benepali och anakinra rekommenderas därför ej (se avsnitt 4.5 och 4.8).

### Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och etanercept resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

### Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner associerade till administrering av etanercept har rapporterats som vanliga fall. De allergiska reaktionerna har innefattat angioödem och urtikaria. Allvarliga reaktioner har inträffat. Om någon allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion inträffar ska behandlingen med Benepali avbrytas omedelbart och lämplig behandling inledas.

### Immunsuppression

Det finns en möjlighet att TNF-antagonister, inklusive etanercept, kan påverka patientens försvar mot infektioner och maligniteter, eftersom TNF är en mediator för inflammation och påverkar cellens immunsvar. I en studie med 49 vuxna patienter med reumatoid artrit som behandlades med etanercept sågs inga tecken på undertryckning av överkänslighet av fördröjd typ, undertryckning av immunoglobulinnivåerna eller ändring av storleken på effektorcellpopulationerna.

Två patienter med juvenil idiopatisk artrit utvecklade varicellainfektion och symtom på aseptisk meningit, som läkte ut utan följsjukdomar. Patienter som exponeras kraftigt för varicellavirus bör tillfälligt avbryta behandlingen med Benepali och profylaktisk behandling med varicella zoster immunglobulin bör övervägas.

Säkerhet och effekt av etanercept hos patienter som är immunsuppressiva har inte utvärderats.

### Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

#### *Solida tumörer och hematopoetiska maligniteter (exklusive hudcancer)*

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst- och lungkarcinom och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.8).

Fler fall av lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt och uppföljningsperioden av placebopatienter var kortare än för de patienter som behandlas med TNF-antagonister. Efter marknadsföring, har fall av leukemi rapporterats hos patienter som behandlas med TNF-antagonister. Det finns en ökad bakgrundrisk för lymfom och leukemi hos reumatoid artritpatienter med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskbedömning.

Baserat på nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi eller andra hematopoetiska eller solida maligniteter hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist. Man bör vara återhållsam vid övervägandet av behandling med TNF-antagonister hos patienter som har haft maligniteter eller vid övervägandet av fortsatt behandling hos patienter som utvecklar malignitet.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har efter marknadsföring rapporterats bland barn, tonåringar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlades med TNF-antagonister (påbörjad terapi ≤ 18 års ålder), inklusive etanercept. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en rad olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter som vanligen förknippas med immunsuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och tonåringar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

#### *Hudcancer*

Melanom och icke-melanom-hudcancer (NMSC) har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister, inklusive etanercept. Mycket sällsynta fall av Merkelcellcancer har efter introduktion på marknaden rapporterats hos patienter som har behandlats med etanercept. Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för alla patienter, särskilt patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Vid sammanslagning av resultat från jämförande kontrollerade studier observerades fler fall av NMSC bland dem som fått etanercept jämfört med kontrollgruppen, särskilt bland patienter med psoriasis.

### Vaccinationer

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med Benepali. Det finns inga uppgifter om sekundär överföring av infektioner genom levande vaccin hos patienter som behandlas med etanercept. I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad klinisk studie på vuxna patienter med psoriasisartrit, erhöll 184 patienter också multivalent pneumokockpolysackaridvaccin under 4:e behandlingsveckan. De flesta psoriasisartritpatienter som erhöll etanercept i denna studie fick effektiv

B-cells-immunrespons mot pneumokockpolysackaridvaccin, medan titrarna i aggregaten var moderat lägre och ett fåtal patienter hade två-faldigt förhöjda titrar jämfört med patienter som inte erhöll etanercept. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

### Bildning av autoantikroppar

Behandling med Benepali kan ge upphov till bildning av autoantikroppar (se avsnitt 4.8).

### Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni och mycket sällsynta fall av aplastisk anemi, några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med etanercept. Försiktighet bör iaktas hos patienter som behandlas med Benepali och som tidigare haft bloddyskrasier. Alla patienter, och deras föräldrar eller vårdgivare, bör informeras om att omedelbart söka medicinsk hjälp ifall patienten utvecklar tecken och symtom som tyder på bloddyskrasi eller infektioner (t.ex. ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar, blekhet). Dessa patienter bör undersökas omedelbart, inklusive fullständigt blodstatus; om bloddyskrasi bekräftas, bör behandlingen med Benepali avbrytas.

### Neurologiska störningar

Det har förekommit sällsynta rapporter om demyeliniseringsstörningar i CNS hos patienter som behandlas med etanercept (se avsnitt 4.8). Dessutom har det förekommit sällsynta rapporter om perifera demyeliniserande polyneuropatier (inklusive Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati). Fastän inga kliniska prövningar med etanercept har utförts på patienter med multipel skleros, visar kliniska prövningar med andra TNF-antagonister på patienter med multipel skleros en ökning av sjukdomens aktivitet. En noggrann risk/nytta-värdering, inkluderande en neurologisk bedömning, rekommenderas när Benepali förskrivs till patienter med tidigare känd eller nyligen debuterad demyeliniserande sjukdom eller till patienter som anses löpa ökad risk för att utveckla demyeliniserande sjukdom.

### Kombinationsterapi

I en kontrollerad klinisk prövning, som pågått under två år på patienter med reumatoid artrit med kombinationen etanercept och metotrexat, har man inte funnit några oväntade biverkningar, och biverkningsprofilen för etanercept givet i kombination med metotrexat skilde sig inte från biverkningsprofilerna från studierna av etanercept och metotrexat separat. Det pågår långtidsstudier för att utvärdera kombinationens säkerhet. Säkerheten för etanercept vid långtidsanvändning i kombination med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD) har inte fastställts.

Vid behandling av psoriasis har inga studier gjorts där etanercept använts samtidigt som annan systemisk terapi eller ljusterapi.

### Nedsatt njur- och leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2), föreligger inget behov av dosjustering till patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Klinisk erfarenhet hos dessa patienter är begränsad.

### Hjärtsvikt

Läkare bör iaktta försiktighet vid användning av Benepali hos patienter som har hjärtsvikt. Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om försämring av hjärtsvikt, både med eller utan identifierbara predisponerande faktorer, hos patienter som tar etanercept. Det har också kommit sällsynta (< 0,1 %) rapporter om nydebuterad hjärtsvikt, inklusive hjärtsvikt hos patienter utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom. Några av dessa patienter har varit yngre än 50 år. Två stora kliniska studier vilka utvärderade användning av etanercept vid behandling av hjärtsvikt avslutades i förtid på grund

av utebliven effekt. Ej bindande data från en av dessa studier antyder en möjlig tendens till försämring av hjärtsvikt hos patienter behandlade med etanercept.

#### Alkoholinducerad hepatit

I en randomiserad placebokontrollerad fas II-studie med 48 inneliggande patienter som behandlades med antingen etanercept eller placebo för måttlig till svår alkoholinducerad hepatit hade etanercept ingen effekt och dödligheten hos patienter som behandlades med etanercept var signifikant högre efter 6 månader. Som en konsekvens av detta ska Benepali ej användas som behandling vid alkoholinducerad hepatit. Läkare bör iaktta försiktighet vid behandling med Benepali till patienter med samtidig måttlig till svår alkoholinducerad hepatit.

#### Wegeners granulomatos

En placebokontrollerad studie där 89 vuxna patienter behandlades med etanercept i tillägg till standardbehandling (cyklofosfamid eller metotrexat och glukokortikosteroider) under i medeltal 25 månader, har inte visat att etanercept skulle vara en effektiv behandling vid Wegeners granulomatos. Incidensen av icke-kutana maligniteter av olika typ var signifikant högre hos patienter behandlade med etanercept jämfört med kontrollgruppen. Benepali rekommenderas inte för behandling av Wegeners granulomatos.

#### Hypoglykemi hos patienter som behandlas för diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter insättning av etanercept hos patienter som får läkemedel mot diabetes, vilket kan göra det nödvändigt att sänka dosen av diabetesläkemedel hos vissa patienter.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre*

I fas 3-studier observerades inga generella skillnader i biverkningar, allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner hos patienter 65 år eller äldre med reumatoid artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit som behandlades med etanercept jämfört med yngre patienter. Man bör dock iaktta försiktighet vid behandling av äldre och speciellt vara uppmärksam på förekomsten av infektioner.

##### *Pediatrik population*

##### Vaccinationer

Det rekommenderas att pediatrika patienter, om möjligt, uppdateras med alla vaccinationer i enlighet med gällande riktlinjer för immunisering innan behandling med etanercept påbörjas (se avsnitt Vaccinationer, ovan).

#### Benepali innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 50 mg, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Samtidig behandling med anakinra

Vuxna patienter som behandlats med etanercept och anakinra befanns ha en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med patienter som enbart behandlats med antingen etanercept eller anakinra (historiska data).

Dessutom visade en dubbelblind placebokontrollerad studie, där vuxna patienter fick metotrexat som basbehandling, att patienter som fick etanercept och anakinra hade en högre frekvens av allvarliga infektioner (7 %) och neutropeni än patienter som fick etanercept (se avsnitt 4.4 och 4.8). Kombinationen av etanercept och anakinra har inte visat någon ökad klinisk nytta och rekommenderas därför inte.

#### Samtidig behandling med abatacept

I kliniska studier har samtidig administrering av abatacept och etanercept resulterat i ökad incidens av allvarliga biverkningar. Samtidig behandling har inte visat någon ökad klinisk fördel så denna kombination rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

#### Samtidig behandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med vuxna patienter som erhöll etablerade doser av sulfasalazin, till vilket etanercept adderades, konstaterades en statistiskt signifikant minskning i antalet vita blodkroppar hos patienterna i kombinationsgruppen jämfört med gruppen som behandlades med enbart etanercept eller sulfasalazin. Den kliniska betydelsen av detta är okänd. Läkare bör ta detta i beaktande och använda denna kombination med försiktighet.

#### Samtidig behandling där interaktioner inte observerats

I kliniska prövningar har inga interaktioner observerats när etanercept administrerats tillsammans med glukokortikoider, salicylater (förutom sulfasalazin), icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAIDs), analgetika eller metotrexat (se avsnitt 4.4 för råd angående vaccinationer).

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion har observerats i studier med metotrexat, digoxin eller warfarin.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör överväga användning av lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med Benepali och i tre veckor efter avslutad behandling.

#### Graviditet

Reproduktionstoxikologiska studier, genomförda på råttor och kaniner, har inte visat några tecken på skador på foster eller nyfödda råttor orsakade av etanercept. Effekterna av etanercept på graviditetsutfall har studerats i två observationella kohortstudier. En högre frekvens av allvarliga missbildningar observerades i en observationsstudie som jämför graviditeter som exponerats för etanercept (n = 370) under första trimestern, med graviditeter som inte exponerats för etanercept eller andra TNF-antagonister (n = 164) (justerat oddskvot 2,4, 95% KI: 1,0-5,5). De former av allvarliga missbildningar överensstämde med de vanligast rapporterade i den allmänna populationen och inget speciellt mönster av missbildningar identifierades. Man såg ingen förändring i graden av spontanabort, dödfödselar, eller mindre missbildningar. I en annan observationell registerstudie som genomfördes i flera länder och som jämförde risken för negativa graviditetsutfall hos kvinnor som exponerats för etanercept under de första 90 dagarna av graviditeten (n = 425) med dem som exponerats för icke-biologiska läkemedel (n = 3 497) observerades ingen ökad risk för allvarliga missbildningar (rå oddskvot [OR] = 1,22, 95 % KI: 0,79–1,90; justerad OR = 0,96; 95 % KI: 0,58–1,60 efter justering för land, sjukdom hos modern, paritet, moderns ålder och rökning tidigt under graviditeten). Denna studie visade inte heller någon ökad risk för mindre missbildningar, för tidig födsel, dödfödsel eller infektioner under det första levnadsåret hos barn till kvinnor som exponerats för etanercept under graviditeten. Benepali bör endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt.



Etanercept passerar placenta och har påvisats i serum hos spädbarn vars mamma behandlats med etanercept under graviditeten. Den kliniska betydelsen av detta är okänd, men dessa spädbarn kan ha ökad infektionsrisk. Administrering av levande vaccin till spädbarn inom 16 veckor efter moderns sista dos Benepali rekommenderas generellt inte.

### Amning

Efter subkutan administrering av etanercept till digivande råttor utsöndrades etanercept i mjölken och påvisades i serum hos de diande ungarna. Begränsad information från publicerad litteratur visar att etanercept har detekterats i låga halter i bröstmjolk. Etanercept kan övervägas för användning under amning efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Den systemiska exponeringen hos barn som ammas förväntas vara låg eftersom etanercept till största del bryts ner i magtarmkanalen, men det finns bara begränsade data tillgängliga om systemisk exponering hos barn som ammas. Administrering av levande vacciner (t.ex. BCG) till barn som ammas där modern får etanercept kan därför övervägas 16 veckor efter avslutad amning (eller tidigare om barnets serumnivåer av etanercept inte är detekterbara).

### Fertilitet

Prekliniska data avseende peri-och postnatal toxicitet av etanercept och dess påverkan på fertilitet och generell reproduktionsförmåga saknas.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

etanercept har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är reaktioner på injektionsstället (såsom smärta, svullnad, klåda, rodnad, blödning på injektionsstället), infektioner (såsom övre luftvägsinfektioner, bronkit, cystit, hudinfektioner), huvudvärk, allergiska reaktioner, bildning av autoantikroppar, klåda och feber.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för etanercept. TNF-antagonister som etanercept påverkar immunsystemet och deras användning kan påverka kroppens immunförsvar mot infektion och cancer. Allvarliga infektioner påverkar färre än 1 av 100 patienter som behandlas med etanercept. Dödliga och livshotande infektioner samt sepsis har förekommit i rapporter. Olika slags maligniteter har också rapporterats vid användningen av etanercept inklusive bröstcancer, cancer i lunga, hud och lymfkörtlar (lymfom).

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har även rapporterats. Dessa innefattar sällsynta rapporter om pancytopeni och mycket sällsynta rapporter om aplastisk anemi. Central och perifer demyelinisering har förekommit i både sällsynta och mycket sällsynta fall vid användning av etanercept. Det har förekommit sällsynta rapporter om lupus, lupusliknande syndrom och vaskulit.

### Lista över biverkningar i tabell

Följande lista med biverkningar baseras på erfarenhet från kliniska prövningar och rapportering efter marknadsföring.

Inom organsystemklassen listas biverkningar under frekvensrubriker (antal patienter som förväntas att uppleva biverkningen) enligt följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ );  
ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion (inklusive övre luftvägsinfektion, bronkit, cystit, hudinfektion)*		Allvarliga infektioner (inklusive pneumoni, cellulit, bakteriell artrit, sepsis och infektioner orsakade av parasiter)*	Tuberkulos, opportunistiska infektioner (inklusive invasiv svampinfektion, bakteriell, atypisk mykobakteriell infektion, virala infektioner och Legionella)*		Hepatit B-reakivering, listeria
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Hudcancer som inte är melanom* (se avsnitt 4.4)	Malignt melanom (se avsnitt 4.4), lymfom, leukemi		Merkelcellcancer (se avsnitt 4.4), Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hematofag histiocytos (makrofagaktiveringssyndrom)*
Immunsystemet		Allergiska reaktioner (Se Hud och subkutan vävnad), bildning av autoantikroppar*	Vaskulit (inklusive vaskulit positiv för antineutrofila cytoplasmatiska antikroppar)	Allvarliga allergiska/anafylaktiska reaktioner (inklusive angioödem, bronkospasm), sarkoidos		Försämring av symtomen vid dermatomyositis
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			Demyeliniserande CNS-fall som kan tyda på multipel skleros eller lokala demyeliniserande tillstånd så som optikusneurit och transversell myelit (se avsnitt 4.4), perifer demyelinisering inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati (se avsnitt 4.4), krampanfall		
Ögon			Uveit, sklerit			
Hjärtat			Förvärrad kronisk hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)	Nydebuterad hjärtsvikt (se avsnitt 4.4)		

Organklass	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros)*		
Magtarmkanalen			Inflammatorisk tarmsjukdom			
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymvärden*	Autoimmun hepatit*		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hudutslag	Angioödem, psoriasis (inklusive nydebuterad eller försämrad och pustulös, huvudsakligen lokaliserad i handflator och på fotsulor), urtikaria, psoriasisliknande hudutslag	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vaskulit (inkluderande överkänslighetsvaskulit), erythema multiforme, Lichenoida reaktioner	Toxisk epidermal nekrolys	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Kutanlupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-liknande syndrom		
Njurar och urinvägar						Glomerulonefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner på injektionssättet (inklusive blödning, blåmärken, erytem, klåda, smärta, svullnad)*	Pyrexia				

\*se Beskrivning av utvalda biverkningar, nedan

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar*

129 nya maligniteter av olika slag observerades hos 4 114 patienter med reumatoid artrit och som i kliniska studier behandlats med etanercept i ungefär 6 år, inklusive 231 patienter som behandlats med etanercept i kombination med metotrexat i den 2-åriga jämförande kontrollerade studien. Den observerade frekvensen och incidensen i dessa kliniska studier motsvarade den förväntade för den undersökta populationen. Totalt två maligniteter rapporterades i kliniska studier som varade i ungefär 2 år och som omfattade 240 patienter med psoriasisartrit som behandlades med etanercept. I kliniska studier som varade i mer än två år inkluderande 351 patienter med ankyloserande spondylit, rapporterades 6 maligniteter hos patienter som behandlats med etanercept. I dubbelblinda och öppna

studier på 2 711 patienter med plaquepsoriasis som behandlades med etanercept i upp till 2,5 år rapporterades 30 maligniteter och 43 fall av icke-melanom-hudcancer.

Totalt 18 lymfom rapporterades hos 7 416 patienter med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit eller psoriasis som i kliniska studier behandlats med etanercept.

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst- och lungkarcinom och lymfom) har mottagits efter marknadsföring (se avsnitt 4.4).

#### *Reaktioner på injektionsstället*

Jämfört med placebo hade patienterna med reumatiska sjukdomar som fick etanercept en signifikant högre incidens av reaktioner på injektionsstället (36 % mot 9 %). Reaktioner på injektionsstället uppträdde vanligen under den första månaden. Den genomsnittliga durationen för reaktionerna var cirka 3 till 5 dagar. De flesta av reaktionerna på injektionsstället behandlades inte i patientgruppen som fick etanercept, och vid eventuell behandling fick patienterna oftast lokalbehandling av typen kortisonkräm, eller perorala antihistaminer. Några patienter utvecklade dessutom recidiverande reaktioner på injektionsstället, som utmärktes av en hudreaktion på det senaste injektionsstället tillsammans med samtidiga reaktioner på tidigare injektionsställen. Dessa reaktioner var vanligtvis övergående och återkom inte efter behandling.

I kontrollerade studier på patienter med plaquepsoriasis utvecklade cirka 13,6 % av patienterna, som behandlats med etanercept, reaktioner på injektionsstället under de första 12 veckorna av behandlingen jämfört med 3,4 % av patienterna, som behandlats med placebo.

#### *Allvarliga infektioner*

I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av antalet allvarliga infektioner (med dödlig utgång, livshotande infektioner eller där det krävdes sjukhusvistelse eller intravenös antibiotika). Allvarliga infektioner observerades hos 6,3 % av patienterna med reumatoid artrit som behandlats med etanercept i upp till 48 månader. Dessa inkluderade abscess (på olika ställen), bakteriemi, bronkit, bursit, cellulit, kolecystit, diarré, divertikulit, endokardit (misstänkt), gastroenterit, hepatit B, herpes zoster, bensår, muninfektion, osteomyelit, otit, peritonit, pneumoni, pyelonefrit, sepsis, septisk artrit, sinuit, hudinfektion, hudsår, urinvägsinfektion, vaskulit och sårinfektion. I den 2-åriga jämförande kontrollerade studien där patienter behandlades med antingen enbart etanercept, enbart metotrexat eller med etanercept i kombination med metotrexat, var frekvensen av allvarliga infektioner lika i de behandlade grupperna. Det kan emellertid inte uteslutas att kombinationen etanercept och metotrexat kan medföra en ökning i incidensen av infektioner.

Inga skillnader i frekvens av infektioner sågs i kontrollerade studier bland patienter med plaquepsoriasis som behandlats med etanercept i upp till 24 veckor jämfört med de som fått placebo. Allvarliga infektioner hos etanerceptbehandlade patienter inkluderade cellulit, gastroenterit, pneumoni, kolecystit, osteomyelit, gastrit, appendicit, *streptokockutlöst* fasciit, myosit, septisk chock, divertikulit och abscess. I den tidigare nämnda dubbelblinda och öppna studien på patienter med plaquepsoriasis rapporterade en patient en allvarlig infektion (pneumoni).

