

## Benepali

M R F

### Biogen Sweden

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 25 mg  
(klar till lätt opalskimrande, färglös eller blekt gul)

Immunosuppressiva medel, TNF  $\alpha$  hämmare

### Aktiv substans:

Etanercept

### ATC-kod:

L04AB01

Läkemedel från Biogen Sweden omfattas av  
Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 12/2023.*

## 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.

### ***Ikke-radiografisk axial spondylartrit***

Behandling av vuxna med svår ikke-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 Farmakodynamik).

### **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.

## **Kontraindikationer**

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

Sepsis eller risk för sepsis.

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

## Dosering

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, plaquepsoriasis samt plaquepsoriasis 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 Farmakodynamik).

### *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.

### *Plaquepsoriasis*

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 Farmakodynamik). 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 administreringssätt är samma som för vuxna 18-64 år.

### *Pediatrisk 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 Farmakodynamik).

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 Hållbarhet, förvaring och hantering).

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.

## **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 Legionella har rapporterats vid behandling med etanercept (se avsnitt Biverkningar). 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. Administrering 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 noga 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 Interaktioner och Biverkningar).

## **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 Interaktioner).

## **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 immunoglobulin 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 Biverkningar).

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  $\leq 18$  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 Biverkningar).

### **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 iakttas 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 Biverkningar). 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 Farmakokinetik), 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 25 mg, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **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 Varningar och försiktighet och Biverkningar). 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 Varningar och försiktighet).

### **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 Varningar och försiktighet för råd angående vaccinationer).

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

## **Graviditet**

### **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 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.

## **Trafik**

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

## **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<br>$\geq 1/10$                                                | Vanliga<br>$\geq 1/100$ ,<br>$< 1/10$ | Mindre vanliga<br>$\geq 1/1\ 000$ ,<br>$< 1/100$                                                                        | Sällsynta<br>$\geq 1/10\ 000$ ,<br>$< 1/1\ 000$                                                                                                                                | Mycket sällsynta<br>$< 1/10\ 000$ | 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,                   |                                                                              |                                       | Hudcancer som                                                                                                           | Malignt melanom                                                                                                                                                                |                                   | Merkelcellcancer                                               |

| Organklass                                                    | Mycket vanliga<br>$\geq 1/10$ | Vanliga<br>$\geq 1/100$ ,<br>$< 1/10$      | Mindre vanliga<br>$\geq 1/1\ 000$ ,<br>$< 1/100$         | Sällsynta<br>$\geq 1/10\ 000$ ,<br>$< 1/1\ 000$          | Mycket sällsynta<br>$< 1/10\ 000$ | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) |                               |                                            | inte är melanom* (se avsnitt Varningar och försiktighet) | (se avsnitt Varningar och försiktighet), lymfom, leukemi |                                   | (se avsnitt Varningar och försiktighet), Kaposis sarkom        |
| Blodet och lymfsystemet                                       |                               |                                            | Trombocytopeni, anemi, leukopeni, neutropeni             | Pancytopeni*                                             | Aplastisk anemi*                  | Hematofag histiocytos (makrofagaktiverings syndrom)*           |
| Immunsystemet                                                 |                               | Allergiska reaktioner (Se Hud och subkutan | Vaskulit (inklusive vaskulit positiv för antineutr       | Allvarliga allergiska/anafylaktiska reaktioner           |                                   | Försämring av symtomen vid dermatomyositis                     |

| Organklass                         | Mycket vanliga<br>$\geq 1/10$ | Vanliga<br>$\geq 1/100$ ,<br>$< 1/10$ | Mindre vanliga<br>$\geq 1/1\ 000$ ,<br>$< 1/100$ | Sällsynta<br>$\geq 1/10\ 000$ ,<br>$< 1/1\ 000$                                                                                      | Mycket sällsynta<br>$< 1/10\ 000$ | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                    |                               | vävnad), bildning av autoantikroppar* | ofila cytoplasmatiska antikroppar)               | (inklusive angioödem, bronkospasm), sarkoidos                                                                                        |                                   |                                                                |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk                     |                                       |                                                  | Demyeliniserande CNS-fall som kan tyda på multipel skleros eller lokala demyeliniserande tillstånd så som optikusneurit och transver |                                   |                                                                |

