

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 25 mg etanercept.

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg etanercept.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

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

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Reumatoid artrit

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

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

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

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

#### Juvenil idiopatisk artrit

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

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

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

### Psoriasisartrit

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

### Aksial spondylartrit

#### *Ankyloserende spondylitis (AS)*

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

#### *Nonradiografisk aksial spondylartrit*

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

### Plaque psoriasis

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

### Pædiatrisk plaque psoriasis

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

## **4.2 Dosering og administration**

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

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

### Dosering

#### *Reumatoid arthritis*

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

#### *Psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis og nonradiografisk aksial spondylartrit*

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

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

### *Plaque psoriasis*

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

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyre- eller leverfunktion*

Der kræves ingen dosisjustering.

#### *Ældre*

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

#### *Pædiatrisk population*

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

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

Der foreligger ingen data.

#### *Juvenil idiopatisk artrit (JIA)*

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

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

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

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

#### *Pædiatrisk plaque psoriasis (fra 6 år og ældre)*

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

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

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

### Administration

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

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

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

#### **4.3 Kontraindikationer**

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

Sepsis eller risiko for sepsis.

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

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

##### Infektioner

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

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

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

##### Tuberkulose

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

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

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

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

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

#### Hepatitis B-reakivering

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

#### Forværring af hepatitis C

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

#### Samtidig behandling med anakinra

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

#### Samtidig behandling med abatacept

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

#### Allergiske reaktioner

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

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

#### Immunsuppression

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

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

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

### Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

#### *Solide og hæmatopoietiske maligniteter (eksklusive hudkræft)*

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

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

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

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

#### *Hudkræft*

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

### Vaccinationer

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

### Dannelse af autoantistof

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

## Hæmatologiske reaktioner

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

## Neurologiske sygdomme

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

## Kombinationsbehandling

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

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

## Nedsat nyre- og leverfunktion

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

## Hjerteinsufficiens (hjertesvigt)

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

## Alkoholisk hepatitis

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

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

#### Wegeners granulomatose

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

#### Hypoglykæmi hos patienter i diabetesbehandling

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

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

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

##### *Pædiatrisk population*

##### Vaccinationer

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

##### Natriumindhold

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

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### Samtidig behandling med anakinra

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

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

#### Samtidig behandling med abatacept

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



### Samtidig behandling med sulfasalazin

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

### Samtidig behandling hvor interaktioner ikke er observeret

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

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder

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

### Graviditet

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

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

### Amning

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

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

#### Fertilitet

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

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

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

##### Bivirkninger opstillet i tabelform

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

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

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

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

\* se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, nedenfor.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Maliginiteter og lymfoproliferative sygdomme*

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

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

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

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

#### *Reaktioner på injektionsstedet*

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

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

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

#### *Alvorlige infektioner*

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

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

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

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

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

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

#### *Autoantistoffer*

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

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

#### *Pancytopeni og aplastisk anæmi*

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

#### *Interstitiel lungesygdom*

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

#### *Samtidig behandling med anakinra*

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

#### *Forhøjede leverenzzymer*

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

#### *Autoimmun hepatitis*

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

## Pædiatrisk population

### *Bivirkninger hos pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit*

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

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

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

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

### *Bivirkninger hos pædiatriske patienter med plaque psoriasis*

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

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **4.9 Overdosering**

Der blev ikke observeret dosisbegrænsende toksiciteter under kliniske forsøg med patienter med reumatoid artrit. Den største dosis, der er blevet evalueret, var en intravenøs belastningsdosis på 32 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af subkutane doser på 16 mg/m<sup>2</sup>, indgivet to gange ugentligt. En patient med reumatoid artrit tog ved en fejltagelse 62 mg Enbrel subkutan to gange om ugen i tre uger uden at registrere bivirkninger. Der er ingen kendt modgift mod Enbrel.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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

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

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

### Virkningsmekanisme

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

### Klinisk virkning og sikkerhed

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

#### *Voksne patienter med reumatoid arthritis*

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

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

Ca. 15 % af de forsøgspersoner, der fik Enbrel, opnåede ACR 70 respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre end 5 % af forsøgspersonerne i placebo gruppen. Blandt de patienter, der



