

Erelzi

Sandoz AS

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 50 mg



Aktiv substans:

Etanercept

ATC-kod:

L04AB01

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Erelzi injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 50 mg; injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 25 mg och 50 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 03/2018.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Reumatoid artrit

Erelzi i kombination med metotrexat 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.

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

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

Etanercept, 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 (reumatoid faktorpositiv 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.

Etanercept har inte studerats hos barn yngre än 2 år.

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 (AS)

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

Icke-radiografisk axial spondylartrit

Behandling av vuxna med svår icke-radiografisk axial spondylartrit med objektiva tecken på inflammation genom förhöjt C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetröntgen (MR) och 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 något av hjälpämnena som anges i avsnitt Innehåll.

Sepsis eller risk för sepsis.

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

Dosering

Behandling med Erelzi 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 Erelzi ska tilldelas ett särskilt patientkort.

Erelzi tillhandahålls i styrkorna 25 mg och 50 mg.

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen är 25 mg etanercept administrerat två gånger per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras en gång per vecka med samma säkerhet och effekt (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 administrerat en gång per vecka.

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

Plaquepsoriasis

Den rekommenderade dosen är 25 mg etanercept administrerat två gånger i veckan eller 50 mg administrerat en gång per vecka. Alternativt kan 50 mg administreras två gånger i veckan i upp till 12 veckor följt av, om nödvändigt, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka. Behandling med etanercept 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 etanercept är indicerad, ska samma riktlinjer gällande behandlingstid följas. Dosen ska vara 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg en gång per vecka.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Äldre

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

Pediatrik population

Erelzi finns endast tillgängligt som 25 mg förfylld spruta och 50 mg förfylld spruta och förfylld injektionspenna. Det är därmed inte möjligt att administrera Erelzi till pediatrika patienter som behöver

mindre än en hel dos om 25 mg eller 50 mg. Pediatriska patienter som behöver mer än en hel dos om 25 mg eller 50 mg ska inte behandlas med Erelzi. Om en alternativ dos behövs ska andra läkemedel innehållande etanercept som erbjuder detta val användas.

Dosen för etanercept är baserad på kroppsvikt hos pediatriska patienter. Patienter som väger mindre än 62,5 kg bör doseras noggrant i mg/kg med pulver och vätska till injektionsvätska, lösning eller pulver till injektionsvätska, lösning (se nedan för dosering för särskilda indikationer). Patienter som väger 62,5 kg eller mer kan doseras med en fast dos i förfylld spruta eller förfylld injektionspenna.

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 i styrkan 10 mg kan vara mer lämplig för administrering till barn med juvenil idiopatisk artrit (JIA) som väger under 25 kg.

Inga kliniska studier har genomförts hos barn i åldern 2-3 år. Begränsad säkerhetsinformation från ett patientregister tyder dock på att säkerhetsprofilen hos barn i åldern 2-3 år 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 för barn under 2 år för indikationen juvenil idiopatisk artrit.

Plaquesoriasis hos pediatriska patienter (från 6 års ålder)

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

Om återupptagen behandling med etanercept är indicerad, ska ovanstående riktlinjer för gällande 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 för barn under 6 år för indikationen plaquesoriasis.

Administreringsätt

Erelzi är avsett för subkutan användning (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Utförliga instruktioner för administrering av Erelzi återfinns i bipacksedeln avsnitt 7. "Instruktioner för användning av Erelzi förfylld spruta" eller "Instruktioner för användning av Erelzi SensoReady injektionspenna".

Varningar och försiktighet

Med syfte att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel, ska läkemedlets namn samt batchnummer av administrerat läkemedel tydligt anges i patients journal.

Infektioner

Patienten ska bedömas med avseende på infektion innan, under och efter avslutad behandling med Erelzi. 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 (däribland protozoer). Aдекват behandling har i vissa fall försenats då särskilt svamp- 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 Erelzi bör övervakas noggrant. Erelzi säkerhet och effekt hos patienter med kronisk infektion har inte utvärderats. Administreringen av etanercept ska avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion. Man bör vara återhållsam med behandling med Erelzi 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 Erelzi 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 immunosuppressiv 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 Erelzi påbörjas. Om en inaktiv (latent) tuberkulos diagnostiseras ska behandling av den inaktiva tuberkulosen påbörjas enligt gällande lokala riktlinjer innan insättning av Erelzi sker. I denna situation ska risk/nytta effekten av Erelzi-behandlingen nog övervägas.

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

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 Erelzi påbörjas. För patienter som testar positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation av en specialistläkare inom behandling av hepatit B. Försiktighet ska iaktas vid administrering av Erelzi 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 Erelzi avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig understödande behandling sättas in.

Försämring av hepatit C

Det har förekommit rapporter om en försämring av hepatit C hos patienter som behandlas med etanercept. Erelzi 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 Erelzi 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 Erelzi avbrytas omedelbart och lämplig behandling inledas.

Immunosuppression

Det finns en möjlighet att TNF-antagonister, inklusive Erelzi, 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 varicella infektion och symtom på aseptisk meningit, som blev uppkärlat utan följsjukdomar. Patienter som exponeras kraftigt för varicella virus bör tillfälligt avbryta behandlingen med Erelzi och profylaktisk behandling med Varicella Zoster immunoglobulin bör övervägas.

Säkerheten och effekten av etanercept hos patienter som är immunosuppressiva har inte utvärderats.

