

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nepexto 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Nepexto 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Nepexto 50 mg injekční roztok v předplněném peru.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nepexto 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg etanerceptu. Nepexto 50 mg

injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mg etanerceptu. Nepexto 50

mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné injekční pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

Etanercept je fúzní protein složený z receptoru p 75 tumor nekrotizujícího faktoru a Fc proteinu, vyráběný technologií rekombinace DNA v expresním systému ovárií čínského křečika (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Roztok je čirý až opalescentní, bezbarvý až žlutý a jeho pH je  $6,3 \pm 0,2$ . Osmolalita roztoku je  $310 \pm 30$  mOsm/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Nepexto v kombinaci s methotrexátem je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých v případech, kdy po podání jiných chorobu modifikujících léků, včetně methotrexátu (pokud není kontraindikován), nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi.

Nepexto může být podáván jako monoterapie v případě intolerance methotrexátu nebo v případech, pokud je pokračující léčba methotrexátem nevhodná.

Nepexto je také indikován k léčbě závažné aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých, kteří nebyli předtím léčeni methotrexátem.

Nepexto použitý samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem prokázal rentgenologicky měřitelné snížení míry progresu poškození kloubů a fyzické funkční zlepšení.

#### Juvenilní idiopatická artritida

Léčba polyartritidy (pozitivní či negativní revmatoidní faktor) a rozvinuté oligoartritidy u dětí a dospívajících ve věku od 2 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu methotrexátem, nebo u nichž methotrexát nebyl tolerován.

Léčba psoriatické artritidy u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu methotrexátem, nebo u nichž methotrexát nebyl tolerován.

Léčba artritidy spojené s entezitidou u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu nebo u nichž konvenční léčba nebyla tolerována.

#### Psoriatická artritida

Léčení aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých v případech, kdy po předchozím podání jiných chorobu modifikujících léků nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi. Etanercept prokázal fyzické funkční zlepšení u pacientů s psoriatickou artritidou a rentgenologicky měřitelné snížení míry progresu poškození periferních kloubů u pacientů se symetrickými polyartikulárními podtypy choroby.

#### Axiální spondylartritidy

##### *Ankylozující spondylitida*

Léčení dospělých se závažnou aktivní ankylozující spondylitidou, jestliže nebylo dosaženo adekvátní odpovědi konvenční léčbou.

##### *Radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida*

Léčba dospělých se závažnou radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou s objektivními známkami zánětu indikovanými zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo prokázanými při zobrazení magnetickou rezonancí (MR), kteří měli nedostatečnou odpověď na nesteroidní antirevmatika (NSAID-nonsteroidal anti-inflammatory drugs).

#### Ložisková psoriáza

Léčba dospělých se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, kteří neodpovídají na jinou celkovou terapii zahrnující cyklosporin, methotrexát nebo psoralen a ultrafialové světlo A (PUVA) (viz bod 5.1), nebo tato terapie je pro ně kontraindikována, nebo ji netolerují.

#### Ložisková psoriáza u dětí

Léčení chronické těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících ve věku od 6 let, kteří neodpovídají dostatečně na léčbu nebo netolerují jinou celkovou terapii nebo fototerapii.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčení přípravkem Nepexto má být zahájeno a prováděno pod dohledem lékaře specializovaného na diagnostikování a léčbu revmatoidní artritidy, juvenilní idiopatické artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy, radiograficky neprokazatelné axiální spondylartritidy, ložiskové psoriázy nebo ložiskové psoriázy u dětí. Pacienti léčení přípravkem Nepexto mají dostat kartu pacienta.

Přípravek Nepexto je k dispozici v silách 25 a 50 mg.

## Dávkování

### *Revmatoidní artritida*

Doporučenou dávku představuje 25 mg etanerceptu podaného 2× týdně. Alternativně 50 mg podaných jednou týdně bylo stanoveno jako bezpečné a účinné (viz bod 5.1).

### *Psoriatická artritida, ankylozující spondylitida a radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida*

Doporučená dávka je 25 mg etanerceptu podaná 2× týdně nebo 50 mg podaných jednou týdně.

Dostupné údaje naznačují, že u všech výše uvedených indikací je klinické odpovědi obvykle dosaženo v průběhu 12 týdnů léčby. Je třeba pečlivě zvážit pokračování léčby u pacienta, který na ni během této doby nevykazuje odpověď.

### *Ložisková psoriáza*

Doporučená dávka je 25 mg etanerceptu podaná 2× týdně nebo 50 mg podaná jednou týdně.

Alternativně může být podáváno 50 mg 2× týdně až 12 týdnů a dále, je-li to nezbytné, dávka 25 mg 2× týdně nebo dávka 50 mg jednou týdně. Léčení přípravkem Nepexto má pokračovat až do dosažení remise, až po dobu 24 týdnů. U některých dospělých pacientů může být vhodné pokračování v terapii po 24 týdnech (viz bod 5.1). U pacientů, kteří nevykazují žádnou odpověď po 12 týdnech, má být terapie ukončena. Je-li indikována opakovaná léčba přípravkem Nepexto, má se dodržet výše uvedená délka léčení. Dávka má být 25 mg 2× týdně nebo 50 mg jednou týdně.

## Zvláštní populace

### *Porucha funkce ledvin a jater*

Nevyžaduje se úprava dávek.

### *Starší osoby*

Nevyžaduje se žádná úprava dávek. Dávkování a způsob podávání jsou stejné jako u dospělých ve věku od 18 do 64 let.

### *Pediatrická populace*

Přípravek Nepexto je k dispozici pouze jako 25 mg předplněná stříkačka, 50 mg předplněná stříkačka a 50 mg předplněné pero.

Proto nelze podávat přípravek Nepexto pediatrickým pacientům vyžadujícím menší dávku než celých 25 mg nebo celých 50 mg. Pediatrickí pacienti vyžadující jinou dávku než celých 25 mg nebo 50 mg nemohou přípravek Nepexto dostávat. Pokud je zapotřebí jiná dávka, použije se jiný přípravek s etanerceptem, který takovou možnost nabízí.

Dávkování etanerceptu je u dětských pacientů založeno na jejich tělesné hmotnosti. Pacientům o hmotnosti nižší než 62,5 kg by měla být podána přesná dávka na mg/kg za použití prášku a rozpouštědla pro injekční roztok nebo prášku pro injekční roztok (viz níže uvedené dávkování pro konkrétní indikace). Pacientům o hmotnosti 62,5 kg a více může být dávka podávána pomocí fixní dávky v předplněné injekční stříkačce nebo předplněném peru.

Bezpečnost a účinnost etanerceptu u dětí ve věku do 2 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### *Juvenilní idiopatická artritida*

Doporučená dávka přípravku je 0,4 mg/kg (až do maximální dávky 25 mg) ve formě subkutánní injekce podávaná 2× týdně v intervalu 3–4 dny mezi dávkami nebo 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) podávaná 1× týdně. U pacientů, kteří nevykazují žádnou odpověď po 4 měsících, má být terapie ukončena.

Pro podávání dětem s JIA s hmotností nižší než 25 kg může být vhodnější síla 10 mg v injekční lahvičce.

Nebyly provedeny žádné formální klinické studie u dětí ve věku 2 až 3 let. Limitované bezpečnostní údaje z registru pacientů však naznačují, že bezpečnostní profil u dětí ve věku 2 až 3 let je podobný jako u dospělých a dětí ve věku 4 let a starších, pokud je podávána jednou týdně subkutánně dávka 0,8 mg/kg (viz bod 5.1).

U dětí ve věku do 2 let v indikaci juvenilní idiopatická artritida není zpravidla užití etanerceptu aplikovatelné.

#### Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)

Doporučená dávka přípravku je 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně až po dobu 24 týdnů. U pacientů, kteří nevykazují žádnou odpověď po 12 týdnech, má být terapie ukončena.

Pokud je indikováno opakované léčení přípravkem Nepexto, má se postupovat podle výše uvedených pokynů o délce terapie. Podává se dávka 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U dětí ve věku do 6 let v indikaci ložiskové psoriázy není zpravidla užití etanerceptu aplikovatelné.

#### Způsob podání

Přípravek Nepexto je určený k subkutánnímu podání (viz bod 6.6).

Úplný návod k podání je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „Návod k použití“. Podrobné pokyny týkající se nechtěného podání nebo změn v rozvrhu, včetně vynechaných dávek, jsou uvedeny v bodě 3 příbalové informace.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Sepse nebo riziko sepse.

Léčba přípravkem Nepexto nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronických a lokálních infekcí.

### **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat (nebo uvést) do pacientovy dokumentace obchodní název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Infekce

Pacienti mají být vyšetřeni na infekce před zahájením, v průběhu a po ukončení léčení přípravkem Nepexto, přičemž je třeba brát v úvahu, že průměrný poločas eliminace etanerceptu je přibližně 70 hodin (rozmezí 7–300 hodin).

Při používání etanerceptu byly pozorovány závažné infekce, sepse, tuberkulóza a oportunní infekce, včetně invazivních plísňových infekcí, listerióza a legionelóza (viz bod 4.8).

Příčinou těchto infekcí byly bakterie, mykobakterie, plísně, viry a parazité (včetně protozoí).

V některých případech, obzvláště u plísňových a dalších oportunních infekcí, nebyly tyto infekce rozpoznány, což vedlo k opožděnému nasazení příslušné léčby a někdy k úmrtí. Při vyšetření pacientů na přítomnost infekce je třeba brát v úvahu riziko pacienta vzhledem k významným oportunním infekcím (např. expozice endemickým mykózám).

Pacienty, u kterých se v průběhu podávání přípravku Nepexto rozvine infekce, je třeba přísně monitorovat. Jestliže se u pacienta rozvíjí závažná infekce, má být přípravek Nepexto vysazen. Bezpečnost a účinnost etanerceptu nebyla u pacientů s chronickými infekcemi hodnocena. Lékaři mají pečlivě zvažovat podání přípravku Nepexto pacientům, kteří mají v anamnéze opakované nebo chronické infekce nebo trpí stavy, které mohou vytvářet dispozici k infekcím, např. pokročilý nebo špatně kompenzovaný diabetes.