| Organklass | Mycket vanliga<br>$\geq 1/10$ | Vanliga<br>$\geq 1/100$ ,<br>$< 1/10$ | Mindre vanliga<br>$\geq 1/1\ 000$ ,<br>$< 1/100$ | Sällsynta<br>$\geq 1/10\ 000$<br>, $< 1/1\ 000$                                                                                                                                        | Mycket sällsynta<br>$< 1/10\ 000$ | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|            |                               |                                       |                                                  | sell myelit (se avsnitt Varningar och försiktighet), perifer demyelinisering inklusive Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande |                                   |                                                                |

| Organklass | Mycket vanliga<br>$\geq 1/10$ | Vanliga<br>$\geq 1/100$ ,<br>$< 1/10$ | Mindre vanliga<br>$\geq 1/1\ 000$ ,<br>$< 1/100$                     | Sällsynta<br>$\geq 1/10\ 000$ ,<br>$< 1/1\ 000$                                                   | Mycket sällsynta<br>$< 1/10\ 000$ | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|------------|-------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|            |                               |                                       |                                                                      | polyneurapati och multifokal motor neuropati (se avsnitt Varningar och försiktighet), krampanfall |                                   |                                                                |
| Ögon       |                               |                                       | Uveit, sklerit                                                       |                                                                                                   |                                   |                                                                |
| Hjärtat    |                               |                                       | Förvärrad kronisk hjärtsvikt (se avsnitt Varningar och försiktighet) | Nydebuterad hjärtsvikt (se avsnitt Varningar och försiktighet)                                    |                                   |                                                                |

| Organklass                                 | Mycket vanliga<br>$\geq 1/10$ | Vanliga<br>$\geq 1/100$ ,<br>$< 1/10$ | Mindre vanliga<br>$\geq 1/1\ 000$ ,<br>$< 1/100$ | Sällsynta<br>$\geq 1/10\ 000$ ,<br>$< 1/1\ 000$                 | Mycket sällsynta<br>$< 1/10\ 000$ | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|--------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                            |                               |                                       | r och försiktighet)                              |                                                                 |                                   |                                                                |
| Andningsvägar, bröstkorget och mediastinum |                               |                                       |                                                  | Interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros)* |                                   |                                                                |
| Magtarmkanalen                             |                               |                                       | Inflammatorisk tarmsjukdom                       |                                                                 |                                   |                                                                |
| Lever och gallvägar                        |                               |                                       | Förhöjda lever-enzymvärden*                      | Autoimmun hepatit*                                              |                                   |                                                                |
|                                            |                               |                                       | Angioödem, psoriasis                             | Stevens-Johnsons                                                | Toxisk epiderm                    |                                                                |

| Organklass              | Mycket vanliga<br>$\geq 1/10$ | Vanliga<br>$\geq 1/100$ ,<br>$< 1/10$ | Mindre vanliga<br>$\geq 1/1\ 000$ ,<br>$< 1/100$                                                                                                                 | Sällsynta<br>$\geq 1/10\ 000$ ,<br>$< 1/1\ 000$                                                                     | Mycket sällsynta<br>$< 1/10\ 000$ | Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Hud och subkutan vävnad |                               | Pruritus, hudutslag                   | dermatitis (inklusive nydebuterad eller försämrad och pustulös, huvudsakligen lokaliserad i handflator och på fötterna), urtikaria, psoriasisliknande hudutslag, | syndrom, akut kutan vasculit (inkluderande överkänslighetsvasculit), erythematosum multiforme, Lichenoid reaktioner | akut nekrolys                     |                                                                |
| Muskuloskeletalsystemet |                               |                                       |                                                                                                                                                                  | Kutan lupus erythematosus                                                                                           |                                   |                                                                |

| Organklass                                                  | Mycket vanliga<br>$\geq 1/10$                                                   | Vanliga<br>$\geq 1/100$ ,<br>$< 1/10$ | Mindre vanliga<br>$\geq 1/1\ 000$ ,<br>$< 1/100$ | Sällsynta<br>$\geq 1/10\ 000$<br>, $< 1/1\ 000$                   | Mycket sällsynta<br>$< 1/10\ 000$ | Ingen känd frekvens<br>(kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| och bindväv                                                 |                                                                                 |                                       |                                                  | atosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupus-liknande syndrom |                                   |                                                                   |
| Njurar och urinvägar                                        |                                                                                 |                                       |                                                  |                                                                   |                                   | Glomerulonefrit                                                   |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Reaktioner på injektionssstället (inklusive blödning, blåmärken, erytem, klåda, | Pyrexia                               |                                                  |                                                                   |                                   |                                                                   |