Maligniteter och lymfoproliferativa sjukdomar

Solida tumörer och hematopoetiska maligniteter (exklusive hudcancer)

Rapporter om olika sorters maligniteter (inklusive bröst-och lungcancer 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 immunosuppression. Risk för utveckling av maligniteter hos barn och tonåringar som behandlas med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Hudcancer

Melanom och icke-melanom hudcancer 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 Erelzi. 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 psoriasisartritpatienterna 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 gånger förhöjda titrar jämfört med patienter som inte erhöll etanercept. Den kliniska betydelsen av detta är okänt.

Bildning av autoantikroppar

Behandling med Erelzi 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 Erelzi och som tidigare haft blod dyskrasier. Alla patienter, och deras föräldrar eller vårdgivare, bör informeras om att omedelbart söka medicinsk hjälp ifall patienten utvecklar tecken och symtom som tyder på blod dyskrasi eller infektioner (t.ex. ihållande feber, halsont, blåmärken, blödningar och/eller blekhet). Dessa patienter bör undersökas omedelbart, inklusive fullständigt blodstatus; om blod dyskrasi bekräftas, bör behandlingen med Erelzi omedelbart 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 polineuropatier (inklusive Guillain-Barré 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 Erelzi 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 kontrollerade kliniska prövningar 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 Erelzi 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 inläggande 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 Erelzi ej användas som behandling vid alkoholinducerad hepatit. Läkare bör vidtaga försiktighet vid behandling med Erelzi till patienter med samtidig måttlig till svår alkoholinducerad hepatit.

Wegeners granulomatos

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

Hypoglykemi hos patienter som behandlas mot diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter insättning av etanercept hos patienter som får läkemedel mot diabetes, vilket föranleder att hos vissa patienter kan en dosminskning av diabetesläkemedel krävas.

Speciella 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 iakttaga 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 Erelzi påbörjas (se avsnitt Vaccinationer, ovan).

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) och uveit hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Det har förekommit rapporter om IBD och uveit hos JIA patienter som behandlas med etanercept (se avsnitt Biverkningar).

Erelzi innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 25 mg eller 50 mg, det vill säga 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 dubbel-blind 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, erhöll patienterna i kombinationsgruppen en statistiskt signifikant minskning i antalet vita blodkroppar jämfört med gruppen som behandlades med bara etanercept eller sulfasalazin. Den kliniska betydelsen av detta är okänt. 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

Kategori B:2.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör rådas att använda lämpligt preventivmedel för att undvika att bli gravida under behandlingen med Erelzi 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. En högre frekvens av allvarliga missbildningar observerades i en observationsstudie som jämför graviditeter som exponerats för etanercept under första trimestern, med graviditeter som inte exponerats för etanercept eller andra TNF-antagonister (justerat oddskvot 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). De former av allvarliga missbildningar överensstämde med de vanligast rapporterade i den allmänna populationen och inget speciellt mönster av missbildningar identifierades. Man såg ingen förändring i graden av spontanabort, dödfödslar, eller mindre missbildningar. Erelzi rekommenderas inte under graviditeten.

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 Erelzi rekommenderas generellt inte.

Amning

Grupp IVb.

Utsöndring av etanercept i bröstmjolk har rapporterats efter subkutan administrering. Hos digivande råttor efter subkutan administrering av etanercept, påvisades att etanercept utsöndrades i mjölken och återfanns i serum hos de diande ungarna. Eftersom immunoglobuliner liksom många andra läkemedel kan utsöndras i bröstmjolk måste man överväga om amningen ska avbrytas eller om behandlingen med Erelzi ska avbrytas under amningen, med hänsyn till nyttan av amningen för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

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

Trafik

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

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), 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 av pancytopeni och mycket sällsynta rapporter av aplastisk anemi. Central och perifer demyelinisering har förekommit i både sällsynta och mycket sällsynta fall vid användning av etanercept. Det har förekommit sällsynta rapporter av lupus, lupusliknande syndrom och vaskulit.

Lista över biverkningar i tabell

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

Inom organsystemklasserna, 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).

Organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$ till $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Infektion (inklusive övre luftvägsinfektioner, bronkit, cystit, hudinfektioner)*		Allvarliga infektioner (inklusive pneumoni, cellulit, septisk artrit, sepsis och infektioner orsakade av parasiter)*	Tuberkulos, opportunistiska infektioner (inklusive invasiv svampinfektion, protozo, bakteriell, atypisk mykobakteriell infektion, virala infektioner och Legionella)*		Hepatit B-reakivering, listeria
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Hudcancer som inte är melanom* (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Malignt melanom (se avsnitt Varningar och försiktighet), lymfom, leukemi		Merkelcellcancer (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, neutropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hematofagisk histiocytos (makrofagaktiveringssyndrom)*

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000 till < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet		Allergiska reaktioner (se Hud och subkutan vävnad), bildning av autoantikroppar*	Vaskulit (inklusive vaskulit positiv för antineutrofila cytoplasmiska antikroppar)	Allvarliga allergiska/anafylaktiska reaktioner (inklusive angioödem, bronkospasm), sarkoidos		Försämring av symtomen på dermatomyositt
Centrala och perifera nervsystemet				Demyeliniserande CNS-påverkan som kan tyda på multipel skleros eller lokala demyeliniserande tillstånd så som optikusneurit och transversell myelit (se avsnitt Varningar och försiktighet), perifer demyelinisering inklusive Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati (se avsnitt Varningar och försiktighet), krampanfall		