### Tuberkulóza

U pacientů léčených etanerceptem byly hlášeny případy aktivní tuberkulózy včetně miliární a extrapulmonální tuberkulózy.

Před zahájením léčby přípravkem Nepexto musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní a inaktivní (latentní) tuberkulózu. Toto vyšetření by mělo obsahovat podrobnou lékařskou anamnézu a osobní anamnézu tuberkulózy, možný předchozí kontakt s tuberkulózou a předchozí a/nebo současnou imunosupresivní terapii. U všech pacientů musí být (v souladu s lokálními doporučeními) provedeny vhodné screeningové testy – tj. tuberkulinový kožní test a rentgen hrudníku. Doporučuje se zaznamenat výsledky těchto vyšetření do karty pacienta. Předepisující lékařům se připomíná riziko falešně negativních výsledků tuberkulinových testů, zvláště u pacientů těžce nemocných nebo se sníženou imunitou.

Při pozitivní diagnóze aktivní tuberkulózy se nesmí terapie přípravkem Nepexto zahájit. Pokud je diagnostikována inaktivní (latentní) tuberkulóza, antituberkulózní léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před začátkem terapie přípravkem Nepexto a v souladu s místními doporučeními. V takovém případě je třeba velmi pečlivě zhodnotit poměr přínosu/rizika terapie přípravkem Nepexto.

Všechny pacienty je třeba informovat, že pokud se během nebo po ukončení léčby přípravkem Nepexto objeví známky/příznaky naznačující tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, chřadnutí / ztráta hmotnosti, zvýšená teplota), mají vyhledat lékařskou pomoc.

### Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří byli v minulosti infikováni virem hepatitidy B (HBV) a léčení souběžně antagonisty TNF včetně etanerceptu, byla hlášena reaktivace hepatitidy B. Patří sem i zprávy o reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli anti-HBc pozitivní, avšak HBsAg negativní. Před zahájením léčby přípravkem Nepexto se musí u pacientů provést test na infekci HBV. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na infekci HBV se doporučuje konzultace s lékařem, který je odborníkem v léčbě hepatitidy B. Při podávání přípravku Nepexto pacientům, kteří byli v minulosti infikováni HBV, je třeba opatrnosti. Tito pacienti musí být po celou dobu léčby a několik týdnů po jejím ukončení sledováni na známky a příznaky aktivní infekce HBV. Nejsou k dispozici dostatečné údaje o léčbě HBV infikovaných pacientů antivirovou terapií společně s terapií antagonisty TNF. U pacientů, u nichž dojde k rozvoji infekce HBV, by se měla léčba přípravkem Nepexto ukončit a zahájit léčba účinnou antivirovou terapií spolu s vhodnou podpůrnou léčbou.

### Zhoršení hepatitidy C

U pacientů léčených etanerceptem bylo hlášeno zhoršení hepatitidy C. Nepexto má být podáván s opatrností u pacientů s hepatitidou C v anamnéze.

### Současná léčba s anakinrou

Současné podávání etanerceptu s anakinrou bylo spojeno se zvýšeným rizikem závažných infekcí a s neutropenií ve srovnání s podáváním samotného etanerceptu. Tato kombinace neprokázala zvýšení klinického prospěchu. Proto se současné podávání přípravku Nepexto s anakinrou nedoporučuje (viz bod 4.5 a 4.8).

## Současná léčba s abataceptem

V klinických studiích vedlo současné podávání abataceptu a etanerceptu ke zvýšené incidenci závažných nežádoucích příhod. Tato kombinace neprokázala lepší klinický benefit; takové použití se nedoporučuje (viz bod 4.5).

## Alergické reakce

Běžně byly pozorovány alergické reakce spojené s podáváním etanerceptu. Alergické reakce zahrnovaly angioedém a kopřivku, jakož i závažné reakce. Vyskytne-li se závažná alergická nebo anafylaktická reakce, léčení přípravkem Nepexto musí být okamžitě přerušeno a má být zahájena adekvátní terapie.

## Imunosuprese

Protože TNF ovlivňuje protizánětlivý proces a moduluje buněčnou imunitní odpověď, je možné, že antagonisté TNF včetně etanerceptu, ovlivní přirozenou ochranu proti infekcím a malignitám. Ve studii se 49 dospělými pacienty s revmatoidní artritidou léčenou etanerceptem nebylo pozorováno žádné potlačení opožděné přecitlivělosti nebo hladiny imunoglobulinů nebo změny počtu efektorových buněčných populací.

U dvou pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou se rozvinula infekce varicely se známkami a příznaky aseptické meningitidy, která byla vyléčena bez následků. Pacienti s výraznou expozicí viru varicely musí dočasně přerušit léčení přípravkem Nepexto a je třeba u nich zvážit profylaktickou léčbu imunoglobulinem proti varicella zoster.

Bezpečnost a účinnost etanerceptu u pacientů se sníženou imunitou nebyla hodnocena.

## Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

### *Solidní a hematopoetické maligní nádory (s vyloučením karcinomů kůže)*

V období po uvedení přípravku na trh se vyskytla hlášení o různých nádorových onemocněních (včetně karcinomu prsu, plic a lymfomu) (viz bod 4.8).

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo u pacientů léčených antagonisty TNF pozorováno více případů lymfomů než u kontrolních pacientů. Jejich výskyt však byl vzácný a období sledování pacientů léčených placebem bylo kratší než u pacientů léčených antagonisty TNF. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených antagonisty TNF hlášeny případy leukémie. Zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukémie je u pacientů s revmatoidní artritidou při dlouhotrvajícím průběhu a vysoké aktivitě zánětlivého onemocnění předpokládáné, což komplikuje odhad rizika.

Na základě současného stavu znalostí nelze u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit možné riziko rozvoje lymfomů, leukémie či jiných hematopoetických nebo solidních malignit. Při zvažování terapie antagonisty TNF u pacientů s maligním nádorovým onemocněním v anamnéze nebo při zvažování pokračování léčby u pacientů, u kterých se rozvine maligní nádor, je třeba zvýšené opatrnosti.

Zhoubná nádorová onemocnění, některá končící úmrtím, byla po uvedení přípravku na trh hlášena u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) léčených antagonisty TNF (zahájení terapie ≤ 18 let), včetně etanerceptu. Lymfomy tvořily přibližně polovinu případů. Ostatní případy představovaly různé typy malignit a zahrnovaly vzácné, s imunosupresí typicky spojené malignity. Riziko rozvoje malignit u dětí a adolescentů léčených antagonisty TNF nelze vyloučit.

### *Karcinomy kůže*

U pacientů léčených antagonisty TNF, včetně etanerceptu, byly hlášeny případy melanomu a nemelanomového karcinomu kůže (NMSC). U pacientů léčených etanerceptem byly v období po uvedení přípravku na trh velmi zřídka hlášeny případy Merkelova buněčného karcinomu. U všech

pacientů, zejména u těch s rizikovými faktory pro vznik karcinomu kůže, se doporučuje pravidelné vyšetření kůže.

Ze společných výsledků kontrolovaných klinických studií bylo pozorováno více případů NMSC u pacientů léčených etanerceptem v porovnání s kontrolními pacienty, obzvláště u pacientů s psoriázou.

### Očkování

Současně s přípravkem Nepexto nesmí být podávány živé vakcíny. Nejsou dostupné žádné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených etanerceptem nejsou k dispozici. Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované randomizované klinické studii 184 pacientů s psoriatickou artritidou dostalo ve 4. týdnu také multivalentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu. V této studii většina pacientů s psoriatickou artritidou, kteří dostávali etanercept, byla schopna vykazat účinnou imunitní odpověď B lymfocytů na pneumokokovou polysacharidovou vakcínu, ale titry byly v úhrnu mírně nižší, přičemž několik pacientů mělo dvojnásobně vyšší titry v porovnání s pacienty, kteří nedostávali etanercept. Klinický význam tohoto není známý.

### Tvorba autoprotilátek

Léčení přípravkem Nepexto může vést k tvorbě autoprotilátek (viz bod 4.8).

### Hematologické reakce

U pacientů léčených etanerceptem byly vzácně zjištěny případy pancytopenie a velmi vzácně případy aplastické anémie, některé s fatálním koncem. Pozornost musí být věnována pacientům léčeným přípravkem Nepexto, kteří mají v anamnéze krevní dyskrázii. Všichni pacienti léčení přípravkem Nepexto a rodiče/pečovatelé musí být upozorněni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc v případě rozvoje známek a příznaků připomínajících krevní dyskrázii nebo infekci (např. přetrvávání horečky, bolest v krku, podlitiny, krvácení a bledost). Tito pacienti musí být bezodkladně vyšetřeni, včetně vyšetření úplného krevního obrazu; při potvrzení krevní dyskrázie musí být přípravek Nepexto vysazen.

### Neurologické poruchy

Vzácně byly u pacientů léčených etanerceptem zaznamenány demyelinizační poruchy CNS (viz bod 4.8). Dodatečně byly vzácně hlášeny případy periferní demyelinizační polyneuropatie (včetně syndromu Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, demyelinizační polyneuropatie a multifokální neuropatie motoneuronů). Přestože nebyly provedeny klinické studie podávání etanerceptu pacientům s roztroušenou sklerózou, klinické studie jiných antagonistů TNF u pacientů s roztroušenou sklerózou prokázaly zvýšení aktivity onemocnění. Při zvažování podávání přípravku Nepexto pacientům se stávající nebo nově objevenou demyelinizační poruchou nebo pacientům, u nichž je možno uvažovat o zvýšeném riziku rozvoje demyelinizační poruchy, je třeba pečlivě vyhodnotit možná rizika a výhody terapie, včetně neurologického posouzení.