Allvarliga och dödliga infektioner har rapporterats under behandling med etanercept; rapporterade patogener innefattar bakterier, mykobakterier (inklusive tuberkulos), virus och svamp. Några har inträffat inom ett par veckor efter påbörjad behandling med etanercept hos patienter, som utöver reumatoid artrit har andra bakomliggande tillstånd (t.ex. diabetes, hjärtsvikt, tidigare kända aktiva eller kroniska infektioner) (se avsnitt 4.4). Benepali kan öka dödligheten bland patienter med pågående sepsis.

I samband med etanerceptbehandling har opportunistiska infektioner, inklusive svampinfektion, parasitinfektion (inklusive protozoinfektion), viral infektion (inklusive herpes zoster), bakterieinfektion (inklusive *Listeria* och *Legionella*), och atypiska mykobakterieinfektioner rapporterats. I en sammanslagning av ett antal kliniska studier var den totala incidensen av opportunistiska infektioner 0,09 % för de 15 402 patienterna som fick etanercept. Justerat var denna fördelning 0,06 fall per 100 patientår. Erfarenheter efter godkännandet för försäljning visar att ungefär

hälften av alla rapporterade fall av opportunistiska infektioner över hela världen var svampinfektioner. De vanligast rapporterade invasiva svampinfektionerna inkluderar *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* och *Histoplasma*. Bland de patienter som utvecklade opportunistiska infektioner orsakades mer än hälften av dödsfallen av en invasiv svampinfektion. I majoriteten av rapporterna med dödlig utgång hade patienterna pneumoni orsakad av *Pneumocystis*, ospecifik systemisk svampinfektion eller aspergillos (se avsnitt 4.4).

#### *Autoantikroppar*

Serumprover från vuxna patienter undersöktes vid flera tidpunkter med avseende på autoantikroppar. Bland de patienter med reumatoid artrit som undersöktes med avseende på antinukleära antikroppar (ANA) var andelen som utvecklade nya positiva ANA ( $\geq 1:40$ ) högre hos de som behandlades med etanercept (11 %) än hos de som fick placebo (5 %). Andelen patienter som utvecklade nya positiva antikroppar mot dubbelsträngat DNA var också högre, mätt med radioimmunanalys (15 % hos patienter som fick etanercept jämfört med 4 % i placebogrupper), och vid mätning med *Crithidia luciliae* (3 % hos patienter som fick etanercept mot ingen i placebogrupper). Andelen patienter behandlade med etanercept som utvecklade antikardiolipinantikroppar var på motsvarande sätt högre än i placebogrupper. Effekten av långtidsbehandling med etanercept avseende utveckling av autoimmuna sjukdomar är ej känd.

Det har förekommit sällsynta rapporter om patienter, inklusive patienter med reumatoidfaktorpositiv RA som har utvecklat andra autoantikroppar i samband med ett lupusliknande syndrom eller utslag överensstämmande med subakut kutan lupus eller diskoid lupus genom klinisk diagnos eller biopsi.

#### *Pancytopeni och aplastisk anemi*

Efter marknadsföring har det förekommit rapporter om pancytopeni och aplastisk anemi, varav vissa med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

#### *Interstitiell lungsjukdom*

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,06 % (frekvensen "sällsynta"). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för interstitiell lungsjukdom 0,47 % (frekvensen "mindre vanliga"). Det har förekommit spontanrapporter om interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros) där vissa har haft dödlig utgång.

#### *Samtidig behandling med anakinra*

I studier där vuxna patienter fick samtidig behandling med etanercept och anakinra, sågs en högre frekvens av allvarliga infektioner jämfört med enbart etanercept. 2 % av patienterna (3 av 139) utvecklade neutropeni (neutrofiler  $< 1\ 000/\text{mm}^3$ ). Under neutropeni utvecklade en patient cellulit som läktes efter sjukhusvistelse (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### *Förhöjda leverenzymvärden*

Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,54 % (frekvensen "mindre vanliga"). Under den dubbelblinda perioden av kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för biverkningen förhöjda leverenzymvärden 4,18 % (frekvensen "vanliga").

#### *Autoimmun hepatit*

I kontrollerade kliniska prövningar av etanercept för alla indikationer var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit hos patienter som fick etanercept utan att samtidigt få metotrexat 0,02 % (frekvensen "mycket sällsynta"). I de kontrollerade kliniska prövningar där samtidig behandling med etanercept och metotrexat var tillåten var frekvensen (incidensandelen) för autoimmun hepatit 0,24 % (frekvensen "mindre vanliga").

## Pediatriisk population

### *Biverkningar hos pediatriiska patienter med juvenil idiopatisk artrit*

Med avseende på frekvens och typ var biverkningarna hos pediatriiska patienter med juvenil idiopatisk artrit generellt liknande de som har setts hos vuxna patienter. Skillnader från vuxna och andra speciella överväganden diskuteras i följande stycken.

De infektioner som observerats i kliniska prövningar på patienter i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit var generellt lindriga till måttliga och överensstämde med de som vanligen ses hos barn i öppenvården. Allvarliga biverkningar som rapporterades inkluderade varicella med tecken och symtom på aseptisk meningit, som tillfrisknade utan följsjukdomar (se också avsnitt 4.4), blindtarmsinflammation, gastroenterit, depression/personlighetsförändring, kutana sår, esofagit/gastrit, septisk chock (streptokocker grupp A), diabetes mellitus typ I och mjukdelsinfektion och postoperativ sårinfektion.

I en studie på barn i åldrarna 4 till 17 år med juvenil idiopatisk artrit utvecklade 43 av 69 barn (62 %) en infektion under den 3 månader långa behandlingen med etanercept (öppen, okontrollerad del av studien), frekvensen och allvarlighetsgraden av infektioner var likartade för 58 patienter som slutförde 12 månader förlängd öppen terapi. Art och omfattning av andra biverkningar hos patienter med juvenil idiopatisk artrit liknade de som har setts i försök med etanercept hos vuxna patienter med reumatoid artrit och majoriteten var lindriga. Ett flertal biverkningar rapporterades oftare hos de 69 patienter med juvenil idiopatisk artrit som fick etanercept under 3 månader jämfört med de 349 vuxna patienterna med reumatoid artrit. Dessa inkluderade huvudvärk (19 % av patienterna, 1,7 fall per patient och år), illamående (9 %, 1,0 fall per patient och år), buksmärtor (19 %, 0,74 fall per patient och år) och kräkningar (13 %, 0,74 fall per patient och år).

I kliniska studier på juvenil idiopatisk artrit har det förekommit 4 rapporter gällande makrofagaktiveringssyndrom.

### *Biverkningar hos pediatriiska patienter med plaquepsoriasis*

I en 48-veckors studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med plaquepsoriasis var de rapporterade biverkningarna liknande de som setts i tidigare studier på vuxna med plaquepsoriasis.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Inga dosbegränsande toxiciteter observerades vid kliniska prövningar på patienter med reumatoid artrit. Den högsta prövade dosen har varit en inledande intravenös dos om 32 mg/m<sup>2</sup> följt av subkutana doser om 16 mg/m<sup>2</sup> två gånger per vecka. En patient med reumatoid artrit gav sig själv av misstag 62 mg etanercept subkutant två gånger dagligen i 3 veckor, utan att uppleva biverkningar. Det finns ingen känd antidot mot etanercept.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, TNF- $\alpha$ -hämmare, ATC-kod: L04AB01

Benepali tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Tumörnekrosfaktor (TNF) är ett dominerande cytokin i den inflammatoriska processen vid reumatoid artrit. Förhöjda halter av TNF återfinns även i synovialvätskan och psoriasisplack hos patienter med psoriasisartrit och i serum och synovialvävnad hos patienter med ankyloserande spondylit. Vid plaquepsoriasis leder infiltration av inflammatoriska celler inkluderande T-celler till ökade TNF-nivåer i de psoriasis lesionerna jämfört med nivåerna i icke angripen hud. Etanercept är en kompetitiv hämmare av TNF som binder till dess receptorer på cellytan och därigenom hämmar den biologiska aktiviteten hos TNF. TNF och lymfotoxin är proinflammatoriska cytokiner som binder till två olika receptorer på cellytan: receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p55 (55-kilodalton) respektive receptorn för tumörnekrosfaktor (TNF) p75 (75-kilodalton). Båda dessa TNF-receptorer föreligger naturligt både i membranbunden och fri form. Fria TNF-receptorer tros reglera den biologiska aktiviteten hos TNF.

TNF och lymfotoxin föreligger främst som homotrimerer, och deras biologiska aktivitet sammanhänger med tvärbinding mellan TNF-receptorer på cellytan. Dimera lösliga receptorer som etanercept har högre affinitet för TNF än monomera receptorer, och är avsevärt mer effektiva som konkurrerande hämmare för bindning av TNF till dess cellulära receptorer. Dessutom får substansen en längre halveringstid i serum genom användning av en Fc-region i immunglobulin som fusionselement vid uppbyggnaden av den dimera receptorn.

### Verkningsmekanism

En stor del av patologin i lederna vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit och hudpatologin vid plaquepsoriasis orsakas av proinflammatoriska molekyler som hänger samman i ett nätverk som styrs av TNF. Verkningsmekanismen hos etanercept tros vara att den konkurrerar med TNF-bindningen till cellytans TNF-receptorer, så att cellens TNF-styrda respons stoppas när TNF blir biologiskt inaktivt. Etanercept kan också påverka biologiska svar som styrs av andra molekyler nedströms (t.ex. cytokiner, adhesionsmolekyler, proteinaser) vilka induceras eller regleras av TNF.

### Klinisk effekt och säkerhet

I detta avsnitt presenteras data från fyra randomiserade kontrollerade studier på vuxna med reumatoid artrit, en studie på vuxna med psoriasisartrit, en studie på vuxna med ankyloserande spondylit, två studier på vuxna med icke-radiografisk axial spondylartrit, fyra studier på vuxna med plaquepsoriasis, tre studier på juvenil idiopatisk artrit och en studie på pediatrika patienter med plaquepsoriasis.

#### *Vuxna med reumatoid artrit*

Effekten av etanercept utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. I denna undersökning ingick 234 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit som inte hade svarat på behandling med minst ett och högst fyra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD-medel). Doser på 10 mg eller 25 mg etanercept eller placebo gavs subkutant två gånger per vecka under 6 månader i följd. Resultaten från denna kontrollerade studie uttrycktes i procentuell förbättring av reumatoid artrit, beräknad utifrån de responskriterier som fastställts av American College of Rheumatology (ACR).

ACR-svar på 20 och 50 var efter 3 och 6 månader högre hos patienter som behandlats med etanercept hos patienter som behandlats med placebo (ACR 20: etanercept 62 % och 59 %, placebo 23 % och 11 % vid 3 respektive 6 månader; ACR 50: etanercept 41 % och 40 %, placebo 8 % och 5 % vid 3 respektive 6 månader;  $p < 0,01$  etanercept mot placebo vid alla tidpunkter för både ACR 20 och ACR 50 svar).

Omkring 15 % av de patienter som fick etanercept uppnådde ett ACR-svar på 70 vid månad 3 och månad 6, jämfört med mindre än 5 % av dem som fick placebo. Hos de patienter som fick etanercept uppträdde det kliniska svaret normalt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling, och sågs nästan genomgående efter 3 månader. Man såg ett dos-effekt samband, där effekten av 10 mg låg mellan placebo och 25 mg. Etanercept var signifikant bättre än placebo enligt alla ACR-kriterierna, liksom i fråga om andra symtom på RA-aktivitet som inte ingår i ACR-kriterierna, exempelvis morgonstelhet. Under undersökningens gång fick patienterna fylla i en Health Assessment Questionnaire (HAQ) var



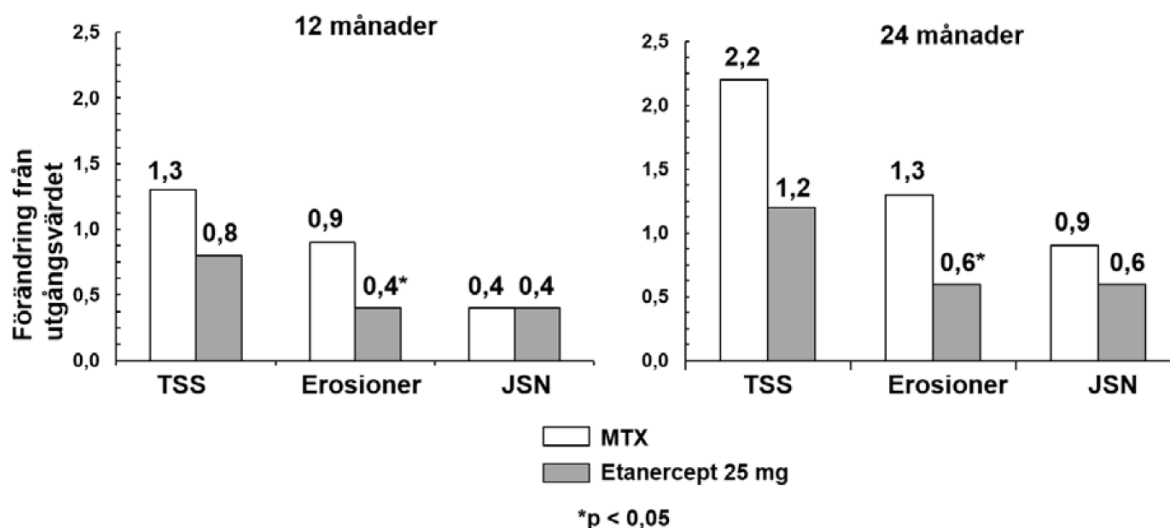
tredje månad, med frågor om rörelsehinder, vitalitet, psykisk hälsa, allmänt hälsotillstånd och artritrelaterade symtom. På alla underområden som täcktes av HAQ förbättrades tillståndet hos de patienter som behandlades med etanercept i förhållande till kontrollpatienterna vid 3 och 6 månader.

Inom en månad efter avslutad behandling med etanercept återkom i allmänhet symtom på artrit. Baserat på resultat från en öppen studie, gav återupptagen behandling med etanercept (efter behandlingsuppehåll i upp till 24 månader) samma svar som hos patienter som behandlats med etanercept utan uppehåll. Bestående svar har setts i upp till 10 år i öppna studier med förlängd behandling, när patienter erhållit etanercept utan uppehåll.

Effekten av etanercept jämfördes med metotrexat i en randomiserad, jämförande kontrollerad studie med blindad röntgenutvärdering som primärt effektmått för 632 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit (< 3 års sjukdom) som aldrig hade behandlats med metotrexat. Doser på 10 mg eller 25 mg etanercept administrerades subkutant två gånger i veckan i upp till 24 månader. Metotrexatdoserna trappades upp från 7,5 mg/vecka till maximum på 20 mg/vecka under studiens 8 första veckor och fortsatte upp till 24 månader. Kliniska förbättringar, inklusive insättande av effekt inom 2 veckor, med etanercept 25 mg liknade de som man hade sett i de tidigare studierna och de kvarstod i upp till 24 månader. Vid studiestart hade patienterna en måttlig rörelseförmåga, med ett medelvärde på HAQ-skalan på 1,4 till 1,5. Behandling med etanercept 25 mg resulterade i tydliga förbättringar vid 12 månader, med ungefär 44 % av patienterna som uppnådde normalt HAQ-resultat (mindre än 0,5). Denna fördel kvarstod i år 2 av studien.

I denna studie, bedömdes leddestruktionen röntgenologiskt och uttrycktes som förändring i Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, antal erosioner (the erosion score) och minskning av ledspalt (Joint Space Narrowing score, JSN). Röntgen av händer/vrister och fötter avlästes vid studiestart och vid 6, 12 och 24 månader. 10 mg etanercept hade genomgående mindre effekt på leddestruktionen än dosen på 25 mg. Etanercept 25 mg var signifikant bättre än metotrexat i antal erosioner (erosion scores) vid både 12 och 24 månader. Skillnaderna i TSS och JSN mellan metotrexat och etanercept 25 mg var inte statistiskt signifikanta. Resultaten visas i nedanstående diagram.

### Röntgenologiskt förlopp: jämförelse av etanercept vs. metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på < 3 år



I en annan jämförande kontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie, jämfördes klinisk effekt, säkerhet och röntgenologiskt förlopp hos RA-patienter behandlade med etanercept ensamt (25 mg två gånger i veckan), enbart metotrexat (7,5 till 20 mg per vecka, mediansdos 20 mg) eller en kombination av etanercept och metotrexat. Behandlingarna påbörjades samtidigt och jämfördes hos 682 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit med en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år (median 5 år) där svaret på minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD) förutom metotrexat varit otillräckligt.

Patienter i gruppen som behandlats med etanercept i kombination med metotrexat hade signifikant högre svar avseende ACR 20, ACR 50 och ACR 70 samt förbättrade DAS- och HAQ-värden vid både 24 och 52 veckor än patienter i grupperna som enbart fått ett läkemedel (resultaten visas i tabellen nedan). Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen etanercept och metotrexat jämfört med etanercept respektive metotrexat givet som monoterapi.

**Resultat av klinisk effekt vid 12 månader: jämförelse av etanercept vs. metotrexat vs. etanercept i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år**

Effektmått		Metotrexat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + metotrexat (n = 231)
ACR-svar <sup>a</sup>	ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % <sup>†, Φ</sup>
	ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % <sup>†, Φ</sup>
	ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % <sup>†, Φ</sup>
DAS	(Värde <sup>b</sup> ) Utgångsvärde	5,5	5,7	5,5
	(Värde <sup>b</sup> ) vecka 52	3,0	3,0	2,3 <sup>†, Φ</sup>
	Remission <sup>c</sup>	14 %	18 %	37 % <sup>†, Φ</sup>
HAQ	Utgångsvärde	1,7	1,7	1,8
	Vecka 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†, Φ</sup>

<sup>a</sup> Patienter som inte fullföljde studien i 12 månader ansågs som icke-svarare.

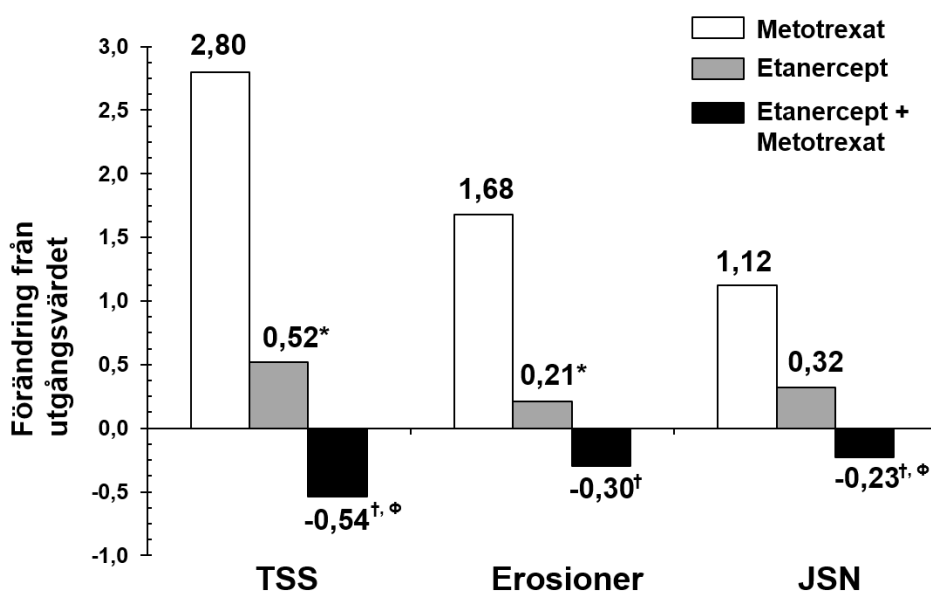
<sup>b</sup> Resultaten för DAS är medelvärden.

<sup>c</sup> Remission definieras som DAS < 1,6.

Parvis jämförelse p-värden: † = p < 0,05 vid jämförelse av etanercept + metotrexat mot metotrexat och Φ = p < 0,05 vid jämförelse av etanercept + metotrexat mot etanercept.