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000 till < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Ögon			Uveit, sklerit			
Hjärtat			Förvärrande av kronisk hjärtsvikt (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Ny debut av kronisk hjärtsvikt (se avsnitt Varningar och försiktighet)		
Andningsvägar, bröstkorget och mediastinum				Interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit och lungfibros)*		
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymvärden*	Autoimmun hepatit*		
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hudutslag	Angioödem, psoriasis (inklusive nydebuterad eller försämrad och pustulös, huvudsakligen lokaliserad i handflator och på fotsulor), urtikaria och psoriasisliknande hudutslag	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vaskulit (inklusive leukocytoklastisk vaskulit), erythema multiforme	Toxisk epidermal nekrolys	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Kutan lupus erythematosus, subakut kutan lupus erythematosus, lupusliknande syndrom		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationen av läkemedlet	Reaktioner vid injektionsstället (inklusive blödning, blåmärken, erytem, klåda,	Pyrexia				

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000 till < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	smärta, svullnad)*					

*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 en 2-årig jämförande kontrollerad studie. 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 lungcancer 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 behandlades ej. Där såren behandlades fick patienterna oftast lokalbehandling av typen kortisonkräm, eller perorala antihistaminer. Några patienter utvecklade dessutom recidiverande reaktioner på injektionsstället, som utmärktes av en hudreaktion på det senaste injektionsstället tillsammans med samtidiga reaktioner på tidigare injektionsställen. Dessa reaktioner var vanligtvis övergående och återkom inte efter behandling.

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

Allvarliga infektioner

I placebokontrollerade studier observerades ingen ökning av antalet allvarliga infektioner (med dödlig utgång, livshotande infektioner eller där det krävdes sjukhusvistelse eller intravenös antibiotika).

Allvarliga infektioner observerades hos 6,3% av patienterna med reumatoid artrit som behandlats med etanercept i upp till 48 månader. Dessa inkluderade abscess (på olika ställen), bakteriemi, bronkit, bursit, cellulit, kolecystit, diarré, divertikulit, endokardit (misstänkt), gastroenterit, hepatit B, herpes zoster, bensår, muninfektion, osteomyelit, peritonit, lunginflammation, pyelonefrit, sepsis, septisk artrit, sinuit, hudinfektion, hudsår, urinvägsinfektion, vaskulit och sårinfektion. I en 2-årig jämförande kontrollerad studie 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 antalet infektioner.

Inga skillnader i frekvens av infektioner sågs i kontrollerade studier bland patienter med plackpsoriasis som behandlats med etanercept i upp till 24 veckor jämfört med de som fått placebo.

Allvarliga infektioner hos etanercept-behandlade patienter inkluderade cellulit, gastroenterit, pneumoni, kolecystit, osteomyelit, gastrit, appendicit, streptokock-utlöst 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 avsnittet Varningar och försiktighet). Etanercept kan öka dödligheten bland patienter med pågående sepsis.

I samband med etanerceptbehandling har opportunistiska infektioner, inklusive svamp-, parasit- (däribland protozo), 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 aspergillosis (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 radioimmunundersökning (15% hos patienter som fick etanercept jämfört med 4% i placebogruppern), och vid mätning med *Crithidia luciliae* (3% hos patienter som fick etanercept mot ingen i placebogruppern). Andelen patienter behandlade med etanercept som utvecklade antikroppar mot antikardiolipin var på motsvarande sätt högre än i placebogruppern. Effekten av långtidsbehandling med etanercept avseende utveckling av autoimmuna sjukdomar är ej känd. Det har förekommit sällsynta rapporter om patienter, inklusive patienter med reumatoid faktor positiv RA som har utvecklat andra autoantikroppar i relation med ett lupusliknande syndrom eller utslag överensstämmande med subaktiv kutan lupus eller lupus discoides 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 studier av etanercept över alla indikationer var frekvensen (incidensproportion) av interstitiell lungsjukdom 0,06 % (frekvensen "sällsynta") för patienter som fick etanercept utan samtidig administrering av metotrexat. I kontrollerade kliniska studier som medgav samtidig behandling med etanercept och metotrexat var frekvensen (incidensproportion) av 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/mm³). Under neutropeni 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 studier av etanercept över alla indikationer var frekvensen (incidensproportion) av autoimmun hepatit 0,02 % (frekvensen "sällsynta") för patienter som fick etanercept utan samtidig administrering av metotrexat. I kontrollerade kliniska studier som medgav samtidig behandling med etanercept och metotrexat var frekvensen (incidensproportion) av autoimmun hepatit 0,24 % (frekvensen "mindre vanliga").

Pediatrik population

Biverkningar hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Generellt var biverkningarna hos pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit med avseende på frekvens och typ 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 mjukdels- 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 patienter 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), buksmärter (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 (MAS).

Efter marknadsföringen har det förekommit rapporter om inflammatorisk tarmsjukdom och uveit hos JIA-patienter som behandlas med etanercept inklusive ett fåtal fall som indikerar att återfall kan ske vid återinsättning av läkemedlet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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, 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/m² följt av subkutana doser om 16 mg/m² två gånger per vecka. En patient med reumatoid artrit gav sig själv av misstag 62 mg etanercept subkutant två gånger dagligen i 3 veckor, utan att uppleva biverkningar. Det finns ingen känd antidot mot etanercept.

Farmakodynamik

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

Tumour necrosis factor (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 cellväggen, 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 membranbundna och fria. 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 vid cellväggsreceptorerna. Dessutom får substansen en längre halveringstid i serum genom användning av en Fc-region i immunoglobulin 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, en studie 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 procent förbättring av reumatoid artrit, beräknat 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 än 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.