### Kombinovaná léčba

Ve dvouleté kontrolované klinické studii u pacientů s revmatoidní artritidou nevedla kombinace etanerceptu a methotrexátu k neočekávaným bezpečnostním nálezům a bezpečnostní profil etanerceptu byl při podávání v kombinaci s methotrexátem podobný profilům zaznamenaným ve studiích, kde byl podáván samotný etanercept nebo samotný methotrexát. Dlouhodobé klinické studie na stanovení bezpečnosti podání této kombinace stále pokračují. Dlouhodobá bezpečnost podávání etanerceptu v kombinaci s jinými chorobu modifikujícími léky (DMARD) nebyla stanovena.

Použití etanerceptu při terapii psoriázy v kombinaci s jinými způsoby celkové léčby nebo s fototerapií nebylo studováno.

## Renální a jaterní nedostatečnost

Na základě farmakokinetických údajů (viz bod 5.2) není potřeba upravovat dávku u pacientů s renální nebo jaterní nedostatečností. Klinické zkušenosti s těmito pacienty jsou omezené.

## Městnavé srdeční selhání

Lékaři musí být opatrní při používání přípravku Nepexto u pacientů s městnavým srdečním selháním. Existují zprávy po uvedení přípravku na trh o zhoršení městnavého srdečního selhání s identifikovatelnými vyvolávajícími faktory i bez nich u pacientů užívajících etanercept. Vzácně (< 0,1 %) byly také hlášeny případy nového nástupu městnavého srdečního selhání, a to včetně městnavého srdečního selhání u pacientů bez známého preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění. Někteří z těchto pacientů byli mladší 50 let. Dvě rozsáhlé klinické studie hodnotící podávání etanerceptu při léčení městnavého srdečního selhání byly předčasně ukončeny z důvodu nedostatečné účinnosti. Údaje z jedné z těchto studií, i když nepřesvědčivé, naznačují možnou tendenci ke zhoršení městnavého srdečního selhání u pacientů léčených etanerceptem.

## Alkoholická hepatitida

V randomizované placebem kontrolované studii fáze II bylo 48 hospitalizovaných pacientů léčeno etanerceptem nebo placebem pro středně těžkou až těžkou alkoholickou hepatitidu. Etanercept nebyl účinný a míra mortality po 6 měsících byla u pacientů léčených etanerceptem signifikantně vyšší. Proto se Nepexto nesmí podávat pacientům k léčbě alkoholické hepatitidy. Lékaři musí být opatrní při podávání přípravku Nepexto pacientům, kteří mají také středně těžkou až těžkou alkoholickou hepatitidu.

## Wegenerova granulomatóza

Placebem kontrolovaná studie, v níž bylo 89 dospělých pacientů léčeno etanerceptem a standardní terapií (zahrnující cyklofosamid nebo methotrexát a glukokortikoidy) v průměru po dobu 25 měsíců, neprokázala účinnost etanerceptu při léčení Wegenerovy granulomatózy. U pacientů léčených etanerceptem byl signifikantně vyšší výskyt různých typů malignit (jiných než kožních) než v kontrolní skupině. Nepexto se nedoporučuje k léčení Wegenerovy granulomatózy.

## Hypoglykémie u pacientů s léčbou diabetu

U pacientů léčených antidiabetiky byly po zahájení léčby etanerceptem hlášeny případy hypoglykémie. U některých z těchto pacientů bylo nutné snížit dávky antidiabetik.

## Zvláštní populace

### *Starší osoby*

U pacientů ve věku 65 let a starších, kterým byl podáván etanercept, ve srovnání s mladšími pacienty, ve studiích fáze 3 u revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy, nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v nežádoucích účincích, závažných nežádoucích účincích a závažných infekcích. Léčbě starších pacientů musí být však věnována zvýšená pozornost, zvláště pak s důrazem na výskyt infekcí.

### *Pediatrická populace*

### Očkování

Doporučuje se, aby pediatričtí pacienti absolvovali všechna očkování podle platných očkovacích schémata pokud možno před zahájením terapie etanerceptem (viz Očkování uvedené výše).

### Přípravek Nepexto obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Současná léčba s anakinrou

U dospělých pacientů léčených současně etanerceptem a anakinrou byla pozorována vyšší četnost závažných infekcí ve srovnání s pacienty léčenými samotným etanerceptem nebo samotnou anakinrou (starší data).

Navíc ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii dospělých pacientů na základní léčbě methotrexátem byla u pacientů léčených současně etanerceptem a anakinrou pozorována vyšší četnost závažných infekcí (7 %) a neutropenie než u pacientů, léčených samotným etanerceptem (viz bod 4.4 a 4.8). Etanercept v kombinaci s anakinrou neprokázal zvýšení klinického prospěchu, a proto se nedoporučuje.

### Současná léčba s abataceptem

V klinických studiích vedlo současné podávání abataceptu a etanerceptu ke zvýšené incidenci závažných nežádoucích příhod. Tato kombinace neprokázala lepší klinický benefit; takové použití se nedoporučuje (viz bod 4.4).

### Současná léčba se sulfasalazinem

V klinické studii na dospělých pacientech, kteří dostávali pevně stanovené dávky sulfasalazinu, ke kterým byl přidán etanercept, zaznamenali statisticky významný pokles průměrného počtu bílých krvinek ve srovnání se skupinou léčenou buď samotným etanerceptem, nebo samotným sulfasalazinem. Klinický význam této interakce není známý. Při zvažování kombinované terapie se sulfasalazinem musí být lékaři opatrní.

### Žádné interakce

V klinických studiích při podávání etanerceptu s glukokortikoidy, salicyláty (kromě sulfasalazinu), nesteroidními antirevmatiky (NSAID), analgetiky nebo methotrexátem nebyly pozorovány žádné interakce. Pokyny ohledně vakcinace viz bod 4.4.

Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce nebyly pozorovány ve studiích s methotrexátem, digoxinem ani s warfarinem.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí zvážit používání vhodné antikoncepce k zabránění otěhotnění v průběhu léčby a 3 týdny po ukončení léčby přípravkem Nepexto.

### Těhotenství

Toxikologické studie na potkanech a králících neodhalily žádné poškození plodu nebo narozených mláďat etanerceptem. Účinky etanerceptu na výsledek těhotenství byly hodnoceny ve dvou observačních kohortových studiích. Vyšší frekvence závažných vrozených vad byla pozorována v jedné observační studii porovnávající těhotenství vystavená etanerceptu ( $n < 370$ ) během prvního trimestru s těhotenstvími nevystavenými etanerceptu či jiným antagonistům TNF ( $n = 164$ ) (adjustovaný poměr šancí [odds ratio] 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Nejčastěji hlášené typy závažných

vrozených vad se shodovaly s těmi nejčastěji hlášenými u běžné populace a nebyl identifikován žádný zvláštní obraz abnormalit. Studie nezjistila vyšší míru spontánního potratu, porodu mrtvého plodu nebo menších malformací. V jiné observační mezinárodní registrové studii, která porovnávala riziko nežádoucího výsledku těhotenství u žen vystavených etanerceptu během prvních 90 dní těhotenství ( $n = 425$ ) a u žen vystavených nebiologickým lékům ( $n = 3\,497$ ), nebylo zaznamenáno zvýšené riziko závažných vrozených vad (neadjustovaný poměr šancí [OR] = 1,22, 95% CI: 0,79–1,90; adjustovaný OR = 0,96, 95% CI: 0,58–1,60 po adjustaci z hlediska země, onemocnění matky, parity, věku matky a kouření v časně fázi těhotenství). Z této studie nevyplynulo ani zvýšené riziko menších vrozených vad, předčasného porodu, porodu mrtvého plodu nebo infekcí v průběhu prvního roku života u kojenců narozených ženám, které byly během těhotenství vystaveny etanerceptu. Přípravek Nepexto se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné.

Etanercept prostupuje placentou a byl zjištěn v séru novorozenců narozených pacientkám léčeným během těhotenství etanerceptem. Klinický dopad této skutečnosti není znám, u novorozenců však může existovat zvýšené riziko infekce. Podávání živé vakcíny novorozencům po dobu 16 týdnů od poslední dávky přípravku Nepexto matce se obecně nedoporučuje.

### Kojení

U kojících potkanů se etanercept po subkutánním podání vylučoval do mléka a objevil se v séru mláďat. Omezené informace z publikované literatury ukazují, že v lidském mléku byly zjištěny nízké hladiny etanerceptu. Použití etanerceptu v období kojení lze zvážit, je nutno vzít v úvahu prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby pro matku.

Očekává se, že systémová expozice u kojených dětí bude nízká, protože etanercept se do značné míry rozkládá v gastrointestinálním traktu, ale k dispozici jsou pouze omezené údaje ohledně systémové expozice u kojených dětí. Podávání živých vakcín (např. BCG) kojenému dítěti, když matka dostává etanercept, lze proto zvážit 16 týdnů po ukončení kojení (nebo dříve, pokud hladiny etanerceptu v séru dítěte nejsou detekovatelné).

### Fertilita

Preklinické údaje o perinatální a postnatální toxicitě etanerceptu a o jeho účincích na fertilitu a celkovou reprodukční schopnost nejsou k dispozici.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Nepexto nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou reakce v místě aplikace (jako jsou bolest, otoky, svědění, zarudnutí a krvácení v místě vpichu), infekce (např. infekce horních cest dýchacích, zánět průdušek, infekce močového měchýře a kožní infekce), bolest hlavy, alergické reakce, tvorba autoprotilátek, svědění a horečka.

U pacientů léčených etanerceptem byly také hlášeny závažné nežádoucí účinky. Antagonisté TNF, jako je etanercept, působí na imunitní systém a jejich podávání může ovlivnit přirozenou ochranu organismu proti infekcím a vzniku malignit. Závažné infekce postihují méně než 1 ze 100 pacientů léčených etanerceptem. Hlášení zahrnovala fatální a život ohrožující infekce a sepsi. U pacientů léčených etanerceptem se také vyskytla hlášení o různých typech malignit včetně karcinomu prsu, plic a lymfatických uzlin (lymfom).