Röntgenologiskt förlopp vid 12 månader var signifikant lägre i etanerceptgruppen än i metotrexatgruppen, medan kombinationen var signifikant bättre än någon av monoterapierna vad gäller att bromsa det röntgenologiska förloppet (se figuren nedan).

**Röntgenologiskt förlopp: jämförelse av etanercept vs. metotrexat vs. etanercept i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 år (12 månaders resultat)**



Parvis jämförelse p-värde: \* =  $p < 0,05$  vid jämförelse av etanercept vs. metotrexat, † =  $p < 0,05$  vid jämförelse av etanercept + metotrexat vs. metotrexat och  $\Phi = p < 0,05$  vid jämförelse av etanercept + metotrexat vs. etanercept.

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med kombinationen etanercept och metotrexat jämfört med etanercept respektive metotrexat givet som monoterapi. På liknande sätt noterades också signifikanta fördelar med etanercept givet som monoterapi jämfört med behandling enbart metotrexat efter 24 månader.

I en analys där alla patienter som föll bort ur studien av olika anledningar ansågs ha sett någon försämring, var procentandelen patienter som inte hade försämrats (förändring av TSS  $\leq 0,5$ ) efter 24 månader högre i grupperna etanercept kombinerat med metotrexat jämfört med grupperna som behandlades med antingen enbart etanercept eller enbart metotrexat (62 %, 50 % respektive 36 %;  $p < 0,05$ ). Skillnaden mellan etanercept respektive metotrexat givet som monoterapi var också signifikant ( $p < 0,05$ ). Hos patienter som fullföljde behandlingen i 24 månader var frekvensen för icke-progression 78 %, 70 % respektive 61 %

Säkerheten och effekten av 50 mg etanercept (två injektioner à 25 mg givet subkutant) administrerat en gång per vecka utvärderades i en dubbelblind placebokontrollerad studie inkluderande 420 patienter med aktiv RA. I denna studie erhöll 53 patienter placebo, 214 patienter erhöll 50 mg etanercept en gång per vecka och 153 patienter erhöll 25 mg etanercept två gånger per vecka. För de två behandlingsregimerna med etanercept var säkerhets- och effektprofilerna jämförbara vid vecka 8 (effekt på RA-symtom). Efter 16 veckors behandling påvisades däremot ej jämförbarhet (non-inferiority) mellan de två behandlingsregimerna. En engångsinjektion med etanercept 50 mg/ml var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner med 25 mg/ml.

#### *Vuxna med psoriasisartrit*

Effekten av etanercept utvärderades i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterna var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv psoriasisartrit ( $\geq 3$  svullna leder och  $\geq 3$  ömma leder) i minst en av följande former: (1) distalt interfalangealt (DIP) engagemang; (2) polyartikulär artrit (frånvaro av reumatoida knölar och närvaro av psoriasis); (3) arthrites mutilans; (4) asymmetrisk psoriasisartrit; eller (5) spondylitliknande ankylos. Patienterna hade också plaquepsoriasis som var  $\geq 2$  cm i diameter.

Patienterna hade tidigare behandlats med NSAID (86 %), DMARD (80 %) och kortikosteroider (24 %). Patienter som behandlades med metotrexat (stabil i  $\geq 2$  månader) kunde fortsätta med en stabil dos av  $\leq 25$  mg metotrexat/vecka. Doser om 25 mg etanercept (baserat på dostitreringsstudier på patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader. I slutet av den dubbelblinda studien erbjöds patienterna att fortsätta i en förlängd öppen långtidsstudie i upp till 2 år.

Det kliniska svaret uttrycktes som den procentuella andelen av patienterna som uppnådde ACR-svar 20, 50 och 70 och procentandelar med förbättring av Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC). Resultaten är summerade i tabellen nedan.

## Svar hos patienter med psoriasisartrit i en placebokontrollerad studie

Psoriasisartritsvar		Procent av patienterna	
		Placebo n = 104	Etanercept <sup>a</sup> n = 101
ACR 20	Månad 3	15	59 <sup>b</sup>
	Månad 6	13	50 <sup>b</sup>
ACR 50	Månad 3	4	38 <sup>b</sup>
	Månad 6	4	37 <sup>b</sup>
ACR 70	Månad 3	0	11 <sup>b</sup>
	Månad 6	1	9 <sup>c</sup>
PsARC	Månad 3	31	72 <sup>b</sup>
	Månad 6	23	70 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 25 mg etanercept subkutant två gånger i veckan

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , etanercept vs. placebo

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ , etanercept vs. placebo

Bland patienter med psoriasisartrit som fick etanercept, var det kliniska svaret tydligt vid det första återbesöket (4 veckor) och det bibehölls under 6 månaders behandling. Etanercept var signifikant bättre än placebo i alla mätningar av sjukdomsaktivitet ( $p < 0,001$ ), och svaren var likadana med eller utan samtidig metotrexatterapi. Livskvalitet för patienterna med psoriasisartrit utvärderades vid varje tillfälle enligt HAQs invaliditetsskala. Utvärderingen enligt invaliditetsskalan hade signifikant förbättrats vid varje tillfälle för patienterna med psoriasisartrit som behandlades med etanercept, jämfört med placebo ( $p < 0,001$ ).

Röntgenologiska förändringar bedömdes i psoriasisartritstudien. Röntgenbilder av händer och vristar togs vid studiestart och vid 6, 12 och 24 månader. Modifierad TSS vid 12 månader finns presenterat i tabellen nedan. I en analys där alla patienter som lämnat studien beaktades som om att de progredierat i sin leddestruktion, var andelen patienter utan progression vid 12 månader (TSS-förändring  $\leq 0,5$ ) större i etanerceptgruppen jämfört med placebo (73 % respektive 47 %,  $p \leq 0,001$ ). Etanercepts effekt på röntgenologisk progression bibehölls hos patienter som fortsatte behandlingen under studiens andra år. Fördröjningen av perifer leddestruktion observerades hos patienter med symmetrisk polyartikulär ledpåverkan.

### Genomsnittlig (SE) årlig förändring från studiestart av Total Sharp Score

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

SE = standardfel

<sup>a</sup>  $p = 0,0001$

Behandling med etanercept förbättrade fysisk funktion i den dubbelblinda delen av studien, vilket bibehölls under förlängningen av studien i upp till 2 år.

I subgrupperna ankyloserande spondylitliknande symtom och i gruppen patienter med mutilerande psoriasisartrit artropati var antalet patienter ej tillräckligt stort för att utvärdera effekten av etanercept.

Ingen studie är gjord på patienter med psoriasisartrit som behandlats med 50 mg administrerat en gång per vecka. Belägg för vid administrering en gång per vecka för denna patientgrupp baseras på data från en studie gjord på patienter med ankyloserande spondylit.

### Vuxna med ankyloserande spondylit

Effekten av etanercept hos patienter med ankyloserande spondylit utvärderades i 3 randomiserade dubbelblinda studier som jämförde 25 mg etanercept administrerat två gånger per vecka med placebo. Totalt 401 patienter undersöktes, varav 203 behandlades med etanercept. Den största av dessa studier (n = 277) inkluderade patienter som var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv ankyloserande

spondylit definierad som resultat  $\geq 30$  på visuell analog skala (VAS) med avseende på genomsnittlig duration och intensitet av morgonstelhet plus VAS-resultat på  $\geq 30$  för minst 2 av följande 3 parametrar: patientens egen bedömning av sin totala situation, VAS-medelvärden för nattlig ryggsmärta och total ryggsmärta; i genomsnitt 10 frågor på Bath Ankyloserande Spondylit Funktions Index (BASFI). Patienter som fick DMARD, NSAID eller kortikosteroider fick fortsätta med dessa i stabila doser. Patienter med fullständigt sammanväxt pelvospondylit var inte inkluderade i studien. Doser på 25 mg etanercept (baserat på dossökande studier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader till 138 patienter.

Den primära effektparametern (ASAS 20) innebar  $\geq 20$  % förbättring i minst 3 av de 4 svarkriterierna för utvärdering av ankyloserande spondylit (ASAS) (patientens egen bedömning av sin totala situation, ryggsmärta, BASFI och inflammation) och ingen försämring i de övriga kriterierna. ASAS 50- och 70-svar innebar en förbättring på 50 % respektive 70 % i samma responskriterier.

Jämfört med placebo, resulterade behandling med etanercept i signifikanta förbättringar i ASAS 20, ASAS 50 och ASAS 70 så tidigt som 2 veckor efter det att behandlingen inletts.

### Svar hos patienter med ankyloserande spondylit i en placebokontrollerad studie

Ankyloserande spondylit	Procent patienter	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
<b>ASAS 20</b>		
2 veckor	22	46 <sup>a</sup>
3 månader	27	60 <sup>a</sup>
6 månader	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50</b>		
2 veckor	7	24 <sup>a</sup>
3 månader	13	45 <sup>a</sup>
6 månader	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70</b>		
2 veckor	2	12 <sup>b</sup>
3 månader	7	29 <sup>b</sup>
6 månader	5	28 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , etanercept vs. placebo

<sup>b</sup>  $p = 0,002$ , etanercept vs. placebo

Bland patienter med ankyloserande spondylit som fått etanercept, var det kliniska svaret märkbart vid det första besöket (2 veckor) och bibehölls under 6 månaders behandling. Svaret var likartat hos patienter med eller utan annan samtidig behandling vid studiestart.

Likartade resultat erhöles i de 2 mindre studierna på ankyloserande spondylit.

I en fjärde studie, en dubbelblind placebokontrollerad studie på 356 patienter med aktiv ankyloserande spondylit, studerades säkerhet och effekt av 50 mg etanercept (två subkutana injektioner à 25 mg) administrerat en gång per vecka jämfört med 25 mg etanercept administrerat två gånger per vecka. Säkerhets- och effektprofilen för 50 mg givet en gång per vecka och 25 mg givet två gånger per vecka blev likartade.

### *Vuxna patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit*

#### Studie 1

Etanercept effekt hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-AxSpa) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 12-veckorsstudie. I studien utvärderades 215 vuxna patienter (modifierad intent-to-treat-population) med aktiv nr-AxSpa (18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde ASAS-klassificeringskriterierna för axial spondylartrit, men som inte

uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller att de uppvisade intolerans mot två eller flera NSAID-läkemedel. Under den dubbelblinda perioden fick patienterna 50 mg etanercept en gång per vecka eller placebo i 12 veckor. Det primära effektmåttet (ASAS 40) var 40 % förbättring i minst tre av fyra ASAS-domäner och avsaknad av försämring i den sista domänen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period då alla patienter fick 50 mg etanercept en gång per vecka i upp till ytterligare 92 veckor. MR av sakroiliakaleden och ryggraden gjordes för att utvärdera inflammationen vid baseline och vid vecka 12 och 104.

Jämfört med placebo resulterade behandlingen med etanercept i statistiskt signifikant förbättring i ASAS 40, ASAS 20 och ASAS 5/6. En signifikant förbättring observerades även för partiell remission enligt ASAS och BASDAI 50. Resultaten vid vecka 12 visas i tabellen nedan.

### Effekt i placebokontrollerad nr-AxSpa-studie: andel patienter i procent som uppnår effektmått

Dubbelblinda kliniska svar vid vecka 12	Placebo n = 106 till 109*	Etanercept n = 103 till 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 remission	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Vissa patienter tillhandahöll inte fullständiga data för alla effektmått

\*\*ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

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

<sup>a</sup>: p < 0,001, <sup>b</sup>: < 0,01 respektive <sup>c</sup>: < 0,05 mellan etanercept och placebo

Vid vecka 12 förekom en statistiskt signifikant förbättring i SPARCC-poängen (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) för sakroiliakaleden (SI) mätt med MR för patienter som fick etanercept. Justerad genomsnittlig förändring från studiestart var 3,8 för patienter som behandlades med etanercept (n = 95) jämfört med 0,8 för patienter som behandlades med placebo (n = 105) (p < 0,001). Vid vecka 104, var den genomsnittliga förändringen från baslinjen i SPARCC poäng mätt på MRI för alla etanerceptbehandlade patienter 4,64 för SI (n = 153) och 1,40 ryggraden (n = 154).

Etanercept visade en större statistiskt signifikant förbättring mellan studiestart och vecka 12 jämfört med placebo i de flesta utvärderingar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion, bland annat BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score och SF-36 Physical Component Score.

De kliniska svaren hos nr-AxSpa-patienter som fick etanercept var tydliga vid första besöket (2 veckor) och fortsatte att vara det under 2 års behandling. Förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bibehölls också under 2 års behandling. 2-årsdata visade inga nya säkerhetsfynd. Vid vecka 104 hade 8 patienter progredierat till Grad 2 bilateralt på ryggröntgen enligt de modifierade New York kriterierna, ett tecken på axial spondylartrit.

### Studie 2

I denna öppna multicenterstudie i fas 4 med 3 studieperioder utvärderades utsättning av och upprepad behandling med etanercept hos patienter med aktiv nr-AxSpa som fick ett adekvat behandlings svar (inaktiv sjukdom, definierat som poäng för C-reaktivt protein (CRP) för sjukdomsaktivitet vid ankyloserande spondylit [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)] på under 1,3) efter 24 veckors behandling.

209 vuxna patienter med aktiv nr-AxSpa (ålder 18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde klassificeringskriterierna för ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) för axial spondylartrit (men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS), som hade positiva MR-fynd (aktiv inflammation på MR som gav stark misstanke om sakroiliit i samband

med SpA) och/eller positivt hsCRP (definierat som högkänsligt C-reaktivt protein [hsCRP] > 3 mg/l), och aktiva symtom definierade som ASDAS-CRP på 2,1 eller högre vid screeningbesöket, fick etanercept 50 mg öppet en gång per vecka samt stabil bakgrundsbehandling med NSAID med högsta tolererade antiinflammatoriska dos under 24 veckor i period 1. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller var intoleranta mot två eller flera NSAID. Vid vecka 24 hade 119 patienter (57 %) uppnått inaktiv sjukdom och inledde period 2 med en 40 veckor lång utsättningsfas där de avslutade behandlingen med etanercept men fortsatte med sin bakgrundsbehandling med NSAID. Det primära effektmåttet var antalet skov (definierat som en ASDAS sänkingsreaktion på 2,1 eller högre) inom 40 veckor efter utsättningen av etanercept. Patienter med sjukdomsskov fick behandling igen med etanercept 50 mg per vecka i 12 veckor (period 3).

Under period 2 ökade andelen patienter med  $\geq 1$  skov från 22 % (25/112) vecka 4 till 67 % (77/115) vecka 40. Totalt fick 75 % (86/115) av patienterna ett skov vid någon tidpunkt inom 40 veckor efter utsättning av etanercept.

Det viktigaste sekundära målet med studie 2 var att uppskatta tiden till sjukdomsskov efter utsättning av etanercept och att jämföra tiden till skov med den hos patienterna i studie 1 som uppfyllde rekryteringskraven för att delta i utsättningsfasen i studie 2 och fortsatte med etanercept-behandling.

Mediantiden till sjukdomsskov efter utsättning av etanercept var 16 veckor (95 % KI: 13-24 veckor). Mindre än 25 % av patienterna i studie 1 som fortsatte med behandlingen fick ett skov under 40-veckorsperioden, motsvarande den i period 2 i studie 2. Tiden till skov var statistiskt signifikant kortare hos deltagare som avbröt etanercept-behandlingen (studie 2) än hos dem som fick fortsatt behandling med etanercept (studie 1),  $p < 0,0001$ .

Av de 87 patienter som inledde period 3 och fick upprepad behandling med etanercept 50 mg per vecka i 12 veckor uppnådde 62 % (54/87) åter inaktiv sjukdom, varav 50 % inom 5 veckor (95 % KI: 4-8 veckor).

#### *Vuxna med plaquepsoriasis*

Etanercept rekommenderas för användning hos patienter som definieras i avsnitt 4.1. Patienter i behandlingspopulationen som "inte svarat på" definieras som otillräcklig respons (PASI < 50 eller PGA mindre än bra), eller försämring av sjukdomen under behandlingstiden, och som fick en adekvat dos under en tillräckligt lång tid för att utvärdera det kliniska svaret med åtminstone en av de tre tillgängliga systemiska terapierna.

Etanercept effekt jämfört med andra systemiska behandlingar hos patienter med moderat till svår psoriasis (med svar på andra systemiska behandlingar) har ej utvärderats i studier som direkt jämför etanercept med andra systemiska behandlingar. Istället har etanercepts säkerhet och effekt fastställts i fyra randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier. Det primära effektmåttet i alla fyra studierna var andelen patienter i varje behandlingsgrupp som uppnådde PASI 75 (d.v.s. minst 75 % förbättring av Psoriasis Area and Severity Index värdet i förhållande till utgångsvärdet) vid 12 veckor.

Studie 1 var en fas 2 studie på patienter med aktiv men kliniskt stabil plaquepsoriasis som involverade  $\geq 10$  % av kroppsytan och som var  $\geq 18$  år gamla. 112 patienter randomiserades till att erhålla etanercept 25 mg (n=57) eller placebo (n=55) två gånger i veckan under 24 veckor.

Studie 2 utvärderade 652 patienter med kronisk plaquepsoriasis där samma inklusionskriterier användes som i studie 1 med tillägget minimum psoriasis area och severity index (PASI) på 10 vid screening. Etanercept administrerades i doserna 25 mg en gång i veckan, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg två gånger i veckan under 6 på varandra följande månader. Under de första 12 veckorna i den dubbelblinda behandlingsperioden fick patienterna placebo eller någon av de tre doserna av etanercept enligt ovan. Efter 12 veckors behandling fick patienterna i placebogruppen börja med en blind behandling med etanercept (25 mg två gånger i veckan); patienterna i de aktiva

behandlingsgrupperna fortsatte fram till vecka 24 med samma dos som de ursprungligen randomiserats till.

Studie 3 utvärderade 583 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2. Patienterna i denna studie fick 25 mg eller 50 mg etanercept eller placebo två gånger i veckan i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 25 mg etanercept två gånger i veckan i ytterligare 24 veckor i en öppen studie.

Studie 4 utvärderade 142 patienter och hade samma inklusionskriterier som studie 2 och 3. Patienterna i denna studie fick en dos på 50 mg etanercept eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Därefter fick alla patienter 50 mg etanercept en gång per vecka i ytterligare 12 veckor i en öppen studie.

I studie 1 hade den etanerceptbehandlade gruppen en signifikant större andel patienter med PASI 75 svar vid vecka 12 (30 %) jämfört med den placebobehandlade gruppen (2 %) ( $p < 0,0001$ ). Vid 24 veckor hade 56 % av patienterna i den etanerceptbehandlade gruppen uppnått PASI 75 jämfört med 5 % av de placebobehandlade patienterna. De viktigaste resultaten från studierna 2, 3 och 4 visas nedan.

### Svar hos patienter med psoriasis i studierna 2, 3 och 4

Svar (%)	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg 2 gånger/ vecka	50 mg 2 gånger/ vecka	25 mg 2 gånger/ vecka	50 mg 2 gånger/ r/ vecka		50 mg en gång/ vecka	50 mg en gång/ vecka			
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
v 12	v 12	v 24 <sup>a</sup>	v 12	v 24 <sup>a</sup>	v 12	v 12	v 12	v 12	v 12	v 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 nästan klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

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

<sup>a</sup> Ingen statistisk jämförelse gjordes mot placebo vid 24 veckor i studierna 2 och 4 eftersom den ursprungliga placebogruppen började ta etanercept 25 mg 2 gånger/vecka eller 50 mg en gång/vecka från vecka 13 till vecka 24.

<sup>b</sup> Dermatologist Static Global Assessment. Klar eller nästan klar definieras som 0 eller 1 på en skala från 0 till 5.

Bland patienter med plaquepsoriasis, som behandlats med etanercept, noterades signifikant svar jämfört med placebo vid första besöket (2 veckor) och bibehölls under 24 veckors behandling.

Studie 2 hade även en period med utsättning av medicinerings. Patienter som uppnådde en PASI-förbättring på minst 50 % vid vecka 24 avslutade behandlingen. Patienterna utan behandling observerades med avseende på förekomst av rebound (PASI  $\geq 150$  % i förhållande till utgångsvärdet) och tiden till återfall (definierad som en förlust av minst hälften av förbättringen som uppnåddes från start till vecka 24). Under den behandlingsfria perioden återkom symtomen på psoriasis gradvis (i medeltal 3 månader till återfall). Inget återkommande skov av sjukdomen och inga psoriasisrelaterade allvarliga biverkningar observerades. Det fanns tecken på att patienter som förbättrades efter den initiala etanerceptbehandlingen, hade nytta av en återupptagen behandling.