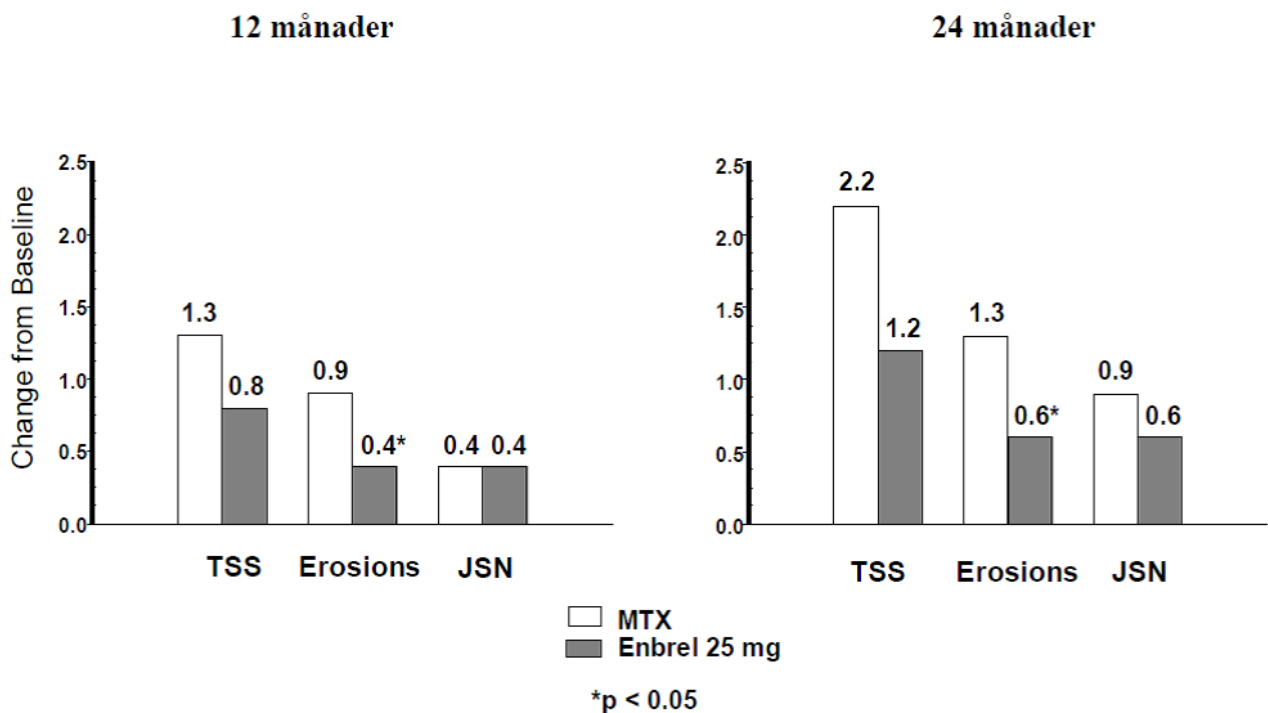
Inom en månad efter avslutad behandling med etanercept återkom i allmänhet symtom på artrit. Baserat på resultat från en öppen studie, gav återupptagen behandling med etanercept (efter behandlingsuppehåll i

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 primär endpoint för 632 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 utgångsvärdet, hade patienterna en måttlig rörelseförmåga, med ett medelvärde på HAQ-skalan på 1,4 till 1,5. Behandling med etanercept 25 mg resulterade i tydliga förbättringar vid 12 månader, med ungefär 44% av patienterna som uppnådde normalt HAQ resultat (mindre än 0,5). Denna fördel kvarstod i år 2 av studien.

I denna studie, bedömdes leddestruktionen röntgenologiskt och uttrycktes som förändring i Total Sharp Score (TSS) och dess komponenter, antal erosioner (the erosion score) och minskning av ledspalt (Joint Space Narrowing score, JSN). Röntgen av händer/vrister och fötter avlästes vid utgångsvärdet och 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 graf.

Röntgenologiskt förlopp under 24 månader: Etanercept jämfört med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på < 3 år



I en annan jämförande kontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie, jämfördes klinisk effekt, säkerhet och röntgenologiskt förlopp hos RA patienter behandlade med etanercept ensamt (25 mg två gånger i veckan), enbart metotrexat (7.5 till 20 mg per vecka, mediansdos 20 mg) eller en kombination av etanercept

och metotrexat. Behandlingarna påbörjades samtidigt och jämfördes hos 682 vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit med en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 års (median 5 år) duration där svaret på minst ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMARD) förutom metotrexat varit otillräckligt.