| Organkla<br>ss                                 | Mycket<br>vanliga<br>$\geq 1/10$ | Vanliga<br>$\geq 1/100$ ,<br>$< 1/10$ | Mindre<br>vanliga<br>$\geq 1/1\ 000$ ,<br>$< 1/100$ | Sällsynta<br>$\geq 1/10\ 000$<br>, $< 1/1\ 000$ | Mycket<br>sällsynta<br>$< 1/10\ 000$ | Ingen<br>känd<br>frekvens<br>(kan inte<br>beräknas<br>från<br>tillgängli<br>ga data) |
|------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | smärta,<br>svullnad)<br>*        |                                       |                                                     |                                                 |                                      |                                                                                      |
| *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 Varningar och försiktighet).

### *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 injektionsställena. 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 Varningar och försiktighet). 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 Varningar och försiktighet).

### *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 Varningar och försiktighet).

### *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 neutropenin utvecklade en patient cellulit som läktes efter sjukhusvistelse (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

### *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").

## **Pediatrik population**

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

Med avseende på frekvens och typ var biverkningarna hos pediatrika 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 Varningar och försiktighet), 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 pediatrika 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).  
Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## 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 subkutan två gånger dagligen i 3 veckor, utan att uppleva biverkningar. Det finns ingen känd antidot mot etanercept.

## Farmakodynamik

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 psoriatiska plack 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 psoriatiska 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.

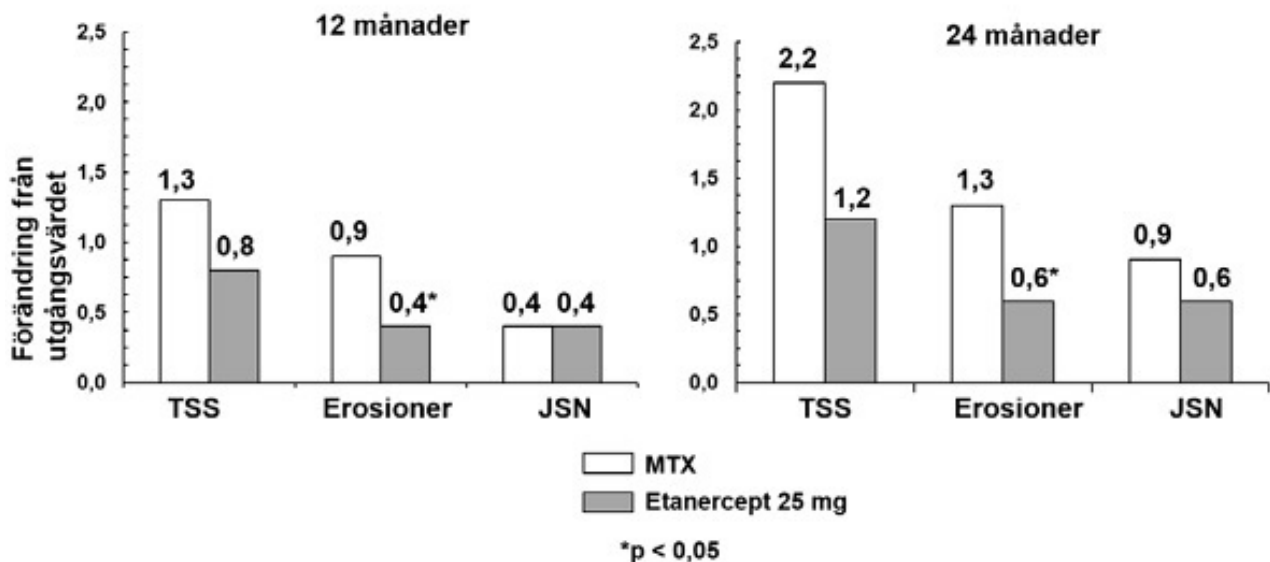
Inom en månad efter avslutad behandling med etanercept återkom i allmänhet symtom på artrit. Baserat på resultat från en öppen studie, gav återupptagen behandling med etanercept (efter behandlingsuppehåll i upp till 24 månader) samma svar som hos patienter som behandlats med etanercept utan uppehåll. 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 rörelseoförmåga, 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, medians 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<br>(n = 228) | Etanercept<br>(n = 223) | Etanercept +<br>metotrexat<br>(n = 231) |
|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
| <b>ACR-svar<sup>a</sup></b> | ACR 20                                | 58,8 %                  | 65,5 %                  | 74,5 %, $\Phi$                          |
|                             | ACR 50                                | 36,4 %                  | 43,0 %                  | 63,2 %, $\Phi$                          |
|                             | ACR 70                                | 16,7 %                  | 22,0 %                  | 39,8 %, $\Phi$                          |
| <b>DAS</b>                  | (Värde <sup>b</sup> )<br>Utgångsvärde | 5,5                     | 5,7                     | 5,5                                     |
|                             | (Värde <sup>b</sup> )<br>vecka 52     | 3,0                     | 3,0                     | 2,3, $\Phi$                             |
|                             | Remission <sup>c</sup>                | 14 %                    | 18 %                    | 37 %, $\Phi$                            |
| <b>HAQ</b>                  | Utgångsvärde                          | 1,7                     | 1,7                     | 1,8                                     |
|                             | Vecka 52                              | 1,1                     | 1,0                     | 0,8, $\Phi$                             |