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunitní reakce. Mezi ně také patří vzácná hlášení pancytopenie a velmi vzácného výskytu aplastické anémie. Při podávání etanerceptu se objevily vzácně, respektive velmi vzácně, případy centrální a periferní demyelinizace. Vzácně byly hlášeny případy lupusu, s lupusem souvisejících onemocnění a vaskulitidy.

## Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující přehled nežádoucích účinků je založen na zkušenostech z klinických studií u dospělých a zkušenostech po uvedení přípravku na trh.

Ve skupinách tříděných podle orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny vedle označení jejich frekvence (počtu pacientů, u nichž se tato reakce očekává) na základě těchto kategorií: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| <b>Třída orgánových systémů</b>                                         | <b>Velmi časté<br/><math>\geq 1/10</math></b>                                          | <b>Časté<br/><math>\geq 1/100</math> až<br/><math>&lt; 1/10</math></b>       | <b>Méně časté<br/><math>\geq 1/1\,000</math> až<br/><math>&lt; 1/100</math></b>                     | <b>Vzácné<br/><math>\geq 1/10\,000</math> až<br/><math>&lt; 1/1\,000</math></b>                                                                                                                                                                                                               | <b>Velmi vzácné<br/><math>&lt; 1/10\,000</math></b> | <b>Není známo<br/>(z dostupných<br/>údajů nelze určit)</b>  |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace                                                     | Infekce (včetně infekce horních cest dýchacích, bronchitidy, cystitidy, infekce kůže)* |                                                                              | Závažné infekce (včetně pneumonie, celulitidy, bakteriální artritidy, sepse a parazitární infekce)* | Tuberkulóza, oportunní infekce (včetně invazivních plísňových, protozoálních, bakteriálních, atypických mykobakteriálních, virových infekcí a legionelózy)*                                                                                                                                   |                                                     | Reaktivace hepatitidy B, listerióza                         |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) |                                                                                        |                                                                              | Nemelanomový karcinom kůže* (viz bod 4.4)                                                           | Maligní melanom (viz bod 4.4), lymfom, leukémie                                                                                                                                                                                                                                               |                                                     | Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4), Kaposiho sarkom    |
| Poruchy krve a lymfatického systému                                     |                                                                                        |                                                                              | Trombocytopenie, anémie, leukopenie, neutropenie                                                    | Pancytopenie*                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Aplastická anémie*                                  | Hemofagocytyjící histiocytóza (syndrom aktivace makrofágů)* |
| Poruchy imunitního systému                                              |                                                                                        | Alergické reakce (viz Poruchy kůže a podkožní tkáně), tvorba autoprotilátek* | Vaskulitida (včetně vaskulitidy s pozitivními protilátkami proti cytoplazmě neutrofilů)             | Závažné alergické/anafylaktické reakce (včetně angioedému, bronchospasmus), sarkoidóza                                                                                                                                                                                                        |                                                     | Zhoršení příznaků dermatomyositidy                          |
| Poruchy nervového systému                                               | Bolest hlavy                                                                           |                                                                              |                                                                                                     | Případy demyelinizace CNS připomínající roztroušenou sklerózu nebo lokalizované demyelinizační stavy, jako např. optická neuritida a transversální myelitida (viz bod 4.4), periferní demyelinizační stavy včetně syndromu Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, |                                                     |                                                             |

| <b>Třída<br/>orgánových<br/>systémů</b>                             | <b>Velmi časté<br/>≥ 1/10</b>                                                                        | <b>Časté<br/>≥ 1/100 až<br/>&lt; 1/10</b> | <b>Méně časté<br/>≥ 1/1 000 až<br/>&lt; 1/100</b>                                                                                                                  | <b>Vzácné<br/>≥ 1/10 000 až<br/>&lt; 1/1 000</b>                                                                                                      | <b>Velmi<br/>vzácné<br/>&lt; 1/10 000</b> | <b>Není známo<br/>(z dostupných<br/>údajů nelze určit)</b> |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                                                     |                                                                                                      |                                           |                                                                                                                                                                    | demyelinizační<br>polyneuropatie a<br>multifokální<br>neuropatie<br>motoneuronů (viz<br>bod 4.4), záchvat                                             |                                           |                                                            |
| Poruchy oka                                                         |                                                                                                      |                                           | Uveitida,<br>skleritida                                                                                                                                            |                                                                                                                                                       |                                           |                                                            |
| Srdeční poruchy                                                     |                                                                                                      |                                           | Zhoršení<br>městnavého<br>srdečního<br>selhání (viz bod<br>4.4)                                                                                                    | Nový nástup<br>městnavého<br>srdečního<br>selhání (viz bod 4.4)                                                                                       |                                           |                                                            |
| Respirační,<br>hrudní a<br>mediastinální<br>poruchy                 |                                                                                                      |                                           |                                                                                                                                                                    | Intersticiální plicní<br>onemocnění (včetně<br>pneumonitidy a<br>plicní fibrózy)*                                                                     |                                           |                                                            |
| Gastrointestiná<br>lní poruchy                                      |                                                                                                      |                                           | Zánětlivé<br>střevní<br>onemocnění                                                                                                                                 |                                                                                                                                                       |                                           |                                                            |
| Poruchy jater<br>a žlučových<br>cest                                |                                                                                                      |                                           | Zvýšené jaterní<br>enzymy*                                                                                                                                         | Autoimunitní<br>hepatitida*                                                                                                                           |                                           |                                                            |
| Poruchy kůže<br>a podkožní<br>tkáně                                 |                                                                                                      | Pruritus,<br>vyrážka                      | Angioedém,<br>psoriáza (včetně<br>nového<br>nástupu nebo<br>zhoršující se a<br>pustulózní,<br>zejména dlaní a<br>chodidel),<br>kopřivka,<br>psoriatické<br>vyrážky | Stevensův-<br>Johnsonův<br>syndrom, kožní<br>vaskulitida (včetně<br>hypersenzitivní<br>vaskulitidy),<br>erythema<br>multiforme,<br>lichenoidní reakce | Toxická<br>epidermální<br>nekrolýza       |                                                            |
| Poruchy<br>svalové a<br>kosterní<br>soustavy a<br>pojivové<br>tkáně |                                                                                                      |                                           |                                                                                                                                                                    | Kožní lupus<br>erythematodes,<br>subakutní kožní<br>lupus<br>erythematodes,<br>onemocnění<br>připomínající lupus<br>erythematodes                     |                                           |                                                            |
| Poruchy<br>ledvin<br>a močových<br>cest                             |                                                                                                      |                                           |                                                                                                                                                                    | Glomerulonefritida                                                                                                                                    |                                           |                                                            |
| Celkové<br>poruchy a<br>reakce v<br>místě<br>aplikace               | Reakce v místě<br>injekce (včetně<br>krvácení,<br>podlitin,<br>erytému, svědění,<br>bolesti, otoku)* | Pyrexie                                   |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                       |                                           |                                                            |

\* Viz Popis vybraných nežádoucích účinků níže.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění*

V klinických studiích zahrnujících 4 114 pacientů s revmatoidní artritidou léčených etanerceptem přibližně až 6 let, včetně 231 pacientů léčených etanerceptem v kombinaci s methotrexátem ve dvouroční aktivním komparátorem kontrolované studii, bylo zjištěno sto dvacet devět (129) nových maligních nádorů různých typů. Zjištěná míra incidence v těchto studiích byla podobná očekávané incidenci v obdobném vzorku běžné populace. V klinických studiích zahrnujících 240 pacientů s psoriatickou artritidou léčených etanerceptem přibližně 2 roky byly hlášeny celkem 2 malignity. V klinických studiích zahrnujících 351 pacientů s ankylozující spondylitidou trvající déle než 2 roky bylo u pacientů léčených etanerceptem hlášeno 6 malignit. Ve skupině 2 711 pacientů s ložiskovou psoriázou léčených etanerceptem bylo ve dvojité zaslepených a otevřených klinických studiích v trvání až 2,5 roku hlášeno 30 maligních nádorů a 43 nemelanomových karcinomů kůže.

V klinických studiích zahrnujících 7 416 pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou a psoriázou léčených etanerceptem bylo celkem hlášeno 18 lymfomů.

Zprávy o různých maligních nádorech (včetně karcinomu prsu, plic a lymfomu) byly rovněž získány v období po uvedení přípravku na trh (viz bod 4.4).

#### *Reakce v místě aplikace injekce*

Ve srovnání s placebem měli pacienti s revmatickými chorobami léčení etanerceptem signifikantně vyšší incidenci reakcí v místě aplikace injekce (36 % versus 9 %). Lokální reakce byly pozorovány obvykle během prvního měsíce podávání. Přetrvávaly v průměru přibližně 3–5 dnů. Většina lokálních reakcí po injekci etanerceptu nevyžadovala léčbu. Pacienti, kteří byli léčeni, dostali převážně lokální léčbu, například kortikosteroidy, nebo perorálně antihistaminika. Dodatečně se u některých pacientů rozvinula opožděná reakce v posledním místě aplikace se současným projevem reakce v předchozím místě aplikace. Tyto reakce byly všeobecně přechodného rázu a po odléčení se neopakovaly.

V kontrolovaných studiích u pacientů s ložiskovou psoriázou se rozvinula v průběhu prvních 12 týdnů lokální reakce v místě injekce u 13,6 % pacientů léčených etanerceptem v porovnání s 3,4 % pacientů léčených placebem.