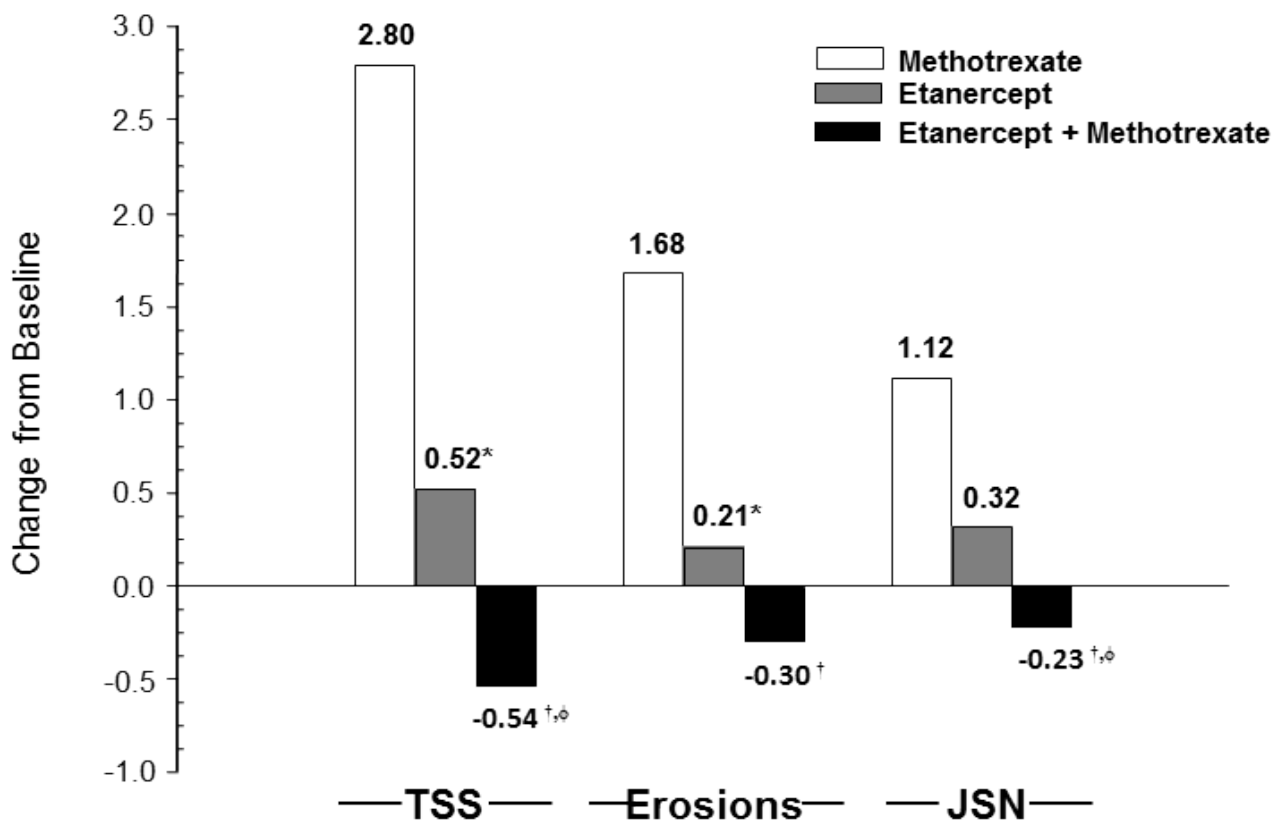
Patienter i gruppen som behandlats med etanercept i kombination med metotrexat hade signifikant högre svar avseende ACR 20, ACR 50 och ACR 70 samt förbättrade DAS- och HAQ-värden vid både 24 och 52 veckor än patienter i grupperna som enbart fått ett läkemedel (resultaten visas i tabellen nedan).

Signifikanta fördelar observerades även efter 24 månader med etanercept i kombination med metotrexat jämfört med etanercept respektive metotrexat givet som monoterapi.

Resultat av klinisk effekt vid 12 månader: jämförelse mellan etanercept och metotrexat och etanercept i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 års duration					
Endpoint		Metotrexat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotrexat (n = 231)	
ACR Respons ^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †, φ	
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †, φ	
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ††, φ	
DAS	Utgångsvärde ^b	5,5	5,7	5,5	
	Värde vecka 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †, φ	
	Remission ^c	14%	18%	37% †, φ	
HAQ	Utgångsvärde	1,7	1,7	1,8	
	Värde vecka 52	1,1	1,0	0,8 †, φ	
a: Patienter som inte fullföljde studien i 12 månader ansågs som icke-responders b: Resultaten för DAS är medelvärden, c: Remission definieras som DAS < 1.6 Parvis jämförelse p-värde: †= p < 0,05 vid jämförelse av etanercept + metotrexat mot metotrexat and φ = p < 0,05 vid jämförelse av etanercept + metotrexat mot etanercept.					

Röntgenologiskt förlopp vid 12 månader var signifikant lägre i etanercept-gruppen än i metotrexat-gruppen, medan kombinationen var signifikant bättre än någon av monoterapierna på att förlångsamma röntgenologiskt förlopp (se figuren nedan).

Radiologiskt förlopp: jämförelse mellan etanercept, metotrexat och etanercept i kombination med metotrexat hos patienter med RA och en sjukdomsperiod på 6 månader till 20 års duration (12 månaders resultat)



Parvis jämförelse p-värde: * = $p < 0,05$ vid jämförelse av etanercept mot metotrexat, = $p < 0,05$ vid jämförelse av etanercept +metotrexat mot metotrexat och $\phi = p < 0,05$ vid jämförelse av etanercept +metotrexat mot 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, inträffade ingen försämring av sjukdomen med frekvensen 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 dubbel-blind 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). En engångsinjektion med etanercept 50 mg/ml var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner med 25 mg/ml.