I studie 3 bibehöll majoriteten av de patienter (77 %) som ursprungligen randomiserats till 50 mg två gånger i veckan och som fick sin dos av etanercept sänkt till 25 mg två gånger i veckan vid vecka 12, sina PASI 75-resultat genom vecka 36. PASI 75 resultaten fortsatte att förbättras mellan vecka 12 och vecka 36 för de patienter som fick 25 mg två gånger i veckan genom hela studien.

I studie 4 hade den grupp som behandlades med etanercept en högre andel patienter med PASI 75 vid 12 veckor (38 %) jämfört med den grupp som fått placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). För de patienter som fick 50 mg en gång per vecka genom hela studien fortsatte effekten att öka så att 71 % uppnådde PASI 75 vid 24 veckor.

I öppna långtidsstudier (i upp till 34 månader) där etanercept givits kontinuerligt utan uppehåll bibehölls det kliniska svaret, och säkerheten var jämförbar med den man sett i kortare studier.

En analys av data från kliniska prövningar påvisade inga sjukdomskaraktistika vid studiestart som skulle kunna hjälpa klinikerna vid val av det mest lämpliga behandlingsalternativet (tillfällig eller kontinuerlig behandling). Därför ska valet av tillfällig eller kontinuerlig behandling baseras på läkerens bedömning och på den enskilde patientens behov.

#### *Antikroppar mot etanercept*

Antikroppar mot etanercept har påvisats i serum hos vissa patienter som behandlats med etanercept. Dessa antikroppar har i allmänhet varit icke neutraliserande och tillfälliga. Det verkar inte finnas något samband mellan utvecklandet av antikroppar, kliniskt svar eller biverkningar.

#### Pediatrik population

##### *Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit*

Säkerheten och effekten av etanercept bedömdes i en två-fas-studie hos 69 barn med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp och varierande debuttyper (polyartrit, pauciartrit, systemisk debut). Patienter i åldrarna 4 till 17 år med måttlig till svår aktiv juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp, resistent eller intolerant mot metotrexat var med i studien. Patienter kvarstod på en oförändrad dos av ett nonsteroidalt antiinflammatoriskt läkemedel och/eller prednison ( $< 0,2$  mg/kg/dag eller max 10 mg). I fas 1, fick alla patienter 0,4 mg/kg (max 25 mg per dos) etanercept subkutant två gånger per vecka. I fas 2, randomiserades patienter med ett kliniskt svar vid dag 90 till att antingen kvarstå på etanercept eller få placebo under fyra månader och bedömdes med avseende på sjukdomsskov. Svaren mättes genom användning av ACR Pedi 30, definierat som 30 % förbättring i minst 3 av 6 av de JRA fastställda kriterierna och 30 % försämring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna. Kriterierna inkluderade antalet leder med aktivitet, inskränkning av rörelseförmågan, läkarens och patientens/föräldrarnas allmänna bedömning av situationen, funktionsbedömning och SR. Ett skov definierades som 30 % försämring i 3 av de 6 JRA fastställda kriterierna och 30 % förbättring i maximalt 1 av de 6 JRA fastställda kriterierna och minst två leder med aktivitet.

I fas 1 av studien visade 51 av 69 (74 %) ett kliniskt svar och fortsatte i fas 2. I fas 2, upplevde 6 av de 25 patienter (24 %) som kvarstod på etanercept ett skov av sjukdomen jämfört med 20 av 26 patienter (77 %), som fick placebo ( $p = 0,007$ ). Från första början av fas 2, var mediantiden till ett nytt skov av sjukdomen 116 dagar för patienter som fick etanercept och 28 dagar för patienter som fick placebo. En del av de patienter som fick ett kliniskt svar vid dag 90 och som ingick i fas 2 fortsatte att förbättras även från månad 3 till 7, medan de som fick placebo inte visade några förbättringar.

I en öppen förlängningsstudie av säkerheten fick 58 pediatrika patienter från ovanstående studie (från 4 års ålder vid rekryteringen) fortsatt behandling med etanercept i upp till 10 år. Frekvensen allvarliga biverkningar och allvarliga infektioner ökade inte med långtidsexponering.

Långtidssäkerhet av etanercept som monoterapi ( $n = 103$ ), etanercept i kombination med metotrexat ( $n = 294$ ) eller metotrexat som monoterapi ( $n = 197$ ) utvärderades upp till 3 år i ett register med

594 barn i åldrarna 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit, varav 39 av dem var i 2 till 3-årsåldern. Generellt, rapporterades infektioner oftare hos patienter som behandlades med etanercept jämfört med patienter som behandlades med enbart metotrexat (3,8 mot 2 %). Infektionerna relaterade till behandling med etanercept var av mer allvarlig karaktär.

I en annan öppen singelarmsstudie (n = 127) behandlades 60 patienter med utvidgad oligoartrit (15 patienter i åldern 2-4 år, 23 patienter i åldern 5-11 år och 22 patienter i åldern 12-17 år), 38 patienter med entesitrelaterad artrit (12-17 år) och 29 patienter med psoriasisartrit (12-17 år) med etanercept i dosen 0,8 mg/kg (upp till högst 50 mg per dos), administrerat en gång per vecka i 12 veckor. För varje JIA-undertyp uppfyllde majoriteten av patienterna ACR Pedi 30-kriterierna och uppvisade kliniska förbättringar avseende sekundära effektmått som antal ömmande leder och läkarens allmänna bedömning. Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i andra JIA-studier.

Av de 127 patienterna i den överordnade studien deltog 109 patienter i den öppna förlängningsstudien och följdes i ytterligare 8 år, d.v.s. i upp till 10 år totalt. I slutet av förlängningsstudien hade 84 av 109 patienter (77 %) fullföljt studien: 27 patienter (25 %) medan de aktivt tog etanercept, hos 7 patienter (6 %) hade behandlingen satts ut på grund av lågaktiv/inaktiv sjukdom, 5 patienter (5 %) hade börjat med etanercept igen efter tidigare utsatt behandling och 45 patienter (41 %) hade slutat ta etanercept (men övervakningen kvarstod). 25 av 109 patienter (23 %) hade avbrutit studien permanent. De förbättringar av klinisk status som uppnåddes i den överordnade studien bibehölls i allmänhet för alla endpoints för effekt under hela uppföljningsperioden. Patienter som aktivt tog etanercept kunde delta i en frivillig period med utsättning och upprepad behandling en gång under förlängningsstudien baserat på prövarens bedömning av kliniskt svar. 30 patienter hade en utsättningsperiod. Hos 17 patienter rapporterades ett skov (definierat som  $\geq 30$  % försämring av minst 3 av de 6 ACR Pedi-komponenterna med  $\geq 30$  % förbättring i högst 1 av de återstående 6 komponenterna och minst 2 leder med aktivitet). Mediantiden till skov efter utsättning av etanercept var 190 dagar. 13 patienter fick upprepad behandling och mediantiden till upprepad behandling efter utsättningen beräknades till 274 dagar. Till följd av det låga antalet datapunkter bör dessa resultat tolkas med försiktighet.

Säkerhetsprofilen stämde överens med den som observerats i den överordnade studien.

Inga studier har utförts på patienter med juvenil idiopatisk artrit för att bedöma effekten av fortsatt behandling till patienter som inte svarat på behandlingen inom 3 månader från behandlingsstarten med etanercept. Inga studier har heller gjorts för att bedöma effekterna av minskad rekommenderad dos av etanercept efter långtidsanvändning hos patienter med JIA.

#### *Pediatrika patienter med plaquepsoriasis*

Effekten av etanercept utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med moderat till svår plaquepsoriasis (definierad med sPGA  $\geq 3$ , inklusive  $\geq 10$  % av BSA, och PASI  $\geq 12$ ). De i studien ingående patienterna hade tidigare fått antingen ljusbehandling eller systemisk behandling eller hade haft otillräcklig effekt av lokala behandlingar.

Patienterna behandlades med etanercept 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) eller placebo en gång per vecka i 12 veckor. Vid vecka 12 hade en större andel av de patienter som randomiserats till etanercept en positiv effekt, i form av uppnådd PASI 75, än de som randomiserats till att få placebo.

#### **Resultat hos pediatrika patienter med plaquepsoriasis efter 12 veckor**

	<b>Etanercept 0,8 mg/kg en gång per vecka (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 %)
------------------------------------	------------------------	-----------

Förkortningar: sPGA-static Physician Global Assessment

<sup>a</sup> p < 0,0001 jämfört med placebo

Efter den dubbelblinda behandlingsperioden på 12 veckor fick alla patienter etanercept 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka i ytterligare 24 veckor. Den respons som observerades under den öppna perioden av studien var liknande den som sågs under den dubbelblinda perioden.

Under en randomiserad utsättningsperiod fick signifikant fler patienter återfall (förlust av uppnådd PASI 75) bland de som blivit omrandomiserade till placebo, jämfört med de patienter som omrandomiserats till etanercept. Med kontinuerlig behandling bibehölls effekten i upp till 48 veckor.

Långtidssäkerheten och effekten av etanercept 0,8 mg/kg (upp till 50 mg) en gång per vecka utvärderades i en öppen förlängningsstudie på 181 pediatrika patienter med plaquepsoriasis upp till 2 år utöver de 48 veckorna i studien som diskuterades ovan. Långtidserfarenhet med etanercept var generellt jämförbar med den ursprungliga 48 veckorsstudien och visade inte några nya säkerhetsfynd.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Serumnivåer av etanercept bestämdes med en enzymkopplad immunadsorberande analys- (ELISA)-metod, som både kan detektera ELISA-reaktiva nedbrytningsprodukter och modersubstansen.

### Absorption

Etanercept absorberas långsamt från det subkutana injektionsstället och maximal koncentration uppnås omkring 48 timmar efter en engångsdos. Den absoluta biologiska tillgängligheten är 76 %. Vid tillförelse två gånger per vecka förväntas steady state-koncentrationen vara omkring två gånger den som erhålls efter engångsdoser. Efter en subkutan singeldos om 25 mg etanercept uppmättes medelvärdet för  $C_{max}$  hos friska frivilliga försökspersoner till  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , och arean under kurvan var  $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{timme/ml}$ .

Genomsnittliga serumkoncentrationer hos behandlade RA-patienter var vid steady state  $C_{max}$  2,4 mg/l,  $C_{min}$  1,2 mg/l och partiellt AUC 297 mg x timme/l för etanercept 50 mg givet en gång per vecka (n = 21), jämfört med  $C_{max}$  2,6 mg/l,  $C_{min}$  1,4 mg/l och partiellt AUC 316 mg x timme/l för etanercept 25 mg givet två gånger per vecka (n = 16). En öppen, engångsdos, crossover-studie med två behandlingar på friska försökspersoner, resulterade i att etanercept administrerat som en 50 mg/ml engångsinjektion var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner om 25 mg/ml vardera.

I en populationskinetisk analys på patienter med ankyloserande spondylit var AUC vid steady state  $466 \mu\text{g} \times \text{timme/ml}$  för 50 mg etanercept givet en gång per vecka (n = 154) och  $474 \mu\text{g} \times \text{timme/ml}$  för etanercept 25 mg givet två gånger per vecka (n = 148).

### Distribution

För att beskriva koncentrationen över tid för etanercept krävs en biexponentiell kurva. Den centrala distributionsvolymen för etanercept är 7,6 l, medan distributionsvolymen vid steady state är 10,4 l.

### Eliminering

Etanercept utsöndras långsamt ur kroppen. Halveringstiden är lång, ca 70 timmar. Clearance är omkring 0,066 l/timme hos patienter med reumatoid artrit, vilket är något lägre än det värde på 0,11 l/timme som observerades hos friska frivilliga. Dessutom är farmakokinetiken för etanercept hos patienter med reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och plaquepsoriasis likartad.

Det föreligger ingen märkbar farmakokinetisk skillnad mellan män och kvinnor.

### Linjäritet

Dosproportionalitet har inte bestämts formellt, men ingen mättnad av clearance observerades över doseringsintervallet.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Trots att radioaktivitet utsöndras med urinen efter administrering av radioaktivt märkt etanercept till patienter och frivilliga, observerades inga höjda etanerceptkoncentrationer hos patienter med akut njursvikt. Nedsatt njurfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Inga höjda etanerceptkoncentrationer observerades hos patienter med akut leversvikt. Nedsatt leverfunktion bör inte kräva ändrad dosering.

#### *Äldre*

Betydelsen av hög ålder undersöktes i de populationskinetiska studierna av etanerceptkoncentration i serum. Uppskattade värden för clearance och volym hos patienter mellan 65 och 87 år var liknande de hos patienter under 65 år.

### Pediatrik population

#### *Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit*

Vid en undersökning där patienter med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp behandlades med etanercept fick 69 patienter (i åldrarna 4 till 17 år) 0,4 mg etanercept/kg två gånger per vecka under tre månader. Serumkoncentrationen var liknande vad som har setts hos vuxna patienter med reumatoid artrit. De yngsta barnen (ålder 4 år) hade minskad clearance (ökad clearance vid normalisering för vikt), jämfört med äldre barn (ålder 12 år) och vuxna. Simulering av dosering tyder på att äldre barn (i åldrarna 10-17 år) kommer att ha serumnivåer nära de som har setts hos vuxna, medan yngre barn kommer att ha avsevärt lägre nivåer.

#### *Pediatrika patienter med plaquepsoriasis*

Pediatrika patienter med plaquepsoriasis (4-17 år) fick 0,8 mg/kg (upp till maximalt 50 mg per vecka) av etanercept en gång per vecka i upp till 48 veckor. Medelserumkoncentrationen vid steady state var 1,6-2,1 µg/ml vid 12, 24 och 48 veckor. Denna medelkoncentration hos pediatrika patienter med plaquepsoriasis var liknande den koncentration som observerades hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (behandlade med 0,4 mg/kg etanercept två gånger per vecka, upp till en maximal dos på 50 mg per vecka). Denna medelkoncentration var också liknande den som sågs hos vuxna patienter med plaquepsoriasis och som behandlades med 25 mg etanercept två gånger per vecka.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Vid toxikologiska undersökningar kunde ingen dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet påvisas. Etanercept har bedömts som icke-gentoxisk utgående från ett antal undersökningar *in vitro* och *in vivo*. Studier i fråga om karcinogenicitet och standardbedömningar av fruktsamhet och postnatal toxicitet har inte gjorts med etanercept, eftersom neutraliserande antikroppar utvecklas hos gnagare.

Etanercept orsakade inte dödsfall eller påtagliga tecken på toxicitet hos möss eller råttor efter en singeldos subkutan om 2 000 mg/kg, eller en singeldos intravenöst om 1 000 mg/kg. Etanercept orsakade inte dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet hos cynomolgusapor efter subkutan administration två gånger per vecka under 4 eller 26 veckor i följd, vid en dos (15 mg/kg) som gav AUC-baserade serumkoncentrationer som låg mer än 27 gånger högre än den som erhålles hos människa vid den rekommenderade dosen om 25 mg.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Sackaros  
Natriumklorid  
Natriumdivätefosfatmonohydrat  
Dinatriumvätefosfatheptahydrat  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).  
Får ej frysas.  
Förvara de förfyllda sprutorna eller injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter att en spruta eller en penna tagits ut ur kylskåpet, vänta ungefär 30 minuter för att Benepali-lösningen i sprutan eller pennan ska anta rumstemperatur. Värm inte upp Benepali på något annat sätt. Därefter rekommenderas omedelbar användning.

Benepali kan förvaras i temperaturer upp till högst 30 °C under en enstaka period upp till 31 dagar, varefter det inte bör förvaras i kylskåp igen. Benepali ska kasseras om det inte används inom 31 dagar efter uttag från kylskåp.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förfyll spruta av klart glas (typ I) med nål av rostfritt stål, nålskydd i gummi och gummikolv innehållande 0,98 ml lösning.

Benepali finns i förpackningar innehållande 4 förfyllda sprutor och i multipack innehållande 12 (3 förpackningar med 4) förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### 50 mg injektionsvätska lösning i förfylld injektionspenna

Förfylld injektionspenna med en förfylld spruta Benepali. Sprutan i injektionspennan är tillverkad av glas typ I med en rostfri nål av storlek 27 gauge, nålskydd av gummi och gummikolv.

Benepali finns i förpackningar innehållande 4 förfyllda injektionspennor och i multipack innehållande 12 (3 förpackningar med 4) förfyllda injektionspennor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

### 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Benepali förfylld spruta för engångsbruk ska anta rumstemperatur (cirka 30 minuter) före injektion. Nålskyddet ska inte tas av innan den förfyllda sprutan har antagit rumstemperatur. Lösningen ska vara klar till lätt opalskimrande, färglös eller blekt gul och kan innehålla små genomskinliga eller vita partiklar av protein.

Utförliga anvisningar om administrering finns i bipacksedeln avsnitt 7, ”Bruksanvisning”.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Benepali förfylld injektionspenna för engångsbruk ska anta rumstemperatur (cirka 30 minuter) före injektion. Nålskyddet ska inte tas av innan den förfyllda injektionspennan har antagit rumstemperatur. Kontrollera genom att titta på lösningen genom inspektionsfönstret att lösningen är klar till lätt opalskimrande, färglös eller blekt gul och kan innehålla små genomskinliga eller vita partiklar av protein.

Utförliga anvisningar om administrering finns i bipacksedeln avsnitt 7, ”Bruksanvisning”.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 14 januari 2016  
Datum för den senaste förnyelsen: 18 november 2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**



Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
  - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan etanercept används i respektive medlemsstat måste innehavaren av marknadsföringstillståndet (MAH) fastställa utbildningsprogrammets innehåll och format, inklusive kommunikationsmedia, distributionsmetoder och andra eventuella aspekter av programmet, tillsammans med den nationella ansvariga myndigheten.

Utbildningsprogrammet syftar till att minska risken för allvarliga infektioner och hjärtsvikt.

MAH ska säkerställa att all sjukvårdspersonal som förväntas förskriva etanercept i varje medlemsstat där etanercept marknadsförs har tillgång till och/eller förses med följande utbildningsmaterial:

Patientkort

- Behandling med etanercept kan öka risken för infektioner och hjärtsvikt hos vuxna.
- Tecken och symtom på dessa säkerhetsproblem och information om när patienten ska söka hjälp hos sjukvårdspersonal.
- Kontaktuppgifter till den som har förskrivit etanercept.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG (25 MG FÖRFYLLED SPRUTA)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Benepali 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
etanercept

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld spruta innehåller 25 mg etanercept.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:  
Sackaros, natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

4 förfyllda sprutor

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Subkutan användning.

Dra för att öppna

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Se bipacksedeln för alternativ information om förvaring.

Kasseringsdatum: \_\_\_\_\_

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1074/005

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Benepali 25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK MED 8 OCH 24 (MED BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Benepali 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
etanercept

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld spruta innehåller 25 mg etanercept.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:

Sackaros, natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

Multipack: 8 (2 förpackningar med 4) förfyllda sprutor

Multipack: 24 (6 förpackningar med 4) förfyllda sprutor

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.  
Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Se bipacksedeln för alternativ information om förvaring.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1074/006 multipack med 8 förfyllda sprutor (2 förpackningar med 4))  
EU/1/15/1074/007 multipack med 24 förfyllda sprutor (6 förpackningar med 4)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Benepali 25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****INNERKARTONG I MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Benepali 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
etanercept

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld spruta innehåller 25 mg etanercept.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:

Sackaros, natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

4 förfyllda sprutor

Del av multipack, kan inte säljas separat

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Subkutan användning.

Dra för att öppna

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Se bipacksedeln för alternativ information om förvaring.

Kasseringsdatum: \_\_\_\_\_

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1074/006 multipack med 8 förfyllda sprutor (2 förpackningar med 4))  
EU/1/15/1074/007 multipack med 24 förfyllda sprutor (6 förpackningar med 4)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Benepali 25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG (25 MG 2 FÖRFYLLEDA SPRUTOR) UTAN BLUE BOX**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Benepali 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
etanercept

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld spruta innehåller 25 mg etanercept.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:

Sackaros, natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

2 förfyllda sprutor

Kan inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

Öppna

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Se bipacksedeln för alternativ information om förvaring.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING****13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Benepali 25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT (25 MG FÖRFYLLED SPRUTA)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Benepali 25 mg injektionsvätska  
etanercept  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

0,5 ml = 25 mg

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG (50 MG FÖRFYLLED SPRUTA)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Benepali 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
etanercept

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld spruta innehåller 50 mg etanercept.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:  
Sackaros, natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

4 förfyllda sprutor

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Subkutan användning.