#### *Závažné infekce*

V placebem kontrolovaných studiích nebyla pozorována zvýšená incidence vážných infekcí (fatálních, život ohrožujících nebo vyžadujících hospitalizaci nebo podání intravenózních antibiotik). Závažné infekce se vyskytly u 6,3% pacientů s revmatoidní artritidou, léčených etanerceptem až po dobu 48 měsíců. Tyto zahrnovaly absces (různě lokalizovaný), bakteriémii, bronchitidu, bursitidu, celulitidu, cholecystitidu, průjem, divertikulitidu, endokarditidu (suspektní), gastroenteritidu, hepatitidu B, herpes zoster, bérkové vředy, infekce dutiny ústní, osteomyelitidu, otitidu, peritonitidu, pneumonii, pyelonefritidu, sepsi, septickou artritidu, sinusitidu, infekce kůže, vředy na kůži, infekce močových cest, vaskulitidu a infekce ran. Ve dvouleté aktivním komparátorem kontrolované studii, kde byli pacienti léčeni buď jenom etanerceptem, nebo jenom methotrexátem, nebo etanerceptem v kombinaci s methotrexátem, byl podíl vážných infekcí v léčených skupinách podobný. Nelze však vyloučit, že by kombinace etanerceptu s methotrexátem mohla být spojena se zvýšením podílu infekcí.

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů nebyl u pacientů s ložiskovou psoriázou léčených etanerceptem a pacientů léčených placebem pozorován rozdíl v četnosti infekcí. Závažné infekce u pacientů léčených etanerceptem zahrnovaly celulitidu, gastroenteritidu, pneumonii, cholecystitidu, osteomyelitidu, gastritidu, apendicitidu, streptokokovou fasciitidu, myositidu, septický šok, divertikulitidu a absces. Ve dvojité zaslepených i otevřených studiích u pacientů s psoriatickou artritidou byla u jednoho pacienta hlášena závažná infekce (pneumonie).

Během používání etanerceptu byly hlášeny závažné a fatální infekce; zjištěné patogeny zahrnovaly bakterie, mykobakterie (včetně tuberkulózy), viry a plísňe. Některé z nich se objevily v průběhu několika týdnů po zahájení terapie etanerceptem u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří současně

měli takové choroby jako např. diabetes, městnavé srdeční selhání, aktivní nebo chronickou infekci v anamnéze (viz bod 4.4). Terapie přípravkem Nepexto může zvýšit mortalitu u pacientů se sepsí.

V souvislosti s podáváním etanerceptu byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plísňových, parazitárních (zahrnující protozoální), virových (zahrnující herpes zoster), bakteriálních (zahrnující *Listerie* a *Legionelly*) a atypických mykobakteriálních infekcí. V souhrnných údajích získaných z klinických studií byla celková incidence oportunních infekcí u 15 402 subjektů léčených etanerceptem 0,09 %. Míra četnosti vzhledem k expozici byla 0,06 příhody na 100 pacientoroků. V používání po uvedení přípravku na trh tvořily invazivní plísňové infekce přibližně polovinu všech hlášených případů oportunních infekcí v celosvětovém měřítku. Nejčastěji hlášené invazivní plísňové infekce zahrnovaly druhy *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* a *Histoplasma*. U pacientů, kteří prodělali oportunní infekce, činily invazivní plísňové infekce více než polovinu fatálních případů. Většinu případů s fatálním zakončením tvořili pacienti s pneumonií vyvolanou *Pneumocystis*, nespecifickými systémovými plísňovými infekcemi a aspergilózou (viz bod 4.4).

#### *Autoprotilátky*

Vzorky séra léčených dospělých pacientů byly v několika časových obdobích testovány na autoprotilátky. U pacientů s revmatoidní artritidou bylo z hlediska hodnocení antinukleárních protilátek (ANA) zjištěno, že ve skupině pacientů léčených etanerceptem bylo vyšší procento pacientů (11 %) s nově vyvinutými pozitivními protilátkami ( $\geq 1:40$ ) než ve skupině léčené placebem (5 %). Vyšší procento pacientů s nově vyvinutými protilátkami proti dvouvláknové DNA bylo také stanoveno radioimunotestem (15 % pacientů léčených etanerceptem versus 4 % v placebové skupině) a stanovením *Crithidia luciliae* (3 % pacientů léčených etanerceptem ve srovnání s 0 % ve skupině placeba). Podobně se v porovnání s pacienty léčenými placebem zvýšil ve skupině pacientů léčených etanerceptem počet nemocných s nově vyvinutými antikardiolipinovými protilátkami. Dopad dlouhodobé léčby etanerceptem na rozvoj autoimunitních onemocnění není znám.

Vzácně se u některých pacientů, včetně pacientů s pozitivním revmatoidním faktorem, vyskytly případy vzniku autoprotilátek ve spojení s lupus-like syndromem nebo exantémem, které klinicky a biopticky odpovídají subakutnímu kožnímu lupusu nebo diskoidnímu lupusu.

#### *Pancytopenie a aplastická anémie*

V hlášeních po uvedení přípravku na trh existují případy pancytopenie a aplastické anémie, některé z nich s fatálním koncem (viz bod 4.4).

#### *Intersticiální plicní onemocnění*

V kontrolovaných klinických studiích etanerceptu byla u všech indikací frekvence (procento případů) intersticiálního plicního onemocnění u pacientů léčených etanerceptem bez souběžné léčby methotrexátem 0,06 % (četnost „vzácné“). V kontrolovaných klinických studiích, které povolovaly souběžnou léčbu etanerceptem a methotrexátem, byla frekvence (procento případů) intersticiálního plicního onemocnění 0,47 % (četnost „méně časté“). V hlášeních po uvedení přípravku na trh bylo zaznamenáno intersticiální onemocnění plic (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy), některá z nich byla fatální.

#### *Současná léčba s anakinrou*

Ve studiích byla u dospělých pacientů léčených současně etanerceptem a anakinrou pozorována vyšší četnost závažných infekcí než u pacientů léčených samotným etanerceptem a u 2 % pacientů (3 ze 139) došlo k neutropenii (absolutní počet neutrofilů pod  $1\,000/\text{mm}^3$ ). U jednoho pacienta s neutropenií se rozvinula celulitida, která byla zvládnuta hospitalizací (viz bod 4.4 a 4.5).

#### *Zvýšené hladiny jaterních enzymů*

Ve dvojité zaslepených obdobích kontrolovaných klinických studií etanerceptu byla u všech indikací frekvence (procento případů) nežádoucích účinků v podobě zvýšené hladiny jaterních enzymů u pacientů léčených etanerceptem bez souběžné léčby methotrexátem 0,54 % (četnost „méně časté“). Ve dvojité zaslepených obdobích kontrolovaných klinických studií, které povolovaly souběžnou léčbu etanerceptem a methotrexátem, byla frekvence (procento případů) nežádoucích účinků v podobě zvýšené hladiny jaterních enzymů 4,18 % (četnost „časté“).

### *Autoimunitní hepatitida*

V kontrolovaných klinických studiích etanerceptu byla u všech indikací frekvence (procento případů) autoimunitní hepatitidy u pacientů léčených etanerceptem bez souběžné léčby methotrexátem 0,02 % (četnost „vzácné“). V kontrolovaných klinických studiích, které povolovaly souběžnou léčbu etanerceptem a methotrexátem, byla frekvence (procento případů) autoimunitní hepatitidy 0,24 % (četnost „méně časté“).

### Pediatrická populace

#### *Nežádoucí účinky u dětských pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou*

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou byly obdobné, co do typu a frekvence, jako u dospělých pacientů. Rozdíly a další speciální úvahy jsou diskutovány v následujících odstavcích.

Infekce pozorované v klinických studiích u pacientů ve věku 2–18 let s juvenilní idiopatickou artritidou byly obecně lehkého až středně těžkého typu a odpovídaly infekcím běžně pozorovaným u ambulantních pacientů pediatrické populace. Hlášené závažné nežádoucí účinky zahrnovaly plané neštovice se známkami a příznaky aseptické meningitidy, vyléčené bez následků (viz také bod 4.4), apendicitidu, gastroenteritidu, deprese / poruchy osobnosti, kožní vředy, ezofagitidu/gastritidu, septický šok vyvolaný streptokokem skupiny A, diabetes mellitus 1. typu, infekce měkkých tkání a pooperační infekce ran.

V jedné studii 43 z 69 dětí (tj. 62 %) s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 4–17 let prodělalo infekci v průběhu tříměsíčního léčení etanerceptem (část I, otevřená fáze) a frekvence a závažnost infekcí byla podobná jako u 58 pacientů, kteří dokončili 12měsíční otevřenou pokračovací terapii. Druhy a poměr nežádoucích účinků (NÚ) u pacientů s idiopatickou juvenilní artritidou byly podobné těm, které byly pozorovány ve studiích podávání etanerceptu u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou, a většinou byly mírné. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny častěji u 69 pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou léčenou po 3 měsíce etanerceptem než u 349 dospělých pacientů s revmatoidní artritidou. Zahrnovaly bolesti hlavy (19 % pacientů, tj. 1,7 NÚ/pac./rok), nevolnost (9 %, tj. 1,0 NÚ/pac./rok), bolest břicha (19 %, 0,74 NÚ/pac./rok) a zvracení (13 %, 0,74 NÚ/pac./rok).

V klinických studiích s juvenilní idiopatickou artritidou byla 4 hlášení syndromu aktivace makrofágů.