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

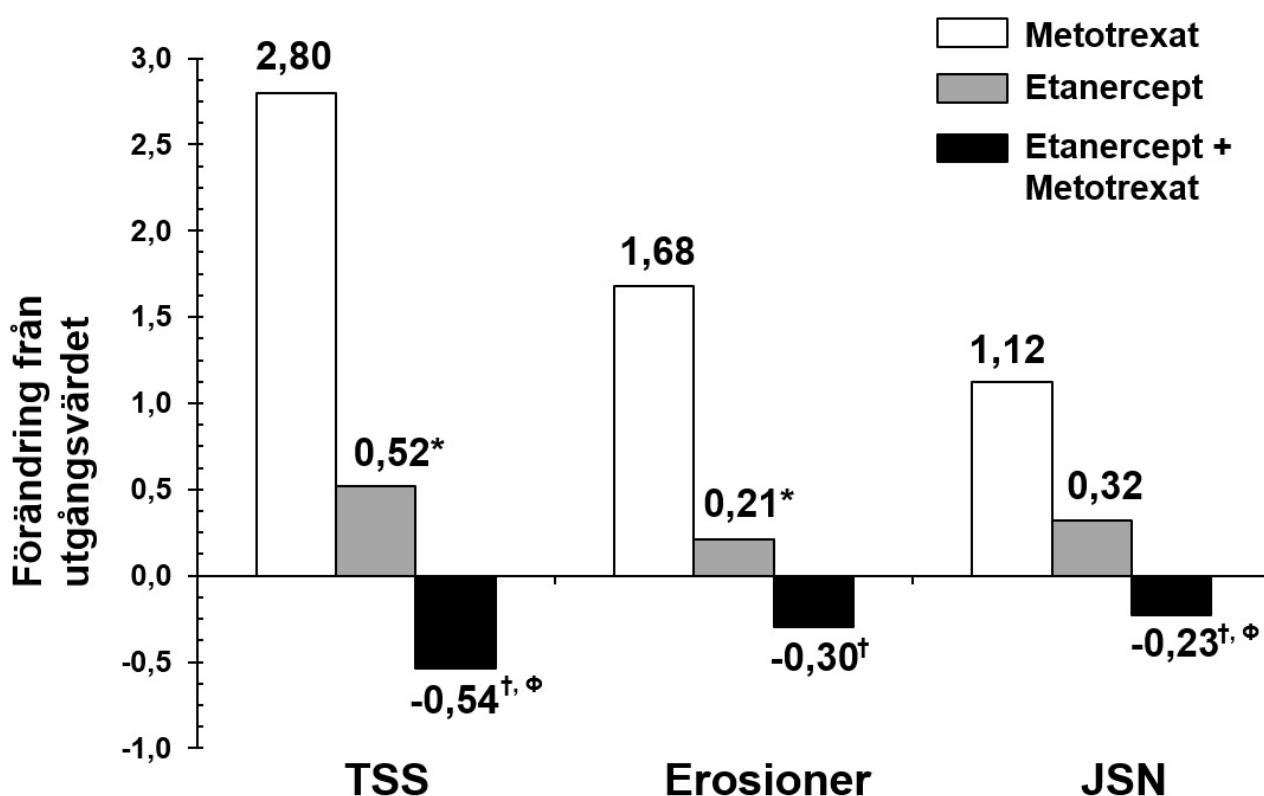
<sup>b</sup> Resultaten för DAS är medelvärden.