Dra för att öppna

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Se bipacksedeln för alternativ information om förvaring.

Kasseringsdatum: \_\_\_\_\_

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1074/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Benepali 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK MED 12 (MED BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Benepali 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
etanercept

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld spruta innehåller 50 mg etanercept.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:  
Sackaros, natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

Multipack: 12 (3 förpackningar med 4) förfyllda sprutor

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Se bipacksedeln för alternativ information om förvaring.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1074/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Benepali 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INNERKARTONG I MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Benepali 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
etanercept

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld spruta innehåller 50 mg etanercept.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:

Sackaros, natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

4 förfyllda sprutor

Del av multipack, kan inte säljas separat

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Subkutan användning.

Dra för att öppna

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Se bipacksedeln för alternativ information om förvaring.

Kasseringsdatum: \_\_\_\_\_

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1074/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Benepali 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INNERKARTONG (50 MG 2 FÖRFYLLEDA SPRUTOR) UTAN BLUE BOX**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Benepali 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
etanercept

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld spruta innehåller 50 mg etanercept.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:

Sackaros, natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

2 förfyllda sprutor

Kan inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

Öppna

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Se bipacksedeln för alternativ information om förvaring.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING****13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Benepali 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT (50 MG FÖRFYLLED SPRUTA)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Benepali 50 mg injektionsvätska  
etanercept  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 ml = 50 mg

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG (50 MG FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Benepali 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna  
etanercept

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld injektionspenna innehåller 50 mg etanercept.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:  
Sackaros, natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, vatten för  
injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

4 förfyllda injektionspennor

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Subkutan användning.

Dra för att öppna

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Se bipacksedeln för alternativ information om förvaring.

Kasseringsdatum: \_\_\_\_\_

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1074/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Benepali 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK MED 12 (MED BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Benepali 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna  
etanercept

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld injektionspenna innehåller 50 mg etanercept.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:

Sackaros, natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

Multipack: 12 (3 förpackningar med 4) förfyllda injektionspennor

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.



Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Se bipacksedeln för alternativ information om förvaring.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1074/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Benepali 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****INNERKARTONG I MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Benepali 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna  
etanercept

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld injektionspenna innehåller 50 mg etanercept.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:

Sackaros, natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

4 förfyllda injektionspennor  
Del av multipack, kan inte säljas separat

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Subkutan användning.

Dra för att öppna

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Se bipacksedeln för alternativ information om förvaring.

Kasseringsdatum: \_\_\_\_\_

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1074/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Benepali 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INNERKARTONG (50 MG 2 FÖRFYLLEDA INJEKTIONSPENNOR) UTAN BLUE BOX**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Benepali 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna  
etanercept

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld injektionspenna innehåller 50 mg etanercept.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:

Sackaros, natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

2 förfyllda injektionspennor

Kan inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

Öppna

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Se bipacksedeln för alternativ information om förvaring.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING****13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Benepali 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT (50 MG FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA)**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Benepali 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna  
etanercept  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 ml = 50 mg

**6. ÖVRIGT**

**Patientkort  
Benepali  
etanercept**

Detta kort innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste känna till innan du får Benepali och under behandling med Benepali. Om du inte förstår den här informationen, be läkaren förklara den för dig.

- Visa det här kortet för alla läkare som är inblandade i din eller ditt barns behandling.

**Infektioner**

Benepali kan öka infektionsrisken, vilket kan vara allvarligt.

- Använd inte Benepali om du har en infektion. Tala med läkaren om du är osäker.
- Sök omedelbart läkare om du får symtom som tyder på infektioner, t.ex. feber, ihållande hosta, viktminskning eller håglöshet.
- Du ska undersökas för tuberkulos (tbc). Be läkaren anteckna datum och resultat för din senaste tbc-undersökning nedan:

Test: \_\_\_\_\_ Test: \_\_\_\_\_  
Datum: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_  
Resultat: \_\_\_\_\_ Resultat: \_\_\_\_\_

- Be läkaren skriva upp dina andra läkemedel som kan öka risken för infektion.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Hjärtsvikt**

- Sök omedelbart läkare om du har hjärtsvikt och tycker att dina symtom (t.ex. andfåddhet eller svullnad av fötterna) förvärras eller om nya sådana symtom uppkommer.

**Övrig information (komplettera)**

Patientens namn: \_\_\_\_\_

Läkarens namn: \_\_\_\_\_

Läkarens telefonnummer: \_\_\_\_\_

- Spara detta kort i två månader efter att du fått den sista dosen Benepali eftersom biverkningar kan uppträda efter den sista dosen Benepali.

## **B. BIPACKSEDEL**



## Bipacksedel: Information till användaren

### Benepali 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta etanercept

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om innan och under behandling med Benepali.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller ett ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina eller ditt barns.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Benepali är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Benepali
3. Hur du använder Benepali
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Benepali ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning (se andra sidan)

#### **1. Vad Benepali är och vad det används för**

Benepali innehåller den aktiva substansen etanercept.

Benepali är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det binder till ett annat protein som orsakar inflammation och blockerar dess aktivitet. Denna blockering minskar inflammationen som är förknippad med sjukdomen.

Hos vuxna (18 år och äldre) kan Benepali användas för:

- måttlig eller svår **reumatoid artrit**;
- **psoriasisartrit**;
- svår **axial spondylartrit** inklusive **ankyloserande spondylit**;
- måttlig eller svår **plaquepsoriasis**.

Benepali används oftast när andra allmänt använda behandlingar inte har verkat tillräckligt bra eller är olämpliga för dig.

Benepali används vanligtvis i kombination med metotrexat för behandling av **reumatoid artrit**, men det kan också användas som enda läkemedel om behandling med metotrexat är olämplig för dig. Vare sig Benepali används som enda läkemedel eller i kombination med metotrexat, kan Benepali bromsa skadorna på dina leder som orsakas av reumatoid artrit samt förbättra din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter som har flera leder angripna av **psoriasisartrit** kan Benepali öka förmågan att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter med **flera symmetriska värkande eller svullna leder** (t.ex. händer, vristar och fötter), kan Benepali fördröja nedbrytningen av ledytorna.

Benepali används även för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barndomsreumatism (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt:
  - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer.
  - Ledinflammation som är kopplad till hudsjukdomen psoriasis (psoriasisartrit) hos patienter från 12 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer.
- För patienter från 12 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer med muskel-, senfästes- och ledinflammation (entesitrelaterad artrit) när andra vanliga behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga.
- Svår plaquepsoriasis hos patienter från 6 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

## 2. Vad du behöver veta innan du använder Benepali

### Använd inte Benepali

- om du eller ditt barn är **allergisk mot etanercept** eller något annat **innehållsämne i detta läkemedel** (anges i avsnitt 6). Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Benepali och kontakta omedelbart din läkare.
- om du eller ditt barn har eller löper risk att utveckla en **allvarlig infektion i blodet** som kallas blodförgiftning. Om du inte är säker, kontakta din läkare.
- om du eller ditt barn har en **infektion av något slag**. Om du är osäker, kontakta din läkare.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Benepali.

- **Allergiska reaktioner:** Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Benepali och kontakta omedelbart din läkare.
- **Infektioner/operationer:** Om du eller ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation kan din läkare vilja övervaka behandlingen med Benepali.
- **Infektioner/diabetes:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
- **Infektioner/uppföljning:** Tala om för din läkare om du nyligen varit på resa utanför Europa. Om du eller ditt barn skulle drabbas av symtom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart läkare. Läkaren kan vilja fortsätta att följa dig eller ditt barn med avseende på förekomsten av infektioner efter det att du avslutat behandlingen med Benepali.
- **Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Benepali kommer din läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken på tuberkulos innan behandlingen med Benepali påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av din sjukdomshistoria, en lungröntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på patientkortet. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du eller ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktminskning, försämrat allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.

- **Hepatit B:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har eller någonsin har haft hepatit B. Din läkare ska ta prov för hepatit B innan du eller ditt barn påbörjar behandlingen med Benepali. Behandling med Benepali kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med Benepali avbrytas.
- **Hepatit C:** Tala om för läkaren om du eller ditt barn har hepatit C. Din läkare kan vilja kontrollera behandlingen med Benepali om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Sök omedelbart medicinsk hjälp om du eller ditt barn har symtom som ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på en potentiellt livshotande störning i blodbildningen, som kan kräva att behandlingen med Benepali avbryts.
- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Din läkare kommer att bestämma om Benepali är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt, eftersom Benepali måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för din läkare om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan du får Benepali. Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom. Barn och vuxna som använder Benepali kan ha en större risk att utveckla lymfom eller annan typ av cancer. Vissa barn och tonåringar som har fått Benepali eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som Benepali har utvecklat cancer, inklusive ovanliga typer som ibland ledde till döden. Vissa patienter som har fått Benepali har utvecklat hudcancer. Tala om för läkaren om du eller ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller växt på huden.
- **Vattkoppor:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har varit utsatt för vattkoppsmitta under tiden för behandling med Benepali. Din läkare kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behöver ordinerats till dig.
- **Alkoholmissbruk:** Benepali ska inte användas för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för läkaren om du eller ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** Benepali rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos, en sällsynt inflammationssjukdom. Tala med din läkare om du eller ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Din läkare avgör om du eller ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med Benepali.
- **Vaccinationer:** Vissa vacciner, t.ex. oralt poliovaccin, ska inte ges under behandling med Benepali. Kontakta läkare innan du eller ditt barn får några vacciner.

### Barn och ungdomar

Benepali är inte avsett för barn och ungdomar som väger mindre än 62,5 kg.

- **Vaccinationer:** Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med Benepali påbörjas. Vissa vacciner, t.ex. oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med Benepali pågår. Kontrollera med din eller ditt barns läkare innan du eller ditt barn får någon vaccination.

Benepali ska normalt inte användas till barn under 2 års ålder eller som väger mindre än 62,5 kg med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder eller som väger mindre än 62,5 kg med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder eller som väger mindre än 62,5 kg med psoriasis.

### Andra läkemedel och Benepali

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive anakinra, abatacept och sulfasalazin).

Du eller ditt barn ska **inte använda** Benepali med andra läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Fertila kvinnor bör rådas att använda lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med Benepali och i tre veckor efter avslutad behandling.

Benepali bör endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt.

Om du har fått Benepali under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått etanercept under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått etanercept eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon ökad risk för missbildningar när mamman fått etanercept under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn. Tala med din läkare om du vill amma under behandlingen med Benepali. Det är viktigt att du berättar för barnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att Benepali har använts under graviditeten och amning innan barnet får något vaccin.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det finns ingen information om att användningen av Benepali påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner.

### **Benepali innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 25 mg, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du använder Benepali**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av Benepali är för stark eller för svag vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

### **Användning för vuxna patienter (från 18 års ålder)**

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Rekommenderad dos är 25 mg given två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka i form av en injektion under huden.

Din läkare kan bestämma en annan frekvens för när Benepali ska injiceras.

### Plaquepsoriasis

Rekommenderad dos är 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg given en gång per vecka.

Alternativt kan 50 mg ges 2 gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

Din läkare kommer att bestämma hur länge du ska använda Benepali och om återupptagen behandling behövs med utgångspunkt från behandlingsresultatet. Om Benepali inte haft någon effekt på ditt tillstånd efter 12 veckor, kan din läkare be dig avsluta behandlingen.

### **Användning för barn och ungdomar**

Dosen och hur ofta den ska ges till barnet eller ungdomen beror på kroppsvikt och sjukdom. Läkaren fastställer en korrekt dos för barnet och ordinerar etanercept med lämplig styrka.

Pediatrika patienter som väger 62,5 kg eller mer kan ges 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka med en förfylld spruta eller förfylld penna med en fastställd dos.

Det finns andra läkemedel med etanercept med lämplig doseringsform tillgängliga för barn.

För patienter från 2 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller för patienter från 12 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, är den vanliga dosen 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

För patienter från 6 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer med psoriasis är den vanliga dosen 50 mg givet en gång per vecka. Om Benepali inte visar någon effekt efter 12 veckor kan läkaren be dig avbryta behandlingen med detta läkemedel.

Läkaren kommer att förse dig med detaljerade instruktioner för beredning och uppmätning av den korrekta dosen.

### **Metod och väg för tillförsel**

Benepali injiceras under huden (subkutan användning).

**Detaljerade instruktioner hur Benepali ska injiceras finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.** Blanda inte Benepali-lösningen med någon annan medicin.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar Benepali ska tas.

### **Om du har använt för stor mängd av Benepali**

Om du har injicerat mer Benepali än din läkare har föreskrivit (antingen genom att ha injicerat för mycket vid ett tillfälle eller att ha tagit en dos för mycket) **bör du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal.** Ta alltid med den märkta ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

### **Om du har glömt att använda Benepali**

Om du glömmet en dos, ska du ta injektionen så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos ska tas dagen efter, då ska du hoppa över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som injektion ska tas vanligtvis, ska du inte ta dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för dosen du glömdet.

### **Om du slutar att använda Benepali**

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Allergiska reaktioner**

Om något av nedanstående symtom uppstår, injicera då inte mer Benepali **utan kontakta omedelbart din läkare alternativt akutmottagningen på närmaste sjukhus.**

- Svårigheter att svälja eller att andas.

- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter.
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan värmekänsla.
- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar).

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av Benepali och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

### Allvarliga biverkningar

Om du eller ditt barn observerar något av följande symtom ska sjukvård omedelbart uppsökas.

- Symtom på en **allvarlig infektion** (inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner och blodförgiftning), såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, frossa, svaghetskänsla eller en varm, röd och spänd yta i huden eller vid en led.
- Symtom på någon **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blekhet.
- Symtom på någon **neurologisk sjukdom**, såsom känslösbortfall och en stickande känsla, synförändringar, ögonsmärta eller muskelsvaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt** eller **försämrad hjärtsvikt**, såsom trötthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälld nacke och buk, svårt att andas på natten, hosta eller blåaktig färg på naglar eller läppar.
- Symtom på **cancersjukdom**: Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisering. Dessa symtom kan vara vikttnedgång, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (då antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förmimmelser eller syn.
- Symtom på **inflammatorisk allmänsjukdom** (lupus) eller lupusliknande syndrom som viktförändring, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelsmärta, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärlen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda.

Detta är sällsynta eller mindre vanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång). Om något av det ovanstående uppstår, kontakta omedelbart din läkare eller akutmottagningen på närmaste sjukhus.

### Övriga biverkningar

Kända biverkningar av Benepali är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)  
Infektioner (inklusive förkylningar, bihåleinflammation, bronkit, urinvägsinfektion, hudinfektioner); reaktioner på injektionsstället (såsom blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta, svullnad) (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden, vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts nyligen) och huvudvärk.
- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)  
Allergiska reaktioner; feber; utslag; klåda; antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikropps bildning).
- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)  
Allvarliga infektioner, inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen, förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar), lågt antal blodplättar; hudcancer (exklusive melanom); lokal svullnad av huden (angioödem); nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar); ögoninflammation; psoriasis (nydebuterad eller försämrad); inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ; förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat, är frekvensen av förhöjda

levervärden ”vanliga”); kramp och smärta i magen, diarré, viktninskning eller blod i avföringen (tecken på tarmsjukdom).

- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)  
Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pipande andning); lymfom (en typ av blodcancer); leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen); melanom (en typ av hudcancer); en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar; påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de vid multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg); tuberkulos; nydebuterad hjärtsvikt; krampanfall; lupus eller lupusliknande symtom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet); hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och flagnig av huden; inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit; hos patienter som även får metotrexat är frekvensen ”mindre vanliga”); immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos); inflammation eller fibros i lungorna (hos personer som även får metotrexat är frekvensen för inflammation och fibros i lungorna ”mindre vanliga”); lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vit-gråa linjer på slemhinnor); opportunistiska infektioner (som inkluderar tuberkulos och andra infektioner som uppkommer på grund av ett försvagat immunförsvar); erythema multiforme (inflammatoriska hudutslag); kutan vaskulit (inflammation i blodkärlen i huden); skada på nerver, inklusive Guillain-Barrés syndrom (ett allvarligt tillstånd som kan påverka andning och skada kroppsorgan).
- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)  
Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar; toxisk epidermal nekrolys (en livshotande hudsjukdom).
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)  
Merkelcellcancer (en typ av hudcancer); Kaposi sarkom (en sällsynt cancer förknippad med infektion av humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden); överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiveringssyndrom); reaktivering av hepatit B (en leverinfektion); försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag); listeria (en bakteriell infektion); skada på de små filtren i njurarna vilket leder till försämrad njurfunktion (glomerulonefrit, även kallat njurinflammation).

### **Biverkningar hos barn och ungdomar**

Biverkningarna och deras frekvenser hos barn och ungdomar är desamma som hos vuxna, se beskrivningen ovan.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Benepali ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten på den förfyllda sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter att Benepali tagits ut ur kylskåpet, **vänta ungefär 30 minuter för att Benepali-lösningen i sprutan ska anta rumstemperatur**. Värm inte upp Benepali på något annat sätt. Därefter rekommenderas omedelbar användning.

Benepali kan förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till maximalt 30 °C under en enstaka period upp till 31 dagar, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Benepali ska kasseras om det inte används inom 31 dagar efter uttag från kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som Benepali tas ut ur kylskåpet och datumet när Benepali ska kasseras (inte längre än 31 dagar efter uttag från kylskåpet).

Inspektera lösningen i sprutan. Den ska vara klar till lätt opalskimrande, färglös eller blekt gul och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta utseende är normalt för Benepali. Använd inte detta läkemedel om du noterar att lösningen är missfärgad, grumlig eller om andra partiklar än de som beskrivs ovan förekommer. Om du är oroad över lösningens utseende ska du kontakta apotekspersonal för hjälp.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är etanercept. Varje förfylld spruta innehåller 25 mg etanercept.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 "Benepali innehåller natrium").

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Benepali levereras i en förfylld spruta innehållande en klar till lätt opalskimrande färglös eller blekt gul injektionsvätska, lösning (injektion).

Benepali finns i förpackningar innehållande 4 förfyllda sprutor, multipack innehållande 2 kartonger som vardera innehåller 4 förfyllda sprutor och multipack innehållande 6 kartonger, som vardera innehåller 4 förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:



**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

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

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Bruksanvisning

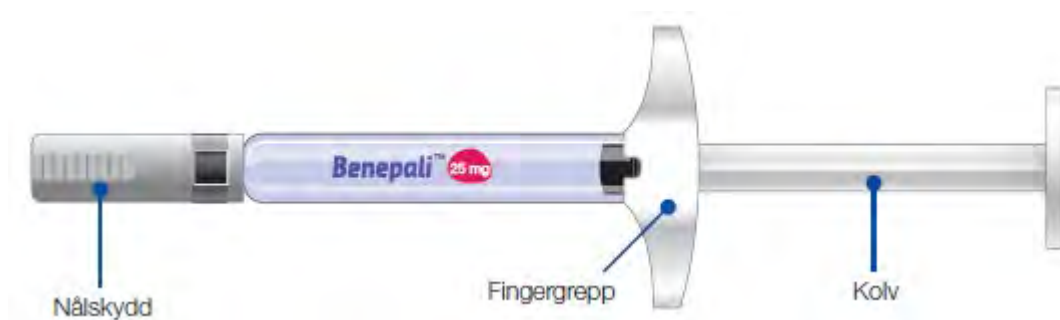
Läs bruksanvisningen innan du börjar använda Benepali och varje gång ditt recept förnyas. Det kan finnas ny information.

- Försök **inte** ge dig injektionen själv om inte läkaren eller sjuksköterskan har visat hur du ska ge injektionen.

**En förfylld spruta för engångsbruk innehåller en dos à 25 mg Benepali.**

Välj en väl upplyst, ren yta och ta fram allt material du behöver:

- **En ny Benepali förfylld spruta**



- Skaka **inte** den förfyllda sprutan.