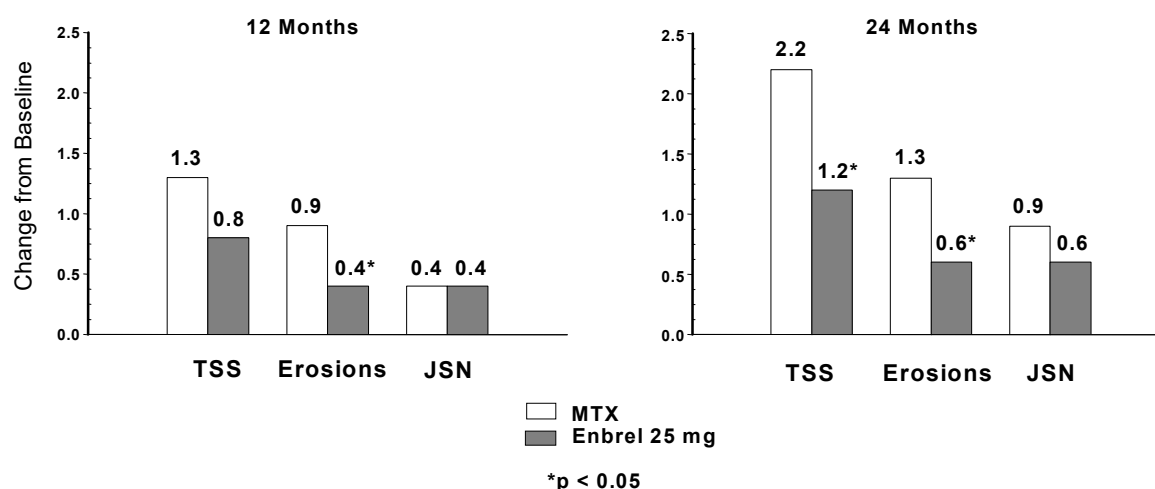
fik Enbrel, viste de kliniske reaktioner sig generelt inden for 1-2 uger efter påbegyndelse af behandlingen og skete næsten altid senest måned 3. Man så en dosisrespons: resultater med 10 mg lå mellem placebo og 25 mg. Enbrel var betydeligt bedre end placebo i alle dele af ACR-kriterierne såvel som andre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

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

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

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

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



I et andet aktivt kontrolleret, dobbeltblindt, randomiseret studie blev klinisk effekt, sikkerhed og radiografisk progression hos patienter med reumatoid artrit behandlet med Enbrel alene (25 mg to

gange om ugen), methotrexat alene (7,5 til 20 mg om ugen, median dosis 20 mg) og en kombination af Enbrel og methotrexat påbegyndt samtidig, sammenlignet hos 682 voksne patienter med aktiv reumatoid artrit af 6 måneder til 20 års varighed (median 5 år), som havde et mindre end tilfredsstillende respons på mindst et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD) bortset fra methotrexat.

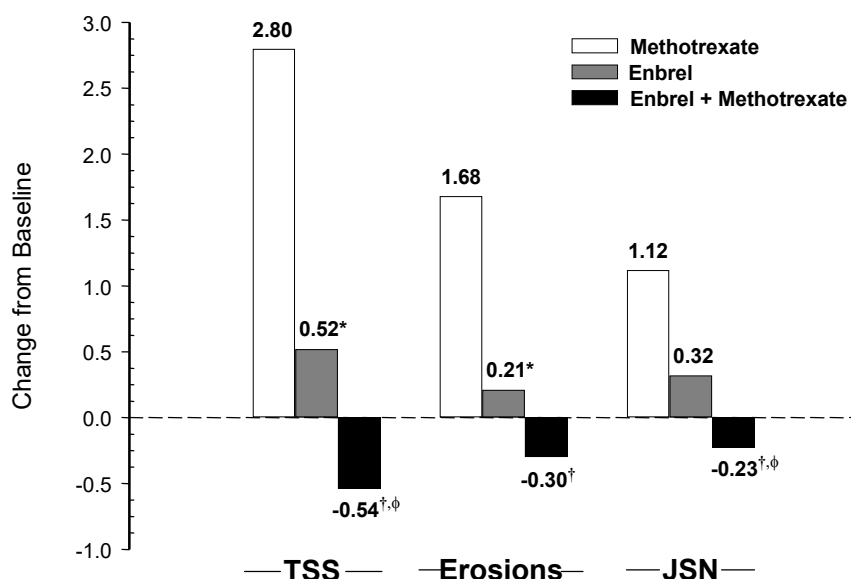
Gruppen af patienter i behandling med Enbrel i kombination med methotrexat havde signifikant højere ACR 20, ACR 50, ACR 70 respons og forbedring af DAS og HAQ score ved både 24 og 52 uger end patienterne i hver af enkeltterapi grupperne (resultater vises neden for). Signifikante fordele ved Enbrel i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