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

Parvis jämförelse p-värden: =  $p < 0.05$  vid jämförelse av etanercept + metotrexat mot metotrexat och  $\Phi = p < 0,05$  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) arthritis 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 dositreringsstudier 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<br>n = 104     | Etanercept <sup>a</sup><br>n = 101 |
| ACR 20              | Månad 3 | 15                     | 59 <sup>b</sup>                    |
|                     | Månad 6 | 13                     | 50 <sup>b</sup>                    |

|               |         |    |                 |
|---------------|---------|----|-----------------|
| <b>ACR 50</b> | Månad 3 | 4  | 38 <sup>b</sup> |
|               | Månad 6 | 4  | 37 <sup>b</sup> |
| <b>ACR 70</b> | Månad 3 | 0  | 11 <sup>b</sup> |
|               | Månad 6 | 1  | 9 <sup>c</sup>  |
| <b>PsARC</b>  | 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. Födröjningen av perifer leddestruktion observerades hos patienter med symmetrisk polyartikulär ledpåverkan.

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

| Tid           | Placebo<br>(n = 104) | Etanercept<br>(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 randomiserande 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 doser i 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 svarskriterierna 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

|                         | Procent patienter  |                       |
|-------------------------|--------------------|-----------------------|
| Ankyloserande spondylit | Placebo<br>n = 139 | Etanercept<br>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<br>n = 106 till 109* | Etanercept<br>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 upprepade behandling med etanercept hos patienter med aktiv nr-AxSpa som fick ett adekvat behandlingssvar (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 sänkningsreaktion 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 Indikationer. 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 placebogrupperna 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/vecka |          | 50 mg en gång/vecka | 50 mg en gång/vecka |     |
|          |          | n =                  | n =       | n =                  | n =       |          | n =                  | n =                  |          | n =                 | n =                 | n = |
|          |          | 166                  | 162       | 162                  | 164       |          | 164                  | 193                  |          | 196                 | 196                 | 46  |
|          | v 12     | v 12                 | v 24<br>a | v 12                 | v 24<br>a | v 12     | v 12                 | v 12                 | v 12     | v 12                | v 24<br>a           |     |
|          | 14       | 58*                  | 70        | 74*                  | 77        | 9        | 64*                  | 77*                  | 9        | 69*                 | 83                  |     |

|                                                            |   |                 |    |                 |    |   |                 |                 |   |                 |    |
|------------------------------------------------------------|---|-----------------|----|-----------------|----|---|-----------------|-----------------|---|-----------------|----|
| PASI<br>50                                                 |   |                 |    |                 |    |   |                 |                 |   |                 |    |
| PASI<br>75                                                 | 4 | 34 <sup>*</sup> | 44 | 49 <sup>*</sup> | 59 | 3 | 34 <sup>*</sup> | 49 <sup>*</sup> | 2 | 38 <sup>*</sup> | 71 |
| DSG<br>A <sup>b</sup> ,<br>klar<br>eller<br>nästan<br>klar | 5 | 34 <sup>*</sup> | 39 | 49 <sup>*</sup> | 55 | 4 | 39 <sup>*</sup> | 57 <sup>*</sup> | 4 | 39 <sup>*</sup> | 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 placebogrupper 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 medicineringsen. 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 sjukdomskaraktäristika 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, resistenta eller intoleranta 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/förälderns 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 upprepade behandling och mediantiden till upprepade 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.

### *Pediatriska 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<br/>0,8 mg/kg en gång<br/>per vecka<br/>(N = 106)</b> | <b>Placebo<br/>(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<br>"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.

## **Farmakokinetik**

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 tillförsel 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 medelvärde 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  $\mu\text{g}$  x timme/ml för 50 mg etanercept givet en gång per vecka (n = 154) och 474  $\mu\text{g}$  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

### *Pediatriska 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.

## **Prekliniska uppgifter**

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.

## **Innehåll**

### **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).

### **Förteckning över hjälpämnen**

Sackaros

Natriumklorid

Natriumdivätefosfatmonohydrat

Dinatriumvätefosfatheptahydrat

Vatten för injektionsvätskor

### **Blandbarhet**

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

### **Miljöpåverkan**

*Etanercept*

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

## **Detaljerad miljöinformation**

### **Environmental Risk Classification**

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

3 år

### **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.

### **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.

### **Egenskaper hos läkemedelsformen**

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.

### **Förpackningsinformation**

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 25 mg (klar till lätt opalskimrande, färglös eller blekt gul)*  
4 x 1 styck förfylld spruta, 2162:31, F