**Medföljer inte förpackningen:**

- **1 sprittork, kompress och plåster**



- **Behållare för skärande och stickande avfall**



### A. Innan du börjar

#### 1. Inspektera den förfyllda sprutan:

**Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett.**

- Använd **inte** den förfyllda sprutan efter utgångsdatum.
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om du har tappat den på en hård yta. Delar i den förfyllda sprutan kan vara trasiga.
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om nålskyddet saknas eller om det inte sitter fast ordentligt.

#### 2. Inspektera lösningen:

**Titta på läkemedlet i den förfyllda sprutan.**

Läkemedlet vara klart till lätt opalskimrande, färglöst eller blekt gul och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein.

- Använd **inte** lösningen om den är missfärgad, grumlig eller om den innehåller andra partiklar än de som beskrivs ovan.

#### 3. Låt läkemedlet anta rumstemperatur:

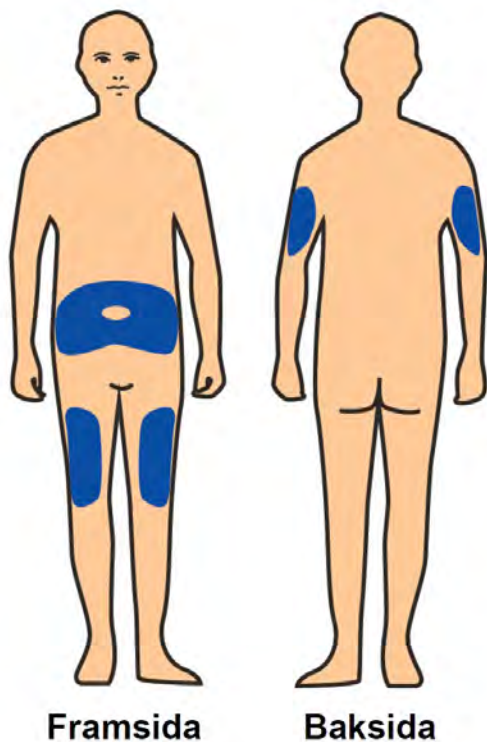
**Ta ut den förfyllda sprutan ur kylskåpet och låt den anta rumstemperatur i 30 minuter före**

### **injicering.**

Detta är viktigt för att det ska bli lättare och mer behagligt att injicera läkemedlet.

- Ta **inte** av nålskyddet förrän du är redo att injicera.
- Använd **inte** värmekällor, som mikrovågsugn eller varmt vatten, för att värma upp Benepali.

#### **4. Välj ett ställe att injicera på:**



**Benepali** förfylld spruta är avsedd för subkutan injektion. Den ska injiceras i låret, buken eller baksidan av överarmen (se bild till vänster).

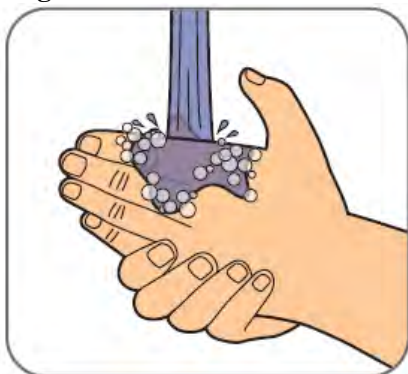
#### **Byt ställe för varje injektion.**

Vid injektion i buken ska du välja ett ställe som är minst 5 cm från naveln.

- Injicera **inte** i områden som är röda, hårda, blå eller ömma.
- Injicera **inte** i ärrvävnad eller hudbristningar.
- Om du har psoriasis, injicera **inte** i upphöjda, tjocka, röda eller fjällande hudområden eller skadade områden.

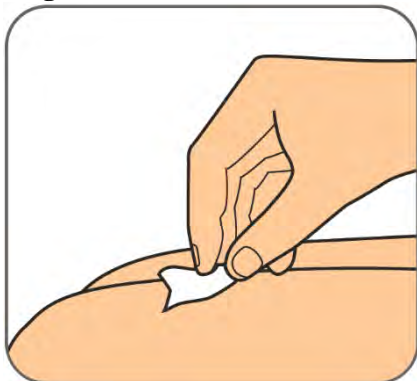
#### **B. Beskrivning av injektionen**

##### **Steg 1:**



**Tvätta händerna med tvål och vatten.**

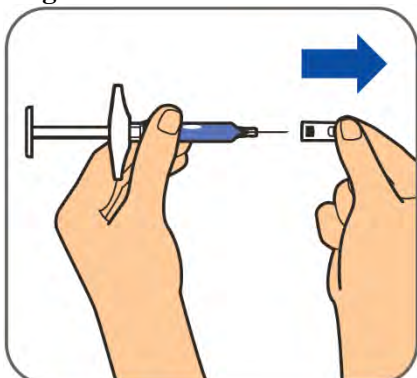
### Steg 2:



**Torka av huden vid injektionsstället med en sprittork.**  
Se "Välj ett ställe att injicera på" för information om hur du väljer injektionsställe.

- Vidrör **inte** området igen förrän du ska ge injektionen.

### Steg 3:

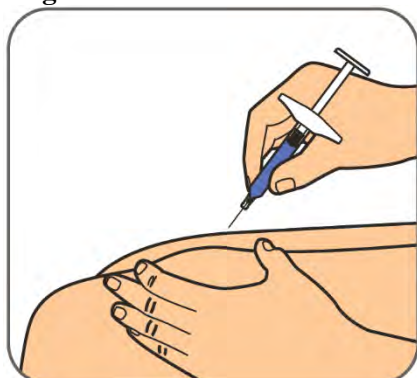


**Dra nålskyddet rakt ut och kassera det i behållaren för skärande och stickande avfall.**

Se "Välj ett ställe att injicera på" för information om hur du väljer injektionsställe.

- Vrid och böj **inte** nålskyddet när du tar bort det eftersom det kan skada nålen.
- Vidrör **inte** kolven när du tar bort nålskyddet.
- **Sätt aldrig tillbaka skyddet på nålen.**

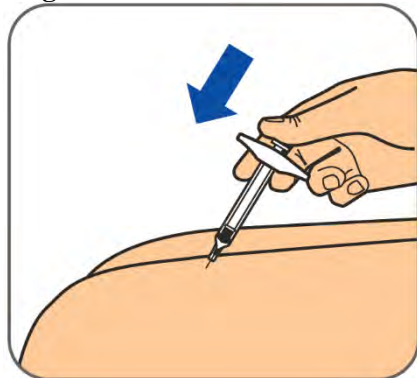
### Steg 4:



**Nyp försiktigt ihop huden vid det rengjorda injektionsstället. Håll den förfyllda sprutan i 45 grader mot huden. Tryck in nålen helt i huden med en snabb rörelse.**

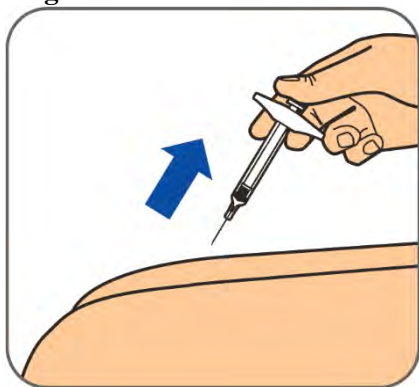
Du kan släppa huden du nyper ihop efter att nålen är helt införd.

### Steg 5:



**Tryck långsamt ned kolven och injicera all Benepali lösning.**

### Steg 6:



När sprutan är tom, ta bort nålen från huden i samma vinkel som du tryckte in den.

- Sätt **aldrig** tillbaka nålskyddet på nålen. Om du sätter tillbaka nålskyddet kan det leda till nålsticksskada.

### Kassering:



**Kassera hela sprutan i en godkänd behållare för skärande och stickande avfall.**

Kontrollera med hälso- och sjukvårdspersonalen hur man kasserar en full behållare för skärande och stickande avfall på rätt sätt. Behållare för skärande och stickande avfall kanerhållas på apotek.

- Kasta **inte** behållaren för skärande och stickande avfall i hushållsavfallet.
- Får **inte** återvinnas.
- Återanvänd **inte** Benepali förfylld spruta.
- **Förvara alltid behållaren utom syn- och räckhåll för barn.**

### C. Vård av injektionsstället

Vid blödning på injektionsstället, tryck en kompress över injektionsstället.

- Gnugga **inte** på injektionsstället.

Täck vid behov injektionsstället med ett plåster.

## Bipacksedel: Information till användaren

### Benepali 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta etanercept

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om innan och under behandling med Benepali.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller ett ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina eller ditt barns.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Benepali är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Benepali
3. Hur du använder Benepali
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Benepali ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning (se andra sidan)

#### **1. Vad Benepali är och vad det används för**

Benepali innehåller den aktiva substansen etanercept.

Benepali är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det binder till ett annat protein som orsakar inflammation och blockerar dess aktivitet. Denna blockering minskar inflammationen som är förknippad med sjukdomen.

Hos vuxna (18 år och äldre) kan Benepali användas för:

- måttlig eller svår **reumatoid artrit**;
- **psoriasisartrit**;
- svår **axial spondylartrit** inklusive **ankyloserande spondylit**;
- måttlig eller svår **plaquepsoriasis**.

Benepali används oftast när andra allmänt använda behandlingar inte har verkat tillräckligt bra eller är olämpliga för dig.

Benepali används vanligtvis i kombination med metotrexat för behandling av **reumatoid artrit**, men det kan också användas som enda läkemedel om behandling med metotrexat är olämplig för dig. Vare sig Benepali används som enda läkemedel eller i kombination med metotrexat, kan Benepali bromsa skadorna på dina leder som orsakas av reumatoid artrit samt förbättra din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter som har flera leder angripna av **psoriasisartrit** kan Benepali öka förmågan att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter med **flera symmetriska värkande eller svullna leder** (t.ex. händer, vristar och fötter), kan Benepali fördröja nedbrytningen av ledytorna.

Benepali används även för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barndomsreumatism (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt:
  - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer.
  - Ledinflammation som är kopplad till hudsjukdomen psoriasis (psoriasisartrit) hos patienter från 12 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer.
- För patienter från 12 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer med muskel-, senfästes- och ledinflammation (entesitrelaterad artrit) när andra vanliga behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga.
- Svår plaquepsoriasis hos patienter från 6 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

## 2. Vad du behöver veta innan du använder Benepali

### Använd inte Benepali

- om du eller ditt barn är **allergisk mot etanercept** eller något annat **innehållsämne i detta läkemedel** (anges i avsnitt 6). Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Benepali och kontakta omedelbart din läkare.
- om du eller ditt barn har eller löper risk att utveckla en **allvarlig infektion i blodet** som kallas blodförgiftning. Om du inte är säker, kontakta din läkare.
- om du eller ditt barn har en **infektion av något slag**. Om du är osäker, kontakta då din läkare.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Benepali.

- **Allergiska reaktioner:** Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Benepali och kontakta omedelbart din läkare.
- **Infektioner/operationer:** Om du eller ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation kan din läkare vilja övervaka behandlingen med Benepali.
- **Infektioner/diabetes:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
- **Infektioner/uppföljning:** Tala om för din läkare om du nyligen varit på resa utanför Europa. Om du eller ditt barn skulle drabbas av symtom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart läkare. Läkaren kan vilja fortsätta att följa dig eller ditt barn med avseende på förekomsten av infektioner efter det att du avslutat behandlingen med Benepali.
- **Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Benepali kommer din läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken på tuberkulos innan behandlingen med Benepali påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av din sjukdomshistoria, en lungröntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på patientkortet. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du eller ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktminskning, försämrat allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.



- **Hepatit B:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har eller någonsin har haft hepatit B. Din läkare ska ta prov för hepatit B innan du eller ditt barn påbörjar behandlingen med Benepali. Behandling med Benepali kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med Benepali avbrytas.
- **Hepatit C:** Tala om för läkaren om du eller ditt barn har hepatit C. Din läkare kan vilja kontrollera behandlingen med Benepali om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Sök omedelbart medicinsk hjälp om du eller ditt barn har symtom som ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på en potentiellt livshotande störning i blodbildningen, som kan kräva att behandlingen med Benepali avbryts.
- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Din läkare kommer att bestämma om Benepali är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt, eftersom Benepali måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för din läkare om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan du får Benepali. Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom. Barn och vuxna som använder Benepali kan ha en större risk att utveckla lymfom eller annan typ av cancer. Vissa barn och tonåringar som har fått Benepali eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som Benepali har utvecklat cancer, inklusive ovanliga typer som ibland ledde till döden. Vissa patienter som har fått Benepali har utvecklat hudcancer. Tala om för läkaren om du eller ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller växt på huden.
- **Vattkoppor:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har varit utsatt för vattkoppsmitta under tiden för behandling med Benepali. Din läkare kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behöver ordinerats till dig.
- **Alkoholmissbruk:** Benepali ska inte användas för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för läkaren om du eller ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** Benepali rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos, en sällsynt inflammationssjukdom. Tala med din läkare om du eller ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Din läkare avgör om du eller ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med Benepali.
- **Vaccinationer:** Vissa vacciner, t.ex. oralt poliovaccin, ska inte ges under behandling med Benepali. Kontakta läkare innan du eller ditt barn får några vacciner.

### Barn och ungdomar

Benepali är inte avsett för barn och ungdomar som väger mindre än 62,5 kg.

- **Vaccinationer:** Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med Benepali påbörjas. Vissa vacciner, t.ex. oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med Benepali pågår. Kontrollera med din eller ditt barns läkare innan du eller ditt barn får någon vaccination.

Benepali ska normalt inte användas till barn under 2 års ålder eller som väger mindre än 62,5 kg med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder eller som väger mindre än 62,5 kg med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder eller som väger mindre än 62,5 kg med psoriasis.

### Andra läkemedel och Benepali

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive anakinra, abatacept och sulfasalazin).

Du eller ditt barn ska **inte använda** Benepali med andra läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Fertila kvinnor bör rådas att använda lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med Benepali och i tre veckor efter avslutad behandling.

Benepali bör endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt.

Om du har fått Benepali under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått etanercept under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått etanercept eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon ökad risk för missbildningar när mamman fått etanercept under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn. Tala med din läkare om du vill amma under behandlingen med Benepali. Det är viktigt att du berättar för barnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att Benepali har använts under graviditeten och amning innan barnet får något vaccin.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det finns ingen information om att användningen av Benepali påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner.

### **Benepali innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 50 mg, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du använder Benepali**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av Benepali är för stark eller för svag vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

### **Användning för vuxna patienter (från 18 års ålder)**

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Rekommenderad dos är 50 mg en gång per vecka i form av en injektion under huden.

Din läkare kan bestämma en annan frekvens för när Benepali ska injiceras.

### Plaquesoriasis

Rekommenderad dos är 50 mg given en gång per vecka.

Alternativt kan 50 mg ges 2 gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av 50 mg en gång per vecka.

Din läkare kommer att bestämma hur länge du ska använda Benepali och om återupptagen behandling behövs med utgångspunkt från behandlingsresultatet. Om Benepali inte haft någon effekt på ditt tillstånd efter 12 veckor, kan din läkare be dig avsluta behandlingen.

### **Användning för barn och ungdomar**

Dosen och hur ofta den ska ges till barnet eller ungdomen beror på kroppsvikt och sjukdom. Läkaren fastställer en korrekt dos för barnet och ordinerar etanercept med lämplig styrka.

Pediatriiska patienter som väger 62,5 kg eller mer kan ges 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka med en förfylld spruta eller förfylld penna med en fastställd dos.

Det finns andra läkemedel med etanercept med lämplig doseringsform tillgängliga för barn.

För patienter från 2 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller för patienter från 12 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, är den vanliga dosen 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

För patienter från 6 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer med psoriasis är den vanliga dosen 50 mg givet en gång per vecka. Om Benepali inte visar någon effekt efter 12 veckor kan läkaren be dig avbryta behandlingen med detta läkemedel.

Läkaren kommer att förse dig med detaljerade instruktioner för beredning och uppmätning av den korrekta dosen.

### **Metod och väg för tillförsel**

Benepali injiceras under huden (subkutan användning).

**Detaljerade instruktioner hur Benepali ska injiceras finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.** Blanda inte Benepali-lösningen med någon annan medicin.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar Benepali ska tas.

### **Om du har använt för stor mängd av Benepali**

Om du har injicerat mer Benepali än din läkare har föreskrivit (antingen genom att ha injicerat för mycket vid ett tillfälle eller att ha tagit en dos för mycket) **bör du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal.** Ta alltid med den märkta ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

### **Om du har glömt att använda Benepali**

Om du glömmet en dos, ska du ta injektionen så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos ska tas dagen efter, då ska du hoppa över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som injektion ska tas vanligtvis, ska du inte ta dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för dosen du glömde.

### **Om du slutar att använda Benepali**

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Allergiska reaktioner**

Om något av nedanstående symtom uppstår, injicera då inte mer Benepali **utan kontakta omedelbart din läkare alternativt akutmottagningen på närmaste sjukhus.**

- Svårigheter att svälja eller att andas.
- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter.
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan värmekänsla.

- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar).

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av Benepali och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

### Allvarliga biverkningar

Om du eller ditt barn observerar något av följande symtom ska sjukvård omedelbart uppsökas.

- Symtom på en **allvarlig infektion** (inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner och blodförgiftning), såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, frossa, svaghetskänsla eller en varm, röd och spänd yta i huden eller vid en led.
- Symtom på någon **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blekhet.
- Symtom på någon **neurologisk sjukdom**, såsom känslolöshet och en stickande känsla, synförändringar, ögonsmärta eller muskelsvaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt** eller **försämrad hjärtsvikt**, såsom trötthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälld nacke och buk, svårt att andas på natten, hosta eller blåaktig färg på naglar eller läppar.
- Symtom på **cancersjukdom**: Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisering. Dessa symtom kan vara viktminskning, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (då antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förnimmelser eller syn.
- Symtom på **inflammatorisk allmänsjukdom** (lupus) eller lupusliknande syndrom som viktförändring, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelsmärta, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärlen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda.

Detta är sällsynta eller mindre vanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång). Om något av det ovanstående uppstår, kontakta omedelbart din läkare eller akutmottagningen på närmaste sjukhus.

### Övriga biverkningar

Kända biverkningar av Benepali är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)  
Infektioner (inklusive förkylningar, bihåleinflammation, bronkit, urinvägsinfektion, hudinfektioner); reaktioner på injektionsstället (såsom blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta, svullnad) (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden, vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts nyligen) och huvudvärk.
- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)  
Allergiska reaktioner; feber; utslag; klåda; antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikroppsbildning).
- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)  
Allvarliga infektioner, inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen, förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar); lågt antal blodplättar; hudcancer (exklusive melanom); lokal svullnad av huden (angioödem); nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar); ögoninflammation; psoriasis (nydebuterad eller försämrad); inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ; förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat, är frekvensen av förhöjda levervärden "vanliga"); kramp och smärta i magen, diarré, viktminskning eller blod i avföringen (tecken på tarmsjukdom).

- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)  
Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pipande andning); lymfom (en typ av blodcancer); leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen); melanom (en typ av hudcancer); en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar; påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de vid multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg); tuberkulos; nydebuterad hjärtsvikt; krampanfall; lupus eller lupusliknande symtom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet); hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och flagnig av huden; inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit; hos patienter som även får metotrexat är frekvensen ”mindre vanliga”); immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos); inflammation eller fibros i lungorna (hos personer som även får metotrexat är frekvensen för inflammation och fibros i lungorna ”mindre vanliga”); lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vit-gråa linjer på slemhinnor); opportunistiska infektioner (som inkluderar tuberkulos och andra infektioner som uppkommer på grund av ett försvagat immunförsvar); erythema multiforme (inflammatoriska hudutslag); kutan vaskulit (inflammation i blodkärlen i huden); skada på nerver, inklusive Guillain-Barrés syndrom (ett allvarligt tillstånd som kan påverka andning och skada kroppsorgan).
- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)  
Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar; toxisk epidermal nekrolys (en livshotande hudsjukdom).
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)  
Merkelcellcancer (en typ av hudcancer); Kaposi sarkom (en sällsynt cancer förknippad med infektion av humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden); överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiveringssyndrom); reaktivering av hepatit B (en leverinfektion); försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag); listeria (en bakteriell infektion); skada på de små filtren i njurarna vilket leder till försämrad njurfunktion (glomerulonefrit, även kallat njurinflammation).