#### *Nežádoucí účinky u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou*

Ve studii trvající 48 týdnů s 211 dětmi ve věku 4–17 let s ložiskovou psoriázou byly hlášeny podobné nežádoucí účinky jako v předchozích studiích u dospělých s ložiskovou psoriázou.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

V průběhu klinického hodnocení léčení revmatoidní artritidy nebyla pozorována toxicita limitující dávku. Nejvyšší hodnocená dávka byla zátěžová intravenózní dávka 32 mg/m<sup>2</sup>, po níž následovala subkutánní dávka 16 mg/m<sup>2</sup> podávaná 2× týdně. Jeden pacient s revmatoidní artritidou si omylem aplikoval subkutánně 62 mg etanerceptu 2× týdně po dobu 3 týdnů bez nežádoucích účinků. Není známo žádné antidotum etanerceptu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ )  
ATC kód: L04AB01

Nepexto je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Tumor nekrotizující faktor (TNF) je dominantním cytokinem v zánětlivém procesu revmatoidní artritidy. Zvýšené hladiny TNF byly také nalezeny v synovii a psoriatických placích u pacientů s psoriatickou artritidou a v séru i synoviální tkáni u pacientů s ankylozující spondylitidou. U ložiskové psoriázy vede infiltrace zánětlivými buňkami, včetně T-lymfocytů, ke zvýšení hladin TNF v psoriatických lézích v porovnání s jeho hladinami v nezasazené kůži. Etanercept je kompetitivním inhibitorem vazby TNF na jeho buněčné povrchové receptory, čímž inhibuje biologickou aktivitu TNF. TNF a lymfotoxin jsou prozánětlivé cytokiny, které se vážou ke dvěma odlišným povrchovým buněčným receptorům: TNF receptor p55 (55 kilodaltonů) a p75 (75 kilodaltonů). Oba TNF receptory se přirozeně vyskytují buď jako membránově vázané, nebo ve volné formě. Volné TNF receptory jsou považovány za regulátory biologické aktivity TNF.

TNF a lymfotoxin existují převážně jako homotrimery, jejichž biologická aktivita je závislá na zkříženém navázání (cross-linking) na TNF receptory vázané na povrchu buněk. Dimery volných receptorů, jako je etanercept, mají vyšší afinitu k TNF než monomerní receptory a jsou zjevně silnějšími kompetitivními inhibitory vazby TNF na jeho buněčné receptory. Navíc použití Fc regionu imunoglobulinu jako spojujícího elementu v konstrukci dimerického receptoru mu dodává delší poločas v séru.

#### Mechanismus účinku

Většina patologických procesů v kloubu s revmatoidní artritidou a ankylozující spondylitidou nebo v kůži u ložiskové psoriázy je ovlivňována prozánětlivými molekulami, které jsou součástí procesů řízených TNF. Má se za to, že mechanismus účinku etanerceptu je kompetitivní inhibice vazby TNF na jeho povrchové buněčné receptory, vytvoření biologicky neaktivního TNF a tím zabránění buněčné odpovědi. Etanercept může také ovlivňovat buněčné odpovědi řízené dalšími molekulami, které jsou indukovány prostřednictvím TNF (např. cytokiny, adhezivní molekuly nebo proteinázy).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Tato část popisuje údaje ze čtyř randomizovaných kontrolovaných studií u dospělých s revmatoidní artritidou, z jedné studie u dospělých s psoriatickou artritidou, z jedné studie u dospělých s ankylozující spondylitidou, ze dvou studií u dospělých s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou, ze čtyř studií u dospělých s ložiskovou psoriázou, ze tří studií u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou a z jedné studie u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou.

##### *Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou*

Účinnost etanerceptu byla hodnocena v randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii. Studie hodnotila 234 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, u nichž selhala předchozí terapie minimálně jedním, ale ne více než čtyřmi chorobu modifikujícími léky (DMARD). Etanercept v dávkách 10 mg nebo 25 mg nebo placebo byly 2× týdně subkutánně podávány po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců. Výsledky této kontrolované studie byly vyjádřeny v procentech zlepšení revmatoidní artritidy s použitím kritérií odpovědi podle ACR (American College of Rheumatology).

Odpovědi ACR 20 a 50 byly vyšší u pacientů léčených etanerceptem ve 3. a 6. měsíci než u pacientů

dostávajících placebo (ACR 20: etanercept 62 % a 59 %, placebo 23 % a 11 % ve 3. a 6. měsíci; ACR 50: etanercept 41 % a 40 %, placebo 8 % a 5 % ve 3. a 6. měsíci;  $p < 0,01$  etanercept vs. placebo ve všech časových úsecích pro obě odpovědi ACR 20 a ACR 50).

Přibližně u 15 % pacientů léčených etanerceptem bylo dosaženo odpovědi ACR 70 ve 3. a 6. měsíci ve srovnání s méně než 5 % pacientů ve skupině dostávající placebo. Ve skupině léčené etanerceptem se klinická odpověď obvykle dostavila během 1–2 týdnů od zahájení a téměř vždy k ní došlo do 3 měsíců. Byla pozorována závislost na dávce: výsledky léčení 10 mg etanerceptu byly uprostřed mezi placebem a dávkou 25 mg. Výsledky léčby etanerceptem byly signifikantně lepší než podávání placebo ve všech ukazatelích kritérií ACR, jakož i v dalších ukazatelích aktivity revmatoidní artritidy, které nebyly součástí hodnocení odpovědi na léčbu dle ACR, jako např. ranní ztuhlost. V průběhu klinického hodnocení pacienti každé 3 měsíce vyplňovali dotazník zdravotního hodnocení (HAQ), který zahrnoval otázky na invaliditu, vitalitu, duševní zdraví, celkový zdravotní stav a oblasti zdravotního stavu, které mají spojitost s artritidou. U pacientů léčených etanerceptem došlo po 3 a 6 měsících ke zlepšení ve všech oblastech hodnocených v dotazníku ve srovnání s kontrolní skupinou.

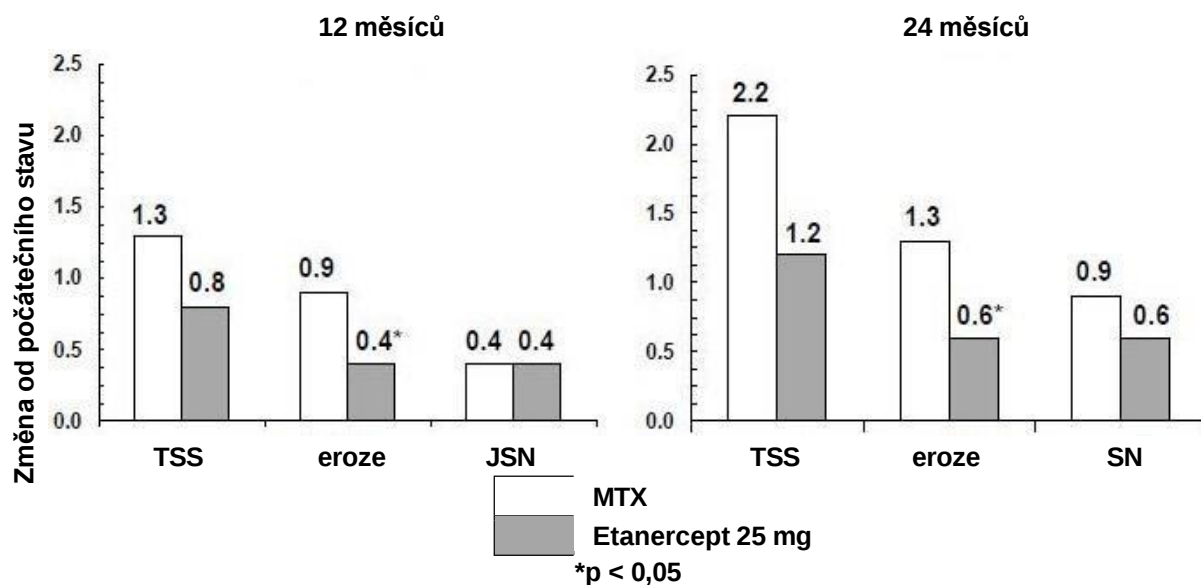
Po ukončení podávání etanerceptu se příznaky artritidy objevily znovu všeobecně do jednoho měsíce. Výsledky otevřené studie prokázaly, že opětovné zahájení léčby etanerceptem po přerušení, trvajícím až 24 měsíců, vedlo ke stejné výsledné odpovědi, jaké bylo dosaženo u pacientů, kterým byl etanercept podáván bez přerušení. V otevřené studii dlouhodobého podávání etanerceptu bez přerušení byla pozorována přetrvávající odpověď po dobu až 10 let.

Účinnost etanerceptu byla porovnávána s methotrexátem v randomizované, aktivním komparátorem kontrolované studii, mající jako primární kritérium hodnocení zaslepené radiografické hodnocení u 632 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou (trvání kratší než 3 roky), kteří předtím nebyli nikdy léčeni methotrexátem. Etanercept byl podáván subkutánně (s.c) v dávkách 10 nebo 25 mg 2× týdně po dobu až 24 měsíců. Dávky methotrexátu byly zvyšovány od 7,5 mg/týden až maximálně na 20 mg/týden po dobu prvních 8 týdnů studie a pokračovaly až 24 měsíců. Klinické zlepšení, včetně nástupu účinku do 2 týdnů při dávkách etanerceptu 25 mg, bylo podobné tomu, jež bylo pozorováno u předchozích studií, a přetrvávalo až 24 měsíců. Při zahájení měli pacienti střední stupeň neschopnosti s průměrným skóre HAQ 1,4–1,5. Léčba etanerceptem 25 mg vedla po 12 měsících k podstatnému zlepšení a k dosažení normálního skóre HAQ (méně než 0,5) u 44 % pacientů. Tento přínos přetrvával ve 2. roce studie.

V této studii byly radiograficky vyhodnoceny strukturální změny kloubů a byly vyjádřeny jako změna TSS (Total Sharp Score) a jeho komponent, tj. skóre erozí a Joint Space Narrowing (JSN) Score.

Radiogramy rukou/zápěstí a nohou byly hodnoceny při zahájení, po 6, 12 a 24 měsících. Etanercept v dávce 10 mg měl konzistentně nižší účinek na strukturální poškození než dávka 25 mg. Ve skóre erozí byl po 12 a 24 měsících etanercept v dávce 25 mg signifikantně lepší než methotrexát. Rozdíly mezi methotrexátem a etanerceptem v dávce 25 mg v TSS a JSN nebyly statisticky významné. Výsledky jsou uvedené na následujícím obrázku.