Vuxna med psoriasisartrit

Effekten av etanercept utvärderades i en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på 205 patienter med psoriasisartrit. Patienterna var mellan 18 och 70 år gamla och hade aktiv psoriasisartrit (≥ 3 svullna leder och ≥ 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) arthrits mutilans; (4) asymmetrisk psoriasisartrit; eller (5) spondylitliknande ankylos. Patienterna hade också psoriasisplack som var ≥ 2 cm i diameter. Patienterna hade tidigare behandlats med NSAID (86%), DMARD (80%) och kortikosteroider (24%). Patienter som behandlades med metotrexat (stabil i ≥ 2 månader) kunde fortsätta med en stabil dos av ≤ 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 uppnår ACR-svar 20, 50 och 70 och procentandelar med förbättring av Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC). Resultaten är summerade i tabellen nedan.

Respons för patienter med psoriasisartrit i placebokontrollerade prövningar			
		Procent av patienter	
Psoriasisartritsvar		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Månad 3	15	59 ^b
	Månad 6	13	50 ^b
ACR 50	Månad 3	4	38 ^b
	Månad 6	4	37 ^b
ACR 70	Månad 3	0	11 ^b
	Månad 6	1	9 ^c
PsARC	Månad 3	31	72 ^b
	Månad 6	23	70 ^b
		a: 25 mg etanercept subkutant två gånger i veckan b: $p < 0,001$, etanercept vs placebo c: $p < 0,01$, etanercept vs placebo	

Bland patienter med psoriasisartrit som fick etanercept var det kliniska svaret tydligt vid det första återbesöket (efter 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 ($p < 0,001$).

Radiologiska förändringar bedömdes i psoriasisartritstudien. Röntgenbilder av händer och vristar utfördes vid ingång i studien 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 etanercept-gruppen jämfört med placebo (73% vs 47%, respektive $p \leq 0,001$). Etanercepts effekt på radiologisk progression bibehölls hos patienter som fortsatte behandlingen under studiens andra år. Fördröjningen av perifer leddestruktion observerades hos patienter med symmetrisk polyartikulär ledpåverkan.

Genomsnittlig (SE) årlig förändring från studiestart av total sharp score
--

Tid	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Måned 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a
SE = standardfel a. p = p-värde = 0,0001		

Behandling av etanercept förbättrade fysisk funktion i den dubbelblinda delen av studien, vilket bibehölls under förlängningen av studien.

I subgrupperna ankyloserande spondylit-liknande 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 även med 50 mg administrerat 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 ≥ 30 på visuell analog skala (VAS) med avseende på genomsnittlig duration och intensitet av morgonstelhet plus VAS-resultat på ≥ 30 för minst 2 av följande 3 parametrar: patientens egen bedömning av sin totala situation, VAS-medelvärden för nattlig ryggsmärta och total ryggsmärta; i genomsnitt 10 frågor på Bath Ankyloserande Spondylit Funktions Index (BASFI). Patienter som fick DMARD, NSAID eller kortikosteroider fick fortsätta med dessa i stabila doser. Patienter med fullständigt sammanväxt pelvospondylit var inte inkluderade i studien.

Doser på 25 mg etanercept (baserat på dossökande studier hos patienter med reumatoid artrit) eller placebo administrerades subkutant två gånger i veckan i 6 månader till 138 patienter.

Den primära effektparametern (ASAS 20) innebar $\geq 20\%$ förbättring i minst 3 av de 4 responskriterierna 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 respons innebar en 50% respektive 70% förbättring 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.

Respons för patienter med ankyloserande spondylit i en placebokontrollerad prövning		
	Procent av patienterna	
Ankyloserande Spondylit Respons	Placebo N = 139	Etanercept N = 138
ASAS 20		
2 veckor	22	46 ^a
3 månader	27	60 ^a
6 månader	23	58 ^a
ASAS 50		

2 veckor	7	24 ^a
3 månader	13	45 ^a
6 månader	10	42 ^a
ASAS 70		
2 veckor	2	12 ^b
3 månader	7	29 ^b
6 månader	5	28 ^b
a: p < 0,001, etanercept vs. placebo		
b: 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 baseline.

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 á 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

Etanercepts effekt hos patienter med icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-AxSpa) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 12-veckorsstudie. I studien utvärderades 215 vuxna patienter (modifierad intent-to-treat-population) med aktiv nr-AxSpa (18 till 49 år), vilket definierades som de patienter som uppfyllde ASAS-klassificeringskriterierna för axial spondylartrit, men som inte uppfyllde de modifierade New York-kriterierna för AS. Det krävdes också att patienterna inte hade svarat tillräckligt på eller att de uppvisade intolerans mot två eller flera NSAID-läkemedel. Under den dubbelblinda perioden fick patienterna 50 mg etanercept en gång per vecka eller placebo i 12 veckor. Det primära effektmåttet (ASAS 40) var 40% förbättring i minst tre av fyra ASAS-domäner och avsaknad av försämring i den sista domänen. Den dubbelblinda perioden följdes av en öppen period då alla patienter fick 50 mg etanercept en gång per vecka i upp till ytterligare 92 veckor. MR av sakroiliakaleden och ryggraden gjordes för att utvärdera inflammationen vid baseline och vid vecka 12 och 104.

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

Effekt i placebokontrollerad nr-AxSpa-studie: Andel patienter i procent som uppnår effektmått		
Dubbelblinda kliniska svar vid vecka 12	Placebo N = 106 till 109*	Etanercept N = 103 till 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	

		33,0 ^a
ASAS partiell remission	11,9	24,8 ^c
BASDAI*** 50	23,9	43,8 ^b
<p>*Vissa patienter tillhandahöll inte fullständiga data för alla effektmått **ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society ***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index a: p < 0,001, b:< 0,01 respektive c:< 0,05 mellan etanercept och placebo</p>		

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 baseline 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 etanercept-behandlade patienter 4,64 för SI (n = 153) och 1,40 ryggraden (n = 154).