### **Biverkningar hos barn och ungdomar**

Biverkningarna och deras frekvenser hos barn och ungdomar är desamma som hos vuxna, se beskrivningen ovan.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Benepali ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten på den förfyllda sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter att Benepali tagits ut ur kylskåpet, **vänta ungefär 30 minuter för att Benepali-lösningen i sprutan ska anta rumstemperatur**. Värm inte upp Benepali på något annat sätt. Därefter rekommenderas omedelbar användning.

Benepali kan förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till maximalt 30 °C under en enstaka period upp till 31 dagar, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Benepali ska kasseras om det inte används inom 31 dagar efter uttag från kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som Benepali tas ut ur kylskåpet och datumet när Benepali ska kasseras (inte längre än 31 dagar efter uttag från kylskåpet).

Inspektera lösningen i sprutan. Den ska vara klar till lätt opalskimrande, färglös eller blekt gul och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta utseende är normalt för Benepali. Använd inte detta läkemedel om du noterar att lösningen är missfärgad, grumlig eller om andra partiklar än de som beskrivs ovan förekommer. Om du är oroad över lösningens utseende ska du kontakta apotekspersonal för hjälp.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är etanercept. Varje förfylld spruta innehåller 50 mg etanercept.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 "Benepali innehåller natrium").

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Benepali levereras i en förfylld spruta innehållande en klar till lätt opalskimrande färglös eller blekt gul injektionsvätska, lösning (injektion).

Benepali finns i förpackningar innehållande 4 förfyllda sprutor och i multipack innehållande 3 kartonger som vardera innehåller 4 förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

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

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.



## 7. Bruksanvisning

Läs bruksanvisningen innan du börjar använda Benepali och varje gång ditt recept förnyas. Det kan finnas ny information.

- Försök **inte** ge dig injektionen själv om inte läkaren eller sjuksköterskan har visat hur du ska ge injektionen.

En förfylld spruta för engångsbruk innehåller en dos à 50 mg Benepali.

Välj en väl upplyst, ren yta och ta fram allt material du behöver:

- **En ny Benepali förfylld spruta**



- Skaka **inte** den förfyllda sprutan.

Medföljer inte förpackningen:

- **1 sprittork, kompress och plåster**



- **Behållare för skärande och stickande avfall**



### A. Innan du börjar

#### 1. Inspektera den förfyllda sprutan:

**Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett.**

- Använd **inte** den förfyllda sprutan efter utgångsdatum.
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om du har tappat den på en hård yta. Delar i den förfyllda sprutan kan vara trasiga.
- Använd **inte** den förfyllda sprutan om nålskyddet saknas eller om det inte sitter fast ordentligt.

#### 2. Inspektera lösningen:

**Titta på läkemedlet i den förfyllda sprutan.**

Läkemedlet vara klart till lätt opalskimrande, färglöst eller blekt gul och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein.

- Använd **inte** lösningen om den är missfärgad, grumlig eller om den innehåller andra partiklar än de som beskrivs ovan.

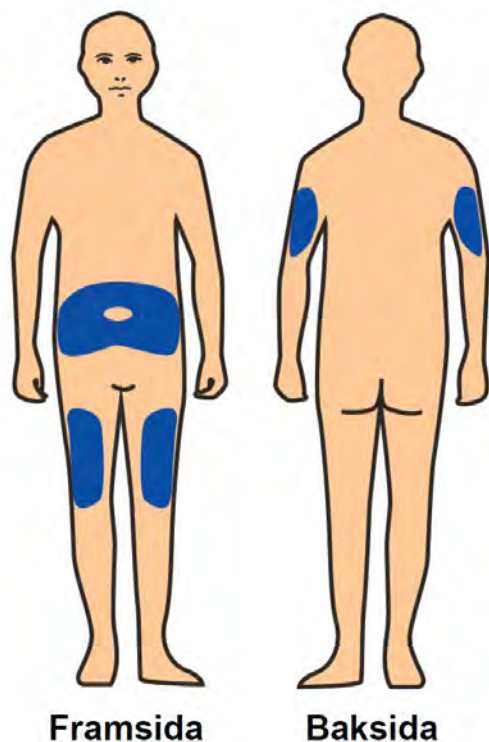
**3. Låt läkemedlet anta rumstemperatur:**

**Ta ut den förfyllda sprutan ur kylskåpet och låt den anta rumstemperatur i 30 minuter före injicering.**

Detta är viktigt för att det ska bli lättare och mer behagligt att injicera läkemedlet.

- Ta **inte** av nålskyddet förrän du är redo att injicera.
- Använd **inte** värmekällor, som mikrovågsugn eller varmt vatten, för att värma upp Benepali.

**4. Välj ett ställe att injicera på:**



**Benepali förfylld spruta är avsedd för subkutan injektion. Den ska injiceras i låret, buken eller baksidan av överarmen (se bild till vänster).**

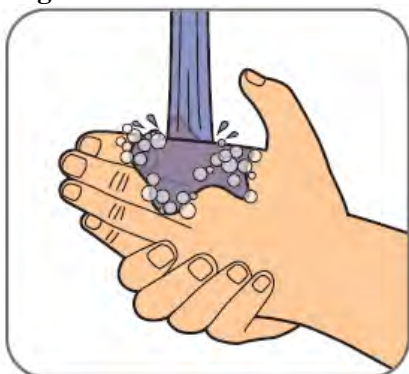
**Byt ställe för varje injektion.**

Vid injektion i buken ska du välja ett ställe som är minst 5 cm från naveln.

- Injicera **inte** i områden som är röda, hårda, blå eller ömma.
- Injicera **inte** i ärrvävnad eller hudbristningar.
- Om du har psoriasis, injicera **inte** i upphöjda, tjocka, röda eller fjällande hudområden eller skadade områden.

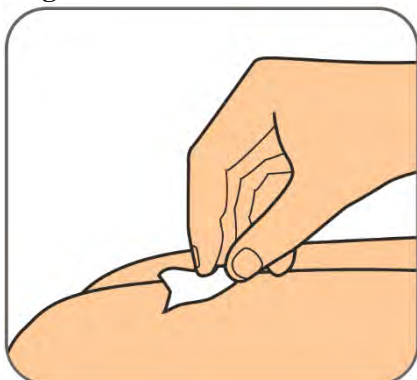
## B. Beskrivning av injektionen

### Steg 1:



**Tvätta händerna med tvål och vatten.**

### Steg 2:

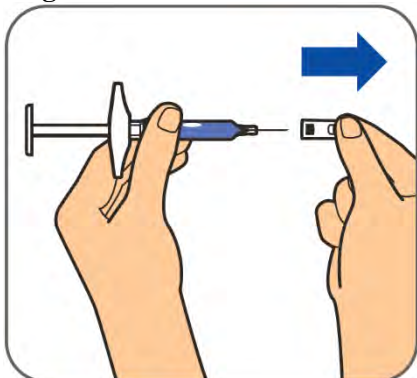


**Torka av huden vid injektionsstället med en sprittork.**

Se "Välj ett ställe att injicera på" för information om hur du väljer injektionsställe.

- Vidrör **inte** området igen förrän du ska ge injektionen.

### Steg 3:



**Dra nålskyddet rakt ut och kassera det i behållaren för skärande och stickande avfall.**

Se "Välj ett ställe att injicera på" för information om hur du väljer injektionsställe.

- Vrid och böj **inte** nålskyddet när du tar bort det eftersom det kan skada nålen.
- Vidrör **inte** kolven när du tar bort nålskyddet.
- **Sätt aldrig tillbaka skyddet på nålen.**

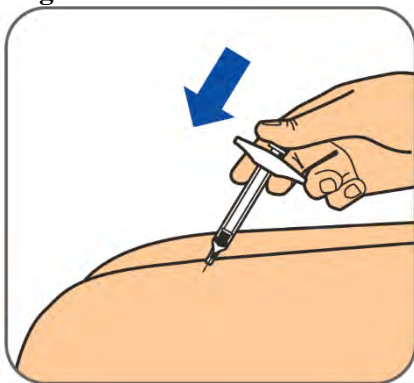
### Steg 4:



**Nyp försiktigt ihop huden vid det rengjorda injektionsstället. Håll den förfyllda sprutan i 45 grader mot huden. Tryck in nålen helt i huden med en snabb rörelse.**

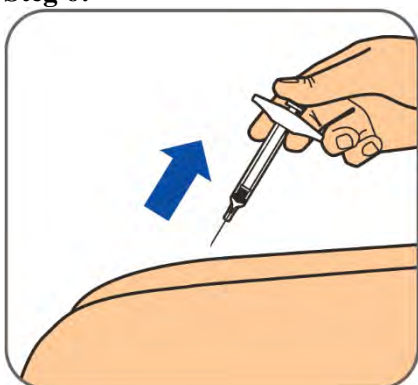
Du kan släppa huden du nyper ihop efter att nålen är helt införd.

### Steg 5:



Tryck långsamt ned kolven och injicera all Benepali lösning.

### Steg 6:



När sprutan är tom, ta bort nålen från huden i samma vinkel som du tryckte in den.

- Sätt **aldrig** tillbaka nålskyddet på nålen. Om du sätter tillbaka nålskyddet kan det leda till nålsticksskada.

### Kassering:



**Kassera hela sprutan i en godkänd behållare för skärande och stickande avfall.**

Kontrollera med hälso- och sjukvårdspersonalen hur man kasserar en full behållare för skärande och stickande avfall på rätt sätt. Behållare för skärande och stickande avfall kanerhållas på apotek.

- Kasta **inte** behållaren för skärande och stickande avfall i hushållsavfallet.
- Får **inte** återvinnas.
- Återanvänd **inte** Benepali förfylld spruta.
- **Förvara alltid behållaren utom syn- och räckhåll för barn.**

### C. Vård av injektionsstället

Vid blödning på injektionsstället, tryck en kompress över injektionsstället.

- Gnugga **inte** på injektionsstället.

Täck vid behov injektionsstället med ett plåster.

## Bipacksedel: Information till användaren

### Benepali 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna etanercept

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer även att förse dig med ett patientkort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste vara medveten om innan och under behandling med Benepali.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina eller ditt barns.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Benepali är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Benepali
3. Hur du använder Benepali
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Benepali ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning (se andra sidan)

#### **1. Vad Benepali är och vad det används för**

Benepali innehåller den aktiva substansen etanercept.

Benepali är ett läkemedel som är framställt av två humanproteiner. Det binder till ett annat protein som orsakar inflammation och blockerar dess aktivitet. Denna blockering minskar inflammationen som är förknippad med sjukdomen.

Hos vuxna (18 år och äldre) kan Benepali användas för:

- måttlig eller svår **reumatoid artrit**;
- **psoriasisartrit**;
- svår **axial spondylartrit** inklusive **ankyloserande spondylit**;
- måttlig eller svår **plaquepsoriasis**.

Benepali används oftast när andra allmänt använda behandlingar inte har verkat tillräckligt bra eller är olämpliga för dig.

Benepali används vanligtvis i kombination med metotrexat för behandling av **reumatoid artrit**, men det kan också användas som enda läkemedel om behandling med metotrexat är olämplig för dig. Vare sig Benepali används som enda läkemedel eller i kombination med metotrexat, kan Benepali bromsa skadorna på dina leder som orsakas av reumatoid artrit samt förbättra din förmåga att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter som har flera leder angripna av **psoriasisartrit** kan Benepali öka förmågan att utföra dagliga aktiviteter.

För patienter med **flera symmetriska värkande eller svullna leder** (t.ex. händer, vristar och fötter), kan Benepali fördröja nedbrytningen av ledytorna.

Benepali används även för behandling av följande sjukdomar hos barn och ungdomar:

- För följande typer av barndomsreumatism (juvenil idiopatisk artrit), när behandling med metotrexat inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpligt:
  - Inflammation i många leder (polyartrit) (reumatoidfaktorpositiv eller -negativ) och inflammation som drabbar 5 eller fler leder (utvidgad oligoartrit) hos patienter från 2 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer.
  - Ledinflammation som är kopplad till hudsjukdomen psoriasis (psoriasisartrit) hos patienter från 12 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer.
- För patienter från 12 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer med muskel-, senfästes- och ledinflammation (entesitrelaterad artrit) när andra vanliga behandlingar inte har gett tillräckliga resultat eller inte är lämpliga.
- Svår plaquepsoriasis hos patienter från 6 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer som haft otillräcklig effekt av (eller som inte kan behandlas med) ljusbehandling eller andra systemiska behandlingar (läkemedel som påverkar hela kroppen).

## 2. Vad du behöver veta innan du använder Benepali

### Använd inte Benepali

- om du eller ditt barn är **allergisk mot etanercept** eller något annat **innehållsämne i detta läkemedel** (anges i avsnitt 6). Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Benepali och kontakta omedelbart din läkare.
- om du eller ditt barn har eller löper risk att utveckla en **allvarlig infektion i blodet** som kallas blodförgiftning. Om du inte är säker, kontakta din läkare.
- om du eller ditt barn har en **infektion av något slag**. Om du är osäker, kontakta då din läkare.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Benepali.

- **Allergiska reaktioner:** Om du eller ditt barn får allergiska reaktioner, exempelvis andnöd, pip i bröstet, yrsel eller utslag, sluta injicera Benepali och kontakta omedelbart din läkare.
- **Infektioner/operationer:** Om du eller ditt barn utvecklar en ny infektion eller står inför en större operation kan din läkare vilja övervaka behandlingen med Benepali.
- **Infektioner/diabetes:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har haft återkommande infektioner eller har diabetes eller något annat tillstånd som ger ökad risk för infektioner.
- **Infektioner/uppföljning:** Tala om för din läkare om du nyligen varit på resa utanför Europa. Om du eller ditt barn skulle drabbas av symtom på en infektion såsom feber, frossa eller hosta, kontakta då omedelbart läkare. Läkaren kan vilja fortsätta att följa dig eller ditt barn med avseende på förekomsten av infektioner efter det att du avslutat behandlingen med Benepali.
- **Tuberkulos:** Eftersom fall av tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med Benepali kommer din läkare att göra en undersökning för att se om det finns tecken på tuberkulos innan behandlingen med Benepali påbörjas. Detta kan innefatta en grundlig genomgång av din sjukdomshistoria, en lungröntgen samt ett tuberkulintest. Resultaten av dessa undersökningar ska föras in på patientkortet. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du eller ditt barn någon gång har haft tuberkulos eller haft nära kontakt med någon person som haft tuberkulos. Om symtom på tuberkulos (t.ex. ihållande hosta, viktminskning, försämrat allmäntillstånd eller lätt feber) eller någon annan infektion uppstår under behandlingen ska du omedelbart kontakta din läkare.

- **Hepatit B:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har eller någonsin har haft hepatit B. Din läkare ska ta prov för hepatit B innan du eller ditt barn påbörjar behandlingen med Benepali. Behandling med Benepali kan resultera i reaktivering av hepatit B hos patienter som tidigare har varit infekterade med hepatit B-virus. Om det händer ska behandlingen med Benepali avbrytas.
- **Hepatit C:** Tala om för läkaren om du eller ditt barn har hepatit C. Din läkare kan vilja kontrollera behandlingen med Benepali om infektionen förvärras.
- **Blodsjukdomar:** Sök omedelbart medicinsk hjälp om du eller ditt barn har symtom som ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar eller blekhet. Sådana symtom kan tyda på en potentiellt livshotande störning i blodbildningen, som kan kräva att behandlingen med Benepali avbryts.
- **Nervsystemet och ögonsjukdomar:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har multipel skleros, optisk neurit (inflammation i ögats nerver) eller transversell myelit (inflammation i ryggmärgen). Din läkare kommer att bestämma om Benepali är rätt behandling.
- **Hjärtsvikt:** Berätta för din läkare om du eller ditt barn har en sjukdomshistoria med hjärtsvikt, eftersom Benepali måste användas med försiktighet under sådana omständigheter.
- **Cancer:** Tala om för din läkare om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller annan typ av cancer innan du får Benepali. Patienter med svår reumatoid artrit som har haft sjukdomen under lång tid kan ha en högre risk än genomsnittet att utveckla lymfom. Barn och vuxna som använder Benepali kan ha en större risk att utveckla lymfom eller annan typ av cancer. Vissa barn och tonåringar som har fått Benepali eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt som Benepali har utvecklat cancer, inklusive ovanliga typer som ibland ledde till döden. Vissa patienter som har fått Benepali har utvecklat hudcancer. Tala om för läkaren om du eller ditt barn utvecklar någon typ av hudförändring eller växt på huden.
- **Vattkoppor:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har varit utsatt för vattkoppsmitta under tiden för behandling med Benepali. Din läkare kommer att bestämma om förebyggande behandling mot vattkoppor behöver ordinerats till dig.
- **Alkoholmissbruk:** Benepali ska inte användas för behandling av hepatit som är relaterad till alkoholmissbruk. Tala om för läkaren om du eller ditt barn har en bakgrund med alkoholmissbruk.
- **Wegeners granulomatos:** Benepali rekommenderas inte vid behandling av Wegeners granulomatos, en sällsynt inflammationssjukdom. Tala med din läkare om du eller ditt barn har Wegeners granulomatos.
- **Läkemedel mot diabetes:** Tala om för din läkare om du eller ditt barn har diabetes eller tar läkemedel för behandling av diabetes. Din läkare avgör om du eller ditt barn behöver en mindre dos av läkemedel mot diabetes under behandling med Benepali.
- **Vaccinationer:** Vissa vacciner, t.ex. oralt poliovaccin, ska inte ges under behandling med Benepali. Kontakta läkare innan du eller ditt barn får några vacciner.

### Barn och ungdomar

Benepali är inte avsett för barn och ungdomar som väger mindre än 62,5 kg.

- **Vaccinationer:** Om det är möjligt ska barn ha fått alla vaccinationer enligt vaccinationsprogrammet innan behandling med Benepali påbörjas. Vissa vacciner, t.ex. oralt poliovaccin, bör inte tas samtidigt som behandlingen med Benepali pågår. Kontrollera med din eller ditt barns läkare innan du eller ditt barn får någon vaccination.

Benepali ska normalt inte användas till barn under 2 års ålder eller som väger mindre än 62,5 kg med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller till barn under 12 års ålder eller som väger mindre än 62,5 kg med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, eller till barn under 6 års ålder eller som väger mindre än 62,5 kg med psoriasis.

### Andra läkemedel och Benepali

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (inklusive anakinra, abatacept och sulfasalazin).

Du eller ditt barn ska **inte använda** Benepali med andra läkemedel som innehåller de aktiva substanserna anakinra eller abatacept.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Fertila kvinnor bör rådas att använda lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med Benepali och i tre veckor efter avslutad behandling.

Benepali bör endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt.

Om du har fått Benepali under graviditeten så kan ditt barn löpa en större risk för att få en infektion. I en studie fann man dessutom fler missbildningar när mamman hade fått etanercept under graviditeten, jämfört med mödrar som inte hade fått etanercept eller andra liknande läkemedel (TNF-antagonister), men det var ingen särskild typ av missbildning som rapporterades. En annan studie visade inte på någon ökad risk för missbildningar när mamman fått etanercept under graviditeten. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med behandlingen uppväger den potentiella risken för ditt barn. Tala med din läkare om du vill amma under behandlingen med Benepali. Det är viktigt att du berättar för barnets läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal att Benepali har använts under graviditeten och amning innan barnet får något vaccin.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det finns ingen information om att användningen av Benepali påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner.

### **Benepali innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 50 mg, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du använder Benepali**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du upplever att effekten av Benepali är för stark eller för svag vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

### **Användning för vuxna patienter (från 18 års ålder)**

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit inklusive ankyloserande spondylit

Rekommenderad dos är 50 mg en gång per vecka i form av en injektion under huden.

Din läkare kan bestämma en annan frekvens för när Benepali ska injiceras.

### Plaquesoriasis

Rekommenderad dos är 50 mg given en gång per vecka.

Alternativt kan 50 mg ges 2 gånger per vecka i upp till 12 veckor följt av 50 mg en gång per vecka.

Din läkare kommer att bestämma hur länge du ska använda Benepali och om återupptagen behandling behövs med utgångspunkt från behandlingsresultatet. Om Benepali inte haft någon effekt på ditt tillstånd efter 12 veckor, kan din läkare be dig avsluta behandlingen.

### **Användning för barn och ungdomar**

Dosen och hur ofta den ska ges till barnet eller ungdomen beror på kroppsvikt och sjukdom. Läkaren fastställer en korrekt dos för barnet och ordinerar etanercept med lämplig styrka.



Pediatrika patientersom väger 62,5 kg eller mer kan ges 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka med en förfylld spruta eller förfylld penna med en fastställd dos.