### Radiografická progresse: porovnání etanerceptu vs. methotrexátu u pacientů s revmatoidní artritidou v trvání do 3 let



V jiné dvojité zaslepené randomizované studii kontrolované aktivním komparátorem na 682 dospělých pacientech s aktivní revmatoidní artritidou v trvání od 6 měsíců do 20 let (průměrně 5 let), kteří měli méně než uspokojivou odpověď nejméně na jedno chorobu modifikující antirevmatikum (DMARD), jiné než methotrexát, byla porovnávána klinická účinnost, bezpečnost a radiografický vývoj u pacientů léčených buď samotným etanerceptem (2× týdně 25 mg), nebo samotným methotrexátem (7,5–20 mg za týden, střední dávka 20 mg), nebo kombinací etanercept a methotrexát.

Pacienti léčení kombinací etanercept a methotrexát měli signifikantně vyšší odpovědi ACR 20, ACR 50 a ACR 0 a zlepšení ve skóre DAS a HAQ po 24 i po 52 týdnech než pacienti ve skupinách léčených monoterapií jedné z látek (výsledky jsou uvedeny v tabulce níže). Signifikanční výhody pro etanercept v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií etanerceptem a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

**Výsledky klinické účinnosti po 12 měsících: porovnání léčení etanerceptem vs. methotrexát vs. etanercept v kombinaci s methotrexátem u pacientů s revmatoidní artritidou v trvání od 6 měsíců do 20 let**

| Hodnocený ukazatel              | Methotrexát<br>(n = 228) | Etanercept<br>(n = 223) | Etanercept +<br>methotrexát<br>(n = 231) |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------------------------|
| <b>Odpovědi ACR<sup>a</sup></b> |                          |                         |                                          |
| ACR 20                          | 58,8 %                   | 65,5 %                  | 74,5 % †,φ                               |
| ACR 50                          | 36,4 %                   | 43,0 %                  | 63,2 % †,φ                               |
| ACR 70                          | 16,7 %                   | 22,0 %                  | 39,8 % †,φ                               |
| <b>DAS</b>                      |                          |                         |                                          |
| Základní skóre <sup>b</sup>     | 5,5                      | 5,7                     | 5,5                                      |
| Skóre v 52. týdnu <sup>b</sup>  | 3,0                      | 3,0                     | 2,3 †,φ                                  |
| Remise                          | 14 %                     | 18 %                    | 37 % †,φ                                 |
| <b>HAQ</b>                      |                          |                         |                                          |
| Základní                        | 1,7                      | 1,7                     | 1,8                                      |
| 52. týden                       | 1,1                      | 1,0                     | 0,8 †,φ                                  |

a: Pacienti, kteří nedokončili 12 měsíců ve studii, byli považováni za na léčbu neodpovídající.

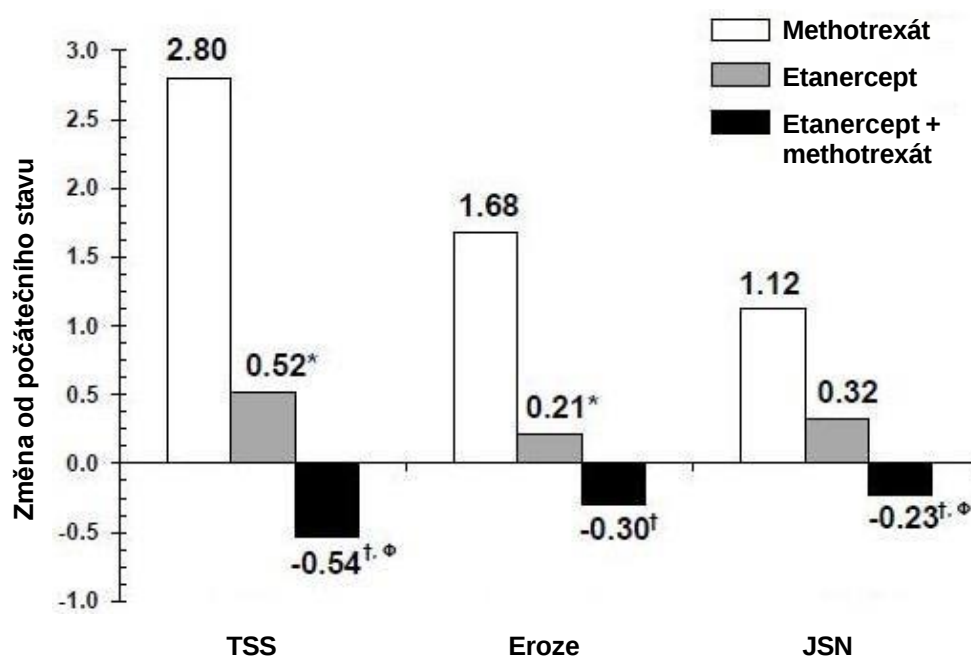
b: Hodnoty DAS představují střední hodnoty.

c: Remise je definována jako DAS

Párové porovnání p-hodnot: † =  $p < 0,05$  k porovnání etanercept + methotrexát vs. methotrexát a  $\phi = p < 0,05$  k porovnání etanercept + methotrexát vs. etanercept.

Radiografický vývoj po 12 měsících byl ve skupině léčené etanerceptem signifikantně nižší než ve skupině léčené methotrexátem, zatímco kombinovaná terapie byla ve zpomalení radiografického vývoje signifikantně lepší než obě monoterapie (viz obrázek níže).

**Radiografický vývoj: porovnání léčení etanercept vs. methotrexát vs. etanercept i v kombinaci s methotrexátem u pacientů s revmatoidní artritidou v trvání od 6 měsíců do 20 let (výsledky po 12 měsících)**



Párové porovnání p-hodnot: \* =  $p < 0,05$  k porovnání etanercept vs. methotrexát, † =  $p < 0,05$  k porovnání etanercept + methotrexát vs. methotrexát a  $\Phi = p < 0,05$  k porovnání etanercept + methotrexát vs. etanercept.

Signifikantní výhody pro etanercept v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií etanerceptem a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících. Obdobně

signifikanční výhody pro monoterapii etanerceptem v porovnání s monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

V analýze, v níž všichni pacienti, kteří z jakéhokoli důvodu ze studie odešli, byli považováni za pacienty s progresí, bylo ve skupině pacientů léčených etanerceptem v kombinaci s methotrexátem po dobu 24 měsíců vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS  $\leq 0,5$ ) v porovnání se skupinou léčenou samotným etanerceptem a samotným methotrexátem (62 %, 50 % a 36 %,  $p < 0,05$ ). Rozdíl mezi monoterapií etanerceptem a monoterapií methotrexátem byl také signifikantní ( $p < 0,05$ ). Mezi pacienty, kteří dokončili celých 24 měsíců léčby ve studii, byly podíly pacientů bez progresu v jednotlivých skupinách 78 %, 70 % a 61 %.

Bezpečnost a účinnost 50 mg etanerceptu (2 subkutánní injekce po 25 mg) podaných jednou týdně byly vyhodnoceny ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii na 420 pacientech s aktivní revmatoidní artritidou. V této studii 53 pacientů dostávalo placebo, 214 pacientů dostávalo 50 mg etanerceptu jednou týdně a 153 pacientů dostávalo 25 mg etanerceptu 2× týdně. Profily bezpečnosti a účinnosti těchto dvou léčebných režimů etanerceptu byly porovnatelné v 8. týdnu v ohlazení známek a příznaků revmatoidní artritidy; údaje z 16. týdne ukázaly komparabilitu (non-inferiorita) těchto dvou režimů.

#### *Dospělí pacienti s psoriatickou artritidou*

Účinnost etanerceptu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii na 205 pacientech s psoriatickou artritidou. Pacienti byli ve věku mezi 18 a 70 lety a měli aktivní psoriatickou artritidu (minimálně 3 oteklé klouby a minimálně 3 bolestivé klouby) nejméně v některé z následujících forem: (1) Distální interfalangeální postižení (DIP); (2) Polyartikulární artritida (absence revmatoidních uzlíků a přítomnost psoriázy); (3) Arthritis mutilans; (4) Asymetrická psoriatická artritida; (5) Ankylóza podobná spondylitidě. Pacienti také měli psoriatická ložiska o minimálním průměru 2 cm a větším.

Pacienti byli předtím léčeni nesteroidními antirevmatiky (86 %), DMARD (80 %) a kortikosteroidy (24 %). Pacienti, kteří byli současně léčeni methotrexátem (alespoň 2 měsíce), mohli pokračovat při stabilním dávkování methotrexátu  $\leq 25$  mg/týden. Dávky 25 mg etanerceptu (podloženo studiemi na stanovení dávek na pacientech s revmatoidní artritidou) nebo placebo byly podávány subkutánně 2× týdně po dobu 6 měsíců. Na konci dvojité zaslepené studie mohli pacienti vstoupit do rozšířené dlouhodobé otevřené studie v celkové délce až 2 roky.

Klinické odpovědi byly vyjádřeny jako % pacientů, u nichž bylo dosaženo odpovědi ACR 20, 50 a 70, a % pacientů se zlepšením podle kritérií odpovědi u psoriatické artritidy (PsARC). Souhrn výsledků ukazuje následující tabulka.

#### **Odpovědi pacientů s psoriatickou artritidou v placebem kontrolované studii**

| Odpověď psoriatické artritidy |          | Procento pacientů  |                       |
|-------------------------------|----------|--------------------|-----------------------|
|                               |          | Placebo<br>n = 104 | Etanercept<br>n = 101 |
| ACR 20                        | 3. měsíc | 15                 | 59 <sup>b</sup>       |
|                               | 6. měsíc | 13                 | 50 <sup>b</sup>       |
| ACR 50                        | 3. měsíc | 4                  | 38 <sup>b</sup>       |
|                               | 6. měsíc | 4                  | 37 <sup>b</sup>       |
| ACR 70                        | 3. měsíc | 0                  | 11 <sup>b</sup>       |
|                               | 6. měsíc | 1                  | 9 <sup>c</sup>        |
| PsARC                         | 3. měsíc | 31                 | 72 <sup>b</sup>       |
|                               | 6. měsíc | 23                 | 70 <sup>b</sup>       |

<sup>a</sup> 25 mg etanerceptu 2× týdně s.c.

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

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

U pacientů s psoriatickou artritidou léčených etanerceptem byla klinická odpověď zřejmá od první návštěvy (po 4 týdnech) a přetrvávala po 6 měsíců léčby. Etanercept byl signifikantně lepší než placebo ve všech charakteristikách aktivity onemocnění ( $p < 0,001$ ) a odpovědi na samotnou léčbu etanerceptem a na společné podávání etanerceptu s methotrexátem byly podobné. Kvalita života pacientů s psoriatickou artritidou byla vždy hodnocena za použití HAQ indexu invalidity. Skóre indexu invalidity se signifikantně zlepšilo ve všech hodnocených obdobích u pacientů s psoriatickou artritidou léčených etanerceptem ve srovnání s pacienty léčenými placebem ( $p < 0,001$ ).

Ve studii u pacientů s psoriatickou artritidou byly hodnoceny radiografické změny. Radiogramy rukou a zápěstí byly pořízeny při zahájení a po 6, 12 a 24 měsících. Hodnoty upraveného TSS po 12 měsících jsou uvedeny v následující tabulce. V analýze, ve které všichni pacienti, z jakéhokoli důvodu vyřazení ze studie, byli považováni za pacienty s progresí, bylo po 12 měsících ve skupině léčené etanerceptem vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS  $\leq 0,5$ ) než ve srovnávací skupině léčené placebem (73 % vs. 47 %,  $p \leq 0,001$ ). Účinek etanerceptu na radiografickou progresi přetrvával u pacientů, kteří pokračovali v léčbě během druhého roku. Zpomalení poškození periferních kloubů bylo pozorováno u pacientů se symetrickým polyartikulárním kloubním postižením.

#### Střední hodnota (SE) roční změny výchozích hodnot v celkovém Sharpově skóre

| Doba      | Placebo<br>(n = 104) | Etanercept<br>(n = 101)   |
|-----------|----------------------|---------------------------|
| 12. měsíc | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standardní chyba

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

Léčení etanerceptem vedlo k fyzickému funkčnímu zlepšení ve dvojité zaslepené etapě studie a tento přínos přetrvával po dobu dlouhodobější expozice až po 2 roky.

Pro nízký počet pacientů ve studii není dostatečný průkaz účinnosti etanerceptu u pacientů s chorobou podobnou ankylozující spondylitidě a s mutilující artritidou doprovázející psoriatické artropatie.

U pacientů s psoriatickou artritidou nebyla provedena žádná studie použití dávkovacího režimu 50 mg jednou týdně. Průkaz účinnosti pro dávkovací režim jedenkrát týdně byl u této populace pacientů založen na údajích ze studie u pacientů s ankylozující spondylitidou.

#### Dospělí pacienti s ankylozující spondylitidou

Účinnost etanerceptu u ankylozující spondylitidy byla hodnocena ve 3 randomizovaných, dvojité zaslepených studiích, porovnávajících podávání etanerceptu 25 mg dvakrát týdně s placebem. Celkem bylo zařazeno 401 pacientů, z nichž 203 bylo léčeno etanerceptem. Nejrozsáhlejší z těchto studií ( $n = 277$ ) zahrnovala pacienty ve věku od 18 do 70 let, kteří měli aktivní ankylozující spondylitidu definovanou na základě stupnice „visual analog scale“ (VAS) se skóre  $\geq 30$  u průměrné délky trvání a intenzity ranní ztuhlosti a VAS skóre  $\geq 30$  u nejméně dvou ze tří následujících parametrů: pacientovo celkové hodnocení; průměr VAS hodnot pro noční bolest zad a celkovou bolest zad; průměr 10 u otázek ze stupnice „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI). Pacienti léčení DMARD, NSAID nebo kortikosteroidy mohli pokračovat v jejich podávání ve stabilních dávkách. Do studie nebyli zařazeni pacienti s úplnou ankylozou páteře. 138 pacientům byla podávána dávka 25 mg etanerceptu (na základě studií pro stanovení dávky u pacientů s revmatoidní artritidou) nebo placebo subkutánně 2× týdně po dobu 6 měsíců.

Primárním měřítkem účinnosti (ASAS 20) bylo zlepšení o 20 a více % v alespoň 3 ze 4 domén (pacientovo celkové hodnocení, bolest zad, BASFI a zánět) Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) a žádné zhoršení ve zbývajících doméně. U ASAS 50 a 70 odpovědi byla pro 50procentní, resp. 70procentní zlepšení použita stejná kritéria.

Léčba etanerceptem ve srovnání s placebem vedla k signifikantnímu zlepšení v ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 již 2 týdny po zahájení terapie.

## Odpovědi pacientů s ankylozující spondylitidou v placebem kontrolované studii

| Odpověď ankylozující spondylitidy | Procento pacientů  |                       |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------------|
|                                   | Placebo<br>n = 139 | Etanercept<br>N = 138 |
| <b>ASAS 20</b>                    |                    |                       |
| 2 týdny                           | 22                 | 46 <sup>a</sup>       |
| 3 měsíce                          | 27                 | 60 <sup>a</sup>       |
| 6 měsíců                          | 23                 | 58 <sup>a</sup>       |
| <b>ASAS 50</b>                    |                    |                       |
| 2 týdny                           | 7                  | 24 <sup>a</sup>       |
| 3 měsíce                          | 13                 | 45 <sup>a</sup>       |
| 6 měsíců                          | 10                 | 42 <sup>a</sup>       |
| <b>ASAS 70</b>                    |                    |                       |
| 2 týdny                           | 2                  | 12 <sup>b</sup>       |
| 3 měsíce                          | 7                  | 29 <sup>b</sup>       |
| 6 měsíců                          | 5                  | 28 <sup>b</sup>       |

<sup>a</sup> p < 0,001, etanercept versus placebo

<sup>b</sup> p = 0,002, etanercept versus placebo

U pacientů s ankylozující spondylitidou léčenými etanerceptem byla zřetelná klinická odpověď v době první návštěvy (2 týdny) a přetrvávala po dobu 6 měsíců terapie. Klinická odpověď byla podobná jak u pacientů léčených při zahájení dalšími léčiv, tak u těch, kteří žádnou další terapii nedostávali.

Obdobné výsledky byly zjištěny i ve dvou menších studiích u pacientů s ankylozující spondylitidou.

Ve čtvrté studii, která byla dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná, byly hodnoceny bezpečnost a účinnost 50 mg etanerceptu (dvě s.c. injekce po 25 mg) podaných jednou týdně a 25 mg etanerceptu podaných dvakrát týdně 356 pacientům s aktivní ankylozující spondylitidou. Profily bezpečnosti a účinnosti dávkovacích režimů 50 mg jednou týdně a 25 mg dvakrát týdně byly podobné.

### *Dospělí pacienti s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou*

#### *Studie 1*

Účinnost etanerceptu u pacientů s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou (nr-AxSpa) byla hodnocena v randomizované, 12týdenní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii. Studie hodnotila 215 dospělých pacientů (modifikovaná populace určená k léčbě „intent-to-treat“) s aktivním onemocněním nr-AxSpa (ve věku 18 až 49 let), definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace ASAS pro axiální spondylartritidu, avšak nesplňovali modifikovaná New York kritéria pro AS. Dále se vyžadovalo, aby měli pacienti nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na dvě či více NSAID. V dvojitě zaslepeném období dostávali pacienti etanercept v dávce 50 mg týdně nebo placebo po dobu 12 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti (ASAS 40) bylo 40% zlepšení v alespoň třech ze čtyř domén ASAS a žádné zhoršení ve zbývajících doméně. Po dvojitě zaslepeném období následovalo nezaslepené období, během něhož všichni pacienti dostávali etanercept v dávce 50 mg týdně až po dalších 92 týdnů. Při zahájení a ve 12. a 104. týdnu se provedlo zobrazení sakroiliakálního kloubu a páteře pomocí MR ke zhodnocení zánětu.

V porovnání s placebem vedla léčba etanerceptem k statisticky významnému zlepšení v ASAS 40, ASAS 20 a ASAS 5/6. Významné zlepšení bylo pozorováno také u ASAS částečná remise a BASDAI 50. Výsledky z 12. týdne jsou uvedeny v tabulce níže.

**Odpověď z hlediska účinnosti v placebem kontrolované studii nr-AxSpa: Procento pacientů, kteří dosáhli cílových parametrů**

| Dvojitě zaslepené klinické odpovědi ve 12. týdnu | Placebo<br>N = 106 až 109* | Etanercept<br>N = 103 až 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 částečná remise                             | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>             |
| BASDAI***50                                      | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>             |

\*Někteří pacienti neposkytli úplné údaje pro každý cílový parametr

\*\*ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

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

<sup>a</sup>:  $p < 0,001$ , <sup>b</sup>:  $< 0,01$  a <sup>c</sup>:  $< 0,05$ , mezi etanerceptem a placebem

Ve 12. týdnu došlo u pacientů užívajících etanercept ke statisticky významnému zlepšení skóre SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) u sakroiliakálního kloubu (SIJ), na základě měření pomocí zobrazení MR. Upravená průměrná změna od výchozí hodnoty činila 3,8 u pacientů léčených etanerceptem ( $n = 95$ ) oproti 0,8 u pacientů léčených placebem ( $n = 105$ ) ( $p < 0,001$ ). V týdnu 104 byla průměrná změna od výchozí hodnoty ve skóre SPARCC na základě měření pomocí zobrazení MR u všech pacientů užívajících etanercept 4,64 u SIJ ( $n = 153$ ) a 1,40 u páteře ( $n = 154$ ).

Etanercept vykazoval statisticky významně větší zlepšení oproti