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

| Slutmål<br>Tidspunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Methotrexat<br>(n = 228) | Enbrel<br>(n = 223) | Enbrel +<br>Methotrexat<br>(n = 231) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| <b>ACR Respons<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                          |                     |                                      |
| ACR20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 58,8 %                   | 65,5 %              | 74,5 % <sup>†,ϕ</sup>                |
| ACR 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 36,4 %                   | 43,0 %              | 63,2 % <sup>†,ϕ</sup>                |
| ACR 70                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 16,7 %                   | 22,0 %              | 39,8 % <sup>†,ϕ</sup>                |
| <b>DAS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                          |                     |                                      |
| Baseline score <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 5.5                      | 5.7                 | 5.5                                  |
| Uge 52 score <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3.0                      | 3.0                 | 2.3 <sup>†,ϕ</sup>                   |
| Remission <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 14 %                     | 18 %                | 37 % <sup>†,ϕ</sup>                  |
| <b>HAQ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                          |                     |                                      |
| Baseline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1,7                      | 1,7                 | 1,8                                  |
| Uge 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1,1                      | 1,0                 | 0,8 <sup>†,ϕ</sup>                   |
| a: Patienter, som ikke gennemførte 12 måneder af studiet, blev betragtet som ikke-responderende.<br>b: Værdier for sygdoms aktivitets score ( <i>Disease Activity Score</i> , DAS) er middelværdier.<br>c: remission er defineret som DAS<1,6<br>Parvis sammenligning af p-værdier: † = p < 0,05 for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. methotrexat og ϕ = p < 0,05 for sammenligning af Enbrel + methotrexat vs. Enbrel |                          |                     |                                      |

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

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



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

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

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

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

#### *Voksne patienter med psoriasisartrit*

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

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

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

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

|                         | % af patienter |                     |
|-------------------------|----------------|---------------------|
|                         | Placebo        | Enbrel <sup>a</sup> |
| Psoriasisartrit respons | n = 104        | n = 101             |
| <b>ACR 20</b>           |                |                     |
| Måned 3                 | 15             | 59 <sup>b</sup>     |
| Måned 6                 | 13             | 50 <sup>b</sup>     |
| <b>ACR 50</b>           |                |                     |
| Måned 3                 | 4              | 38 <sup>b</sup>     |
| Måned 6                 | 4              | 37 <sup>b</sup>     |
| <b>ACR 70</b>           |                |                     |
| Måned 3                 | 0              | 11 <sup>b</sup>     |
| Måned 6                 | 1              | 9 <sup>c</sup>      |
| <b>PsARC</b>            |                |                     |
| Måned 3                 | 31             | 72 <sup>b</sup>     |
| Måned 6                 | 23             | 70 <sup>b</sup>     |

a:

25 mg Enbrel subkutan to gange om ugen  
b: p < 0,001, Enbrel vs. placebo  
c: p < 0,01, Enbrel vs. placebo

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

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

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

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

SE = standard error

a. p = 0,0001

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

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

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

#### *Voksne patienter med ankyloserende spondylitis*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Voksne patienter med nonradiografisk aksial spondylartrit*

##### Studie 1

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

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

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

| Dobbeltblindet klinisk respons i uge 12 | Placebo<br>N=106 til 109* | Enbrel<br>N=103 til 105* |
|-----------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| ASAS** 40                               | 15,7                      | 32,4 <sup>b</sup>        |
| ASAS 20                                 | 36,1                      | 52,4 <sup>c</sup>        |
| ASAS 5/6                                | 10,4                      | 33,0 <sup>a</sup>        |
| ASAS delvis remission                   | 11,9                      | 24,8 <sup>c</sup>        |
| BASDAI***50                             | 23,9                      | 43,8 <sup>b</sup>        |

\*Nogle patienter leverede ikke fuldstændige data for alle endepunkter

\*\*ASAS=Assessment in Spondyloarthritis International Society

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

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

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

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

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

#### Studie 2

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

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

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

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

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

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

#### *Voksne patienter med plaque psoriasis*

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

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

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

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

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

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

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



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

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

\*p ≤ 0,0001 sammenlignet med placebo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Antistoffer mod Enbrel*

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

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

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

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

#### Pædiatrisk population

##### *Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit*

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

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

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

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

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

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

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

Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med observationer fra det oprindelige studie.

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

#### *Pædiatriske patienter med plaque psoriasis*

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

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

#### **Resultater for pædiatrisk plaque psoriasis efter 12 uger**

|                                     | <b>Enbrel<br/>0,8 mg/kg<br/>1 gang om ugen<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 "minimal", n ( %) | 56 (53 %) <sup>a</sup>                                       | 14 (13 %)                    |

Forkortelse: sPGA: *static Physician Global Assessment*

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

### Absorption

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

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

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

### Fordeling

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

### Elimination

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

Der er ingen klar farmakokinetisk forskel mellem mænd og kvinder.

### Linearitet

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

## Særlige populationer

### *Nedsat nyrefunktion*

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

### *Nedsat leverfunktion*

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

### *Ældre*

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

## Pædiatrisk population

### *Pædiatriske patienter med juvenil idiopatisk artrit*

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

### *Pædiatriske patienter med plaque psoriasis*

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

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Saccharose  
Natriumchlorid  
L-Argininhydrochlorid  
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat  
Dinatriumphosphatdihydrat  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

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

### **6.3 Opbevaringstid**

30 måneder

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

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

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

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

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

#### Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

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

#### Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

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

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

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

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Enbrel 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

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

Enbrel 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

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

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. april 2024

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