Det finns andra läkemedel med etanercept med lämplig doseringsform tillgängliga för barn.

För patienter från 2 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer med polyartrit eller utvidgad oligoartrit, eller för patienter från 12 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer med entesitrelaterad artrit eller psoriasisartrit, är den vanliga dosen 25 mg två gånger per vecka eller 50 mg en gång per vecka.

För patienter från 6 års ålder och som väger 62,5 kg eller mer med psoriasis är den vanliga dosen 50 mg givet en gång per vecka. Om Benepali inte visar någon effekt efter 12 veckor kan läkaren be dig avbryta behandlingen med detta läkemedel.

Läkaren kommer att förse dig med detaljerade instruktioner för beredning och uppmätning av den korrekta dosen.

### **Metod och väg för tillförsel**

Benepali injiceras under huden (subkutan användning).

**Detaljerade instruktioner hur Benepali ska injiceras finns i avsnitt 7 ”Bruksanvisning”.** Blanda inte Benepali-lösningen med någon annan medicin.

För att du lättare ska komma ihåg, kan det vara till hjälp att skriva in i en almanacka vilka veckodagar Benepali ska tas.

### **Om du har använt för stor mängd av Benepali**

Om du har injicerat mer Benepali än din läkare har föreskrivit (antingen genom att ha injicerat för mycket vid ett tillfälle eller att ha tagit en dos för mycket) **bör du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal.** Ta alltid med den märkta ytterförpackningen av läkemedlet, även om den är tom.

### **Om du har glömt att använda Benepali**

Om du glömmet en dos, ska du ta injektionen så fort du kommer ihåg det, om inte nästa planerade dos ska tas dagen efter, då ska du hoppa över den missade dosen. Fortsätt sedan att injicera läkemedlet på den vanliga planerade dagen. Om du inte kommer ihåg dosen förrän samma dag som injektion ska tas vanligtvis, ska du inte ta dubbla doser (två doser på samma dag) för att kompensera för dosen du glömde.

### **Om du slutar att använda Benepali**

Dina symtom kan återkomma om behandlingen upphör.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Allergiska reaktioner**

Om något av nedanstående symtom uppstår, injicera då inte mer Benepali **utan kontakta omedelbart din läkare alternativt akutmottagningen på närmaste sjukhus.**

- Svårigheter att svälja eller att andas.
- Svullnad av ansikte, hals, händer eller fötter.
- Känsla av nervositet eller oro, bultande känsla, plötslig rodnad i huden med eller utan värmekänsla.

- Svåra hudutslag, klåda eller nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar).

Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynta men en eller flera av ovan nämnda symtom kan tyda på en allergisk reaktion orsakad av Benepali och sjukvård ska omedelbart uppsökas.

### Allvarliga biverkningar

Om du eller ditt barn observerar något av följande symtom ska sjukvård omedelbart uppsökas.

- Symtom på en **allvarlig infektion** (inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner och blodförgiftning), såsom hög feber som eventuellt är förknippad med hosta, andningssvårigheter, frossa, svaghetskänsla eller en varm, röd och spänd yta i huden eller vid en led.
- Symtom på någon **blodsjukdom**, såsom blödning, blåmärke eller blekhet.
- Symtom på någon **neurologisk sjukdom**, såsom känslösbortfall och en stickande känsla, synförändringar, ögonsmärta eller muskelsvaghet i armar eller ben.
- Symtom på **hjärtsvikt** eller **försämrad hjärtsvikt**, såsom trötthet eller andningssvårigheter vid ansträngning, svullna anklar, en känsla av uppsvälld nacke och buk, svårt att andas på natten, hosta eller blåaktig färg på naglar eller läppar.
- Symtom på **cancersjukdom**: Cancer kan drabba alla delar av kroppen, även huden och blodet, och symtomen beror på typ av cancer och lokalisation. Dessa symtom kan vara viktnedgång, feber, svullnad (med eller utan smärta), ihållande hosta, knutor eller utväxter i huden.
- Symtom på **autoimmuna reaktioner** (då antikroppar bildas som kan skada kroppens normala vävnader) som smärta, klåda, svaghet, avvikande andning, tankar, förnimmelser eller syn.
- Symtom på **inflammatorisk allmänsjukdom** (lupus) eller lupusliknande syndrom som viktförändring, ihållande hudutslag, feber, led- eller muskelsvärk, eller trötthet.
- Symtom på **inflammation i blodkärlen** som smärtor, feber, rodnad eller värmekänsla i huden, eller klåda.

Detta är sällsynta eller mindre vanliga biverkningar, men allvarliga (en del av dem kan ha en dödlig utgång). Om något av det ovanstående uppstår, kontakta omedelbart din läkare eller akutmottagningen på närmaste sjukhus.

### Övriga biverkningar

Kända biverkningar av Benepali är de följande, indelade i grupper efter fallande frekvens:

- **Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)  
Infektioner (inklusive förkylningar, bihåleinflammation, bronkit, urinvägsinfektion, hudinfektioner); reaktioner på injektionsstället (såsom blödning, blåmärken, rodnad, klåda, smärta, svullnad) (dessa avtar ofta efter den första behandlingsmånaden, vissa patienter utvecklar en reaktion vid ett injektionsställe som har använts nyligen) och huvudvärk.
- **Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)  
Allergiska reaktioner; feber; utslag; klåda; antikroppar riktade mot normal vävnad (autoantikroppsbildning).
- **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)  
Allvarliga infektioner, inklusive lunginflammation, djupa hudinfektioner, ledinfektioner, blodförgiftning och infektioner på olika ställen, förvärrad kronisk hjärtsvikt, lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar, låga halter neutrofiler (en typ av vita blodkroppar), lågt antal blodplättar; hudcancer (exklusive melanom); lokal svullnad av huden (angioödem); nässelfeber (röda fläckar eller blek hud som ofta kliar); ögoninflammation; psoriasis (nydebuterad eller försämrad); inflammation i blodkärlen som kan drabba flera organ; förhöjda levervärden i blodprov (hos patienter som även får metotrexat, är frekvensen av förhöjda levervärden "vanliga"); kramp och smärta i magen, diarré, viktnedgång eller blod i avföringen (tecken på tarmsjukdom).

- **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)  
Allvarliga allergiska reaktioner (inklusive svår lokal svullnad av huden och pipande andning); lymfom (en typ av blodcancer); leukemi (cancer som påverkar blodet och benmärgen); melanom (en typ av hudcancer); en kombination av lågt antal blodplättar, röda och vita blodkroppar; påverkan på nervsystemet (med svår muskelsvaghet samt tecken och symtom liknande de vid multipel skleros eller inflammation i ögats nerver eller ryggmärg); tuberkulos; nydebuterad hjärtsvikt; krampanfall; lupus eller lupusliknande symtom (symtomen inkluderar ihållande hudutslag, feber, ledvärk och trötthet); hudutslag som kan leda till allvarlig blåsbildning och flagning av huden; inflammation i levern orsakad av kroppens eget immunförsvar (autoimmun hepatit; hos patienter som även får metotrexat är frekvensen ”mindre vanliga”); immunsjukdom som kan påverka lungorna, huden och lymfkörtlarna (sarkoidos); inflammation eller fibros i lungorna (hos personer som även får metotrexat är frekvensen för inflammation och fibros i lungorna ”mindre vanliga”); lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vit-gråa linjer på slemhinnor); opportunistiska infektioner (som inkluderar tuberkulos och andra infektioner som uppkommer på grund av ett försvagat immunsystem); erythema multiforme (inflammatoriska hudutslag); kutan vaskulit (inflammation i blodkärlen i huden); skada på nerver, inklusive Guillain-Barrés syndrom (ett allvarligt tillstånd som kan påverka andning och skada kroppsorgan).
- **Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)  
Oförmåga hos benmärgen att producera blodkroppar; toxisk epidermal nekrolys (en livshotande hudsjukdom).
- **Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)  
Merkelcellcancer (en typ av hudcancer); Kaposi sarkom (en sällsynt cancer förknippad med infektion av humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden); överaktivering av vita blodkroppar associerade med inflammation (makrofagaktiveringssyndrom); reaktivering av hepatit B (en leverinfektion); försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (muskelinflammation och svaghet åtföljt av hudutslag); listeria (en bakteriell infektion); skada på de små filtren i njurarna vilket leder till försämrad njurfunktion (glomerulonefrit, även kallat njurinflammation).

### **Biverkningar hos barn och ungdomar**

Biverkningarna och deras frekvenser hos barn och ungdomar är desamma som hos vuxna, se beskrivningen ovan.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Benepali ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten på den förfyllda injektionspennan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvara de förfyllda injektionspennorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter att Benepali tagits ut ur kylskåpet, **vänta ungefär 30 minuter för att Benepali-lösningen i injektionspennan ska anta rumstemperatur**. Värm inte upp Benepali på något annat sätt. Därefter rekommenderas omedelbar användning.

Benepali kan förvaras utanför kylskåp vid temperaturer upp till maximalt 30 °C under en enstaka period upp till 31 dagar, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Benepali ska kasseras om det inte används inom 31 dagar efter uttag från kylskåp. Det rekommenderas att du antecknar datumet som Benepali tas ut ur kylskåpet och datumet när Benepali ska kasseras (inte längre än 31 dagar efter uttag från kylskåpet).

Inspektera lösningen i injektionspennan genom att titta genom det genomskinliga inspektionsfönstret. Den ska vara klar till lätt opalskimrande, färglös eller blekt gul och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein. Detta utseende är normalt för Benepali. Använd inte detta läkemedel om du noterar att lösningen är missfärgad, grumlig eller om andra partiklar än de som beskrivs ovan förekommer. Om du är oroad över lösningens utseende ska du kontakta apotekspersonal för hjälp.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är etanercept. Varje förfylld injektionspenna innehåller 50 mg etanercept.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 "Benepali innehåller natrium").

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Benepali levereras i en förfylld injektionspenna. Injektionspennan innehåller en klar till lätt opalskimrande, färglös eller blekt gul injektionsvätska, lösning (injektion).

Benepali finns i förpackningar innehållande 4 förfyllda injektionspennor och i multipack innehållande 3 kartonger som vardera innehåller 4 förfyllda injektionspennor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

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

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

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

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Bruksanvisning

Läs bruksanvisningen innan du börjar använda Benepali och varje gång ditt recept förnyas. Det kan finnas ny information.

- Försök **inte** ge dig injektionen själv om inte läkaren eller sjuksköterskan har visat hur du ska ge injektionen.

En förfylld injektionspenna för engångsbruk innehåller en dos à 50 mg Benepali.

Välj en väl upplyst, ren yta och ta fram allt material du behöver:

- **En ny Benepali förfylld injektionspenna**



- Skaka **inte** den förfyllda injektionspennan.

Medföljer inte förpackningen:

- **1 sprittork, kompress och plåster**



- **Behållare för skärande och stickande avfall**



### A. Innan du börjar

#### 1. Inspektera den förfyllda injektionspennan:

**Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda injektionspennans etikett.**

- Använd **inte** den förfyllda injektionspennan efter utgångsdatum.
- Använd **inte** den förfyllda injektionspennan om du har tappat den på en hård yta. Delar i den förfyllda injektionspennan kan vara trasiga.
- Använd **inte** den förfyllda injektionspennan om nålskyddet saknas eller om det inte sitter fast ordentligt.

#### 2. Inspektera lösningen:

**Titta på läkemedlet via fönstret på injektionspennan**

Läkemedlet vara klart till lätt opalskimrande, färglöst eller blekt gul och kan innehålla små vita eller nästan genomskinliga partiklar av protein.

- Använd **inte** lösningen om den är missfärgad, grumlig eller om den innehåller andra partiklar än de som beskrivs ovan.

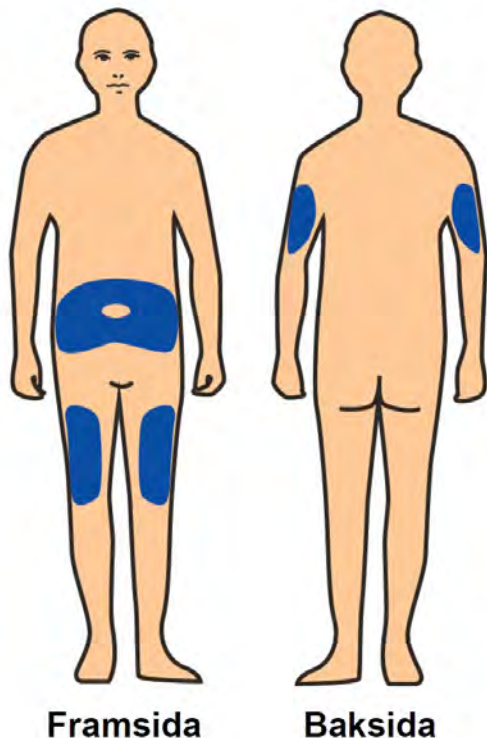
### 3. Låt läkemedlet anta rumstemperatur:

Ta ut den förfyllda injektionspennan ur kylskåpet och låt den anta rumstemperatur i 30 minuter före injicering.

Detta är viktigt för att det ska bli lättare och mer behagligt att injicera läkemedlet.

- Ta **inte** av nålskyddet förrän du är redo att injicera.
- Använd **inte** värmekällor, som mikrovågsugn eller varmt vatten, för att värma upp Benepali.

### 4. Välj ett ställe att injicera på:



Benepali förfylld injektionspenna är avsedd för subkutan injektion. Den ska injiceras i låret, buken eller baksidan av överarmen (se bild till vänster).

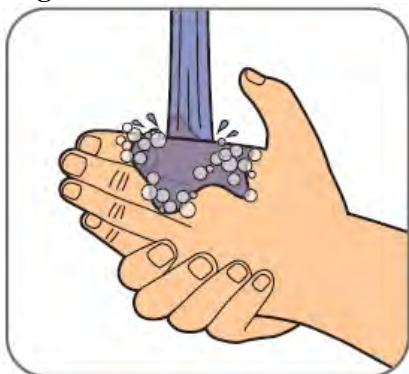
Byt ställe för varje injektion.

Vid injektion i buken ska du välja ett ställe som är minst 5 cm från naveln.

- Injicera **inte** i områden som är röda, hårda, blå eller ömma.
- Injicera **inte** i ärrvävnad eller hudbristningar.
- Om du har psoriasis, injicera **inte** i upphöjda, tjocka, röda eller fjällande hudområden eller skadade områden.

## B. Beskrivning av injektionen

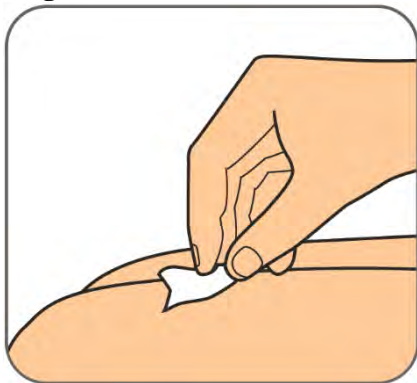
### Steg 1:



Tvätta händerna med tvål och vatten.



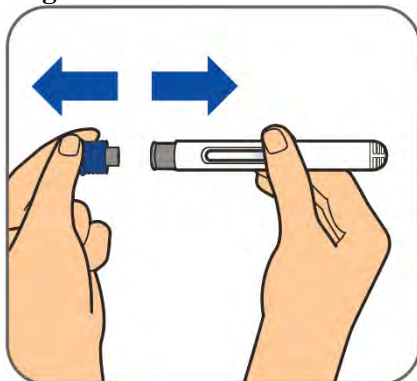
### Steg 2:



**Torka av huden vid injektionsstället med en sprittork.**  
Se "Välj ett ställe att injicera på" för information om hur du väljer injektionsställe.

- Vidrör **inte** området igen förrän du ska ge injektionen.

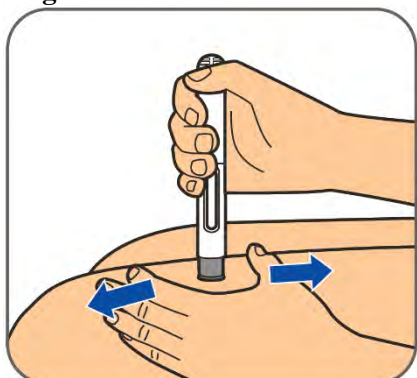
### Steg 3:



**Dra nålskyddet rakt ut och kassera det i behållaren för skärande och stickande avfall.**

- Vrid och böj **inte** nålskyddet när du tar bort det eftersom det kan skada nålen. Sätt inte tillbaka skyddet på nålen.
- **Sätt aldrig tillbaka skyddet på nålen.**

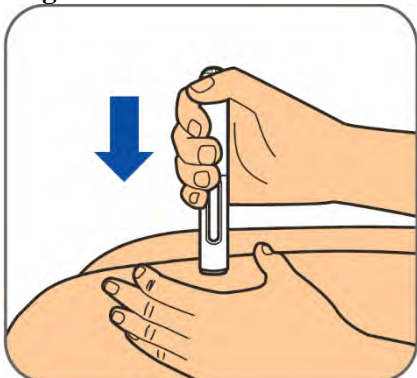
### Steg 4:



**Sträck försiktigt i huden vid det rengjorda injektionsstället. Placera den förfyllda injektionspennan i cirka 90 graders vinkel mot huden.**

- Nyp **inte** i huden.
- Sträckning av huden skapar en fast yta.

### Steg 5:



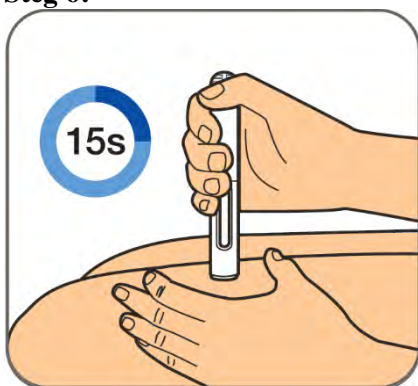
**Tryck med ett fast grepp in den förfyllda injektionspennan i huden vid injektionsstället för att starta injektionen.**

Ett klickljud hörs när injektionen börjar.

**Fortsätt att hålla den förfyllda injektionspennan tryckt mot injektionsstället.**

Ett andra klickljud hörs.

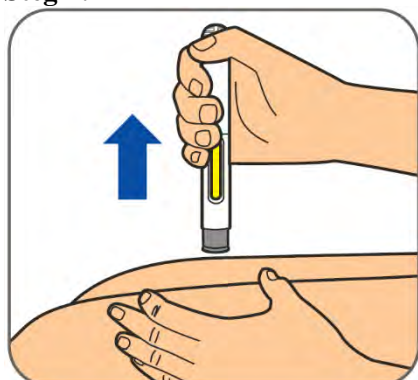
### Steg 6:



Efter det andra klickljudet räknar du långsamt till 15 för att säkerställa att injektionen är avslutad.

- Släpp **inte** trycket mot injektionsstället innan injektionen är avslutad.
- Ta **inte** bort den förfyllda injektionspennan under injektionen.

### Steg 7:



Ta bort den tomma injektionspennan från huden.

Nålskyddet kommer att täcka nålen helt.

Titta efter den gula kolvstången i fönstret för att bekräfta att hela dosen har administrerats.

### Kassering:



Kassera hela den tomma injektionspennan i en godkänd behållare för skärande och stickande avfall.

Kontrollera med hälso- och sjukvårdspersonalen hur man kasserar en full behållare för skärande och stickande avfall på rätt sätt. Behållare för skärande och stickande avfall kan erhållas på apotek.

- Kasta **inte** behållaren för skärande och stickande avfall i hushållsavfallet.
- Får **inte** återvinnas.
- **Förvara alltid behållaren utom syn- och räckhåll för barn.**

### C. Vård av injektionsstället

Vid blödning på injektionsstället, tryck en kompress över injektionsstället.

- Gnugga **inte** på injektionsstället.

Täck vid behov injektionsstället med ett plåster.

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för etanercept är PRAC:s slutsatser följande:

Baserat på tillgängliga data om risken för förekomst av glomerulonefrit från litteraturen och spontana rapporter från övervakning efter marknadsintroduktionen, inklusive vissa fall med ett nära tidsmässigt samband och en positiv dechallenge, anser PRAC att ett orsakssamband mellan etanercept och glomerulonefrit inte kan uteslutas. PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller etanercept ska uppdateras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl för rekommendationen.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för etanercept anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller etanercept är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.