Etanercept visade en större statistiskt signifikant förbättring mellan baseline 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.

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 var och en av de tre tillgängliga systemiska terapierna.

Etanercepts effekt jämfört med andra systemiska behandlingar hos patienter med moderat till svår psoriasis (med respons för andra systemiska behandlingar) har ej utvärderats i studier som direkt jämför etanercept med andra systemiska behandlingar. Istället fastställdes säkerhet och effekt för etanercept i fyra randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier. Det primära slutmålet för effekt 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 baseline) 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 ≥ 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. Etanercepts administrerades i doserna 25 mg en gång i veckan, 25 mg två gånger i veckan eller 50 mg två gånger i veckan under 6 på varandra följande månader. Under de första 12 veckorna i den dubbelblinda behandlingsperioden fick patienterna placebo eller någon av de tre doserna av etanercept enligt ovan. Efter

12 veckors behandling fick patienterna i placebogruppen börja med en blind behandling med etanercept (25 mg två gånger i veckan); patienterna i de aktiva behandlingsgrupperna fortsatte fram till vecka 24 med samma dos som de ursprungligen randomiserats till.

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

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

I studie 1 hade den etanercept-behandlade gruppen en signifikant större andel patienter med PASI 75 respons vid vecka 12 (30%) jämfört med den placebobehandlade gruppen (2%) ($p < 0.0001$). Vid 24 veckor hade 56% av patienterna i den etanercept-behandlade gruppen uppnått PASI 75 jämfört med 5% av de placebobehandlade patienterna. De viktigaste resultaten från studierna 2, 3 och 4 visas nedan.

Respons hos patienter med psoriasis i studierna 2, 3 och 4											
Effekt (%)	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 1 gång/ vecka	50 mg 1 gång/ vecka			
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
v 12	v 12	v 12	v 12	v 24 ^a	v 12	v 12	v 12	v 12	v 12	v 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , klar eller nästan klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ jämfört med placebo

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

b. 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 responsjämfört med placebo vid första besöket (2 veckor) och bibehölls under 24 veckors terapi.

Studie 2 hade även en period med utsättning av medicineringen. Patienter som uppnådde en PASI-förbättring på minst 50% vid vecka 24 avslutade behandlingen. Patienterna utan behandling observerades med avseende på förekomst av rebound (PASI $\geq 150\%$ i förhållande till baseline) och tiden till relapse (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

relapse). Ingen återkommande uppblossning 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 hade 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, bibehöll sina PASI 75 resultat genom vecka 36. PASI 75 resultaten fortsatte att förbättras mellan vecka 12 och vecka 36 för de patienter som fick 25 mg två gånger i veckan genom hela studien.

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

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

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

Antikroppar mot etanercept

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

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

Säkerheten och effekten av etanercept bedömdes i en två-fas-studie hos 69 barn med juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp och varierande debuttyper (polyartrit, pauciartrit, systemisk debut). Patienter i åldrarna 4 till 17 år med måttlig till svår aktiv juvenil idiopatisk artrit med polyartikulärt förlopp, resistenta eller intoleranta mot metotrexat var med i studien. Patienter kvarstod på en oförändrad dos av ett icke-steroidalt 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 om sjukdomen blossade upp. Svaren mättes genom användning av ACR Pedi 30, definierat som $\geq 30\%$ förbättring i minst 3 av 6 av de JRA fastställda kriterierna och $\geq 30\%$ 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 $\geq 30\%$ försämring i 3 av de 6 JRA fastställda kriterierna och $\geq 30\%$ 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 åldern 2 till 18 år med juvenil idiopatisk artrit, varav 39 av dem var i åldern 2-3 år. 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 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.

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 effekten av avbruten eller minskad rekommenderad dos av etanercept efter långtidsanvändning hos patienter med JIA.

Pediatrika patienter med plaquepsoriasis

Effekten av etanercept utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 211 barn och ungdomar i åldrarna 4-17 år med moderat till svår plaquepsoriasis (definierad med sPGA ≥ 3 , inklusive $\geq 10\%$ av BSA, och PASI ≥ 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		
	Etanercept 0,8 mg/kg en gång per vecka (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "klar" eller "minimal", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)
Förkortningar: sPGA-static Physician Global Assessment		
a. 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 Enzyme-Linked Immunosorbent assay (ELISA) metod, som både kan detektera ELISA-reaktiva degraderingsprodukter och ursprungssubstansen.

Absorption

Etanercept absorberas långsamt från det subkutana injektionsstället och maximal koncentration uppnås omkring 48 timmar efter en engångsdos. Den absoluta biologiska tillgängligheten är 76%. Vid tillförelse två gånger per vecka förväntas steady state-koncentrationen vara omkring två gånger den som erhålls efter engångsdoser. Efter en subkutan singeldos om 25 mg etanercept uppmättes medelvärdet för C_{max} hos friska frivilliga försökspersoner till $1,65 \pm 0,66$ µg/ml, och arean under kurvan var $235 \pm 96,6$ µg•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•hr/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•hr/l för etanercept 25 mg givet två gånger per vecka (n = 16). En öppen, engångsdos, cross over-studie med två behandlingar på friska försökspersoner, resulterade i att etanercept administrerat som en 50 mg/ml engångsinjektion var bioekvivalent med två samtidigt givna injektioner om 25 mg/ml vardera.

I en populationskinetisk analys på patienter med ankyloserande spondylit var AUC vid steady state 466 µg•h/ml för 50 mg etanercept givet en gång per vecka (n = 154) och 474 µg•h/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 på clearance och volym hos patienter mellan 65 och 87 år var liknande de hos patienter under 65 år.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med juvenil idiopatisk artrit

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

Pediatrika patienter med plaquepsoriasis

Barn och ungdomar 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 barn och ungdomar 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 sås 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 genotoxisk utgående från ett antal undersökningar *in vitro* och *in vivo*. Studier i fråga om carcinogenicitet 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 subkutant om 2000 mg/kg, eller en singeldos intravenöst om 1000 mg/kg. Etanercept orsakade inte dosbegränsande eller målorganrelaterad toxicitet hos cynomolgus-apor efter subkutan administration två

gångar per vecka under 4 eller 26 veckor i följd, vid en dos (15 mg/kg) som gav AUC-baserade serumkoncentrationer av läkemedlet som låg mer än 27 gånger högre än den som erhålles för patienter med reumatoid artrit vid den rekommenderade humana dosen om 25 mg.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Erelzi 25 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 25 mg etanercept.

Erelzi 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 50 mg etanercept.

Erelzi 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 50 mg etanercept.

Etanercept är ett fusionsprotein baserat på p75-receptorn för TNF ("tumour necrosis factor") producerat genom rekombinant DNA-teknik i en däggdjurs-cellinje (Chinese Hamster Ovary Cells). Etanercept är en dimer av ett s.k. chimäriskt protein, en hybrid som erhålls genom genteknisk sammanfogning av den extracellulära, ligandbindande domänen av hTNF-receptor 2 (TNFR2/p75) med Fc-domänen i humant IgG1. Denna Fc-del innehåller den brygg- (dimer-) bildande regionen, CH2-och CH3-regionerna men inte CH1-regionen i IgG1. Etanercept innehåller 934 aminosyror och har en molekylvikt uppmätt till omkring 150 kDa. Den specifika aktiviteten hos etanercept är $1,7 \times 10^6$ enheter/mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri citronsyra

Natriumcitratdihydrat

Natriumklorid

Sackaros

L-lysinhydroklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Inga studier gällande blandbarheten har gjorts, varför detta läkemedel inte får blandas med andra.

Miljöpåverkan

Etanercept

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

Detaljerad miljöinformation

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.

Substance: Etanercept

Environmental risk: Use of proteins has been considered to result in insignificant environmental impact.

Detailed background information

According to the European Medicines Agency (EMA) guideline for Environmental Risk Assessment of pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2), an ERA consisting of a justification for not submitting ERA studies is sufficient for certain active pharmaceutical ingredients:

"In the case of products containing vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates and lipids as active pharmaceutical ingredient(s), an ERA should be provided. This ERA may consist of a justification for not submitting ERA studies, e.g. due to their nature they are unlikely to result in a significant risk to the environment. The same applies to vaccines and herbal medicinal products."

Etanercept is a fusion protein consisting of the Fc-domain of IgG1 antibodies and a binding domain of the human tumor necrosis factor receptor 2. It can be expected that any medicinal absorbed etanercept is completely metabolized and adsorbed in the body. Any medicinal product that reaches water streams via eventual spills during application or after disposal of unused drug is expected to be very rapidly degraded and mineralized to CO₂ by microbial activity.

References

EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. London, 01 June 2006.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

30 månader

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara förfyllda sprutor och förfyllda injektionspennor i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter att Erelzi tagits ut ur kylskåpet, vänta ungefär 15-30 minuter för att Erelzi-lösningen i sprutan ska anta rumstemperatur. Värm inte upp Erelzi på något annat sätt. Därefter rekommenderas omedelbar användning.

Erelzi kan förvaras i temperaturer upp till maximalt 25 °C under en enstaka period upp till fyra veckor, varefter den inte bör förvaras i kylskåp igen. Erelzi ska kasseras om det inte används inom fyra veckor efter uttag från kylskåp. Förvara den förfyllda sprutan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Instruktioner för användning och hantering av Erelzi förfylld spruta

Erelzi förfylld spruta ska anta rumstemperatur (ungefär 15-30 minuter) före injektion.

Nålskyddet ska inte tas av innan den förfyllda sprutan har antagit rumstemperatur. Lösningen ska vara klar till lätt opalskimrande, färglös till svagt gulaktig och kan innehålla små genomskinliga eller vita partiklar av protein.

Utförliga instruktioner för administrering återfinns i bipacksedeln avsnitt 7. "Instruktioner för användning av Erelzi förfylld spruta".

Instruktioner för användning och hantering av Erelzi förfylld SensoReady injektionspenna

Erelzi förfylld injektionspenna ska anta rumstemperatur (ungefär 15-30 minuter) före injektion. Nålskyddet ska inte tas av innan den förfyllda injektionspennan har antagit rumstemperatur. Genom fönstret ska lösningen ses som en klar till lätt opalskimrande, färglös till svagt gulaktig lösning och kan innehålla små genomskinliga eller vita partiklar av protein.

Utförliga instruktioner för administrering återfinns i bipacksedeln avsnitt 7. "Instruktioner för användning av Erelzi SensoReady injektionspenna".

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 50 mg

4 styck förfylld injektionspenna, 4294:55, F

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 25 mg

4 styck förfylld spruta, tillhandahålls för närvarande ej

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 50 mg

4 styck förfylld spruta, 4294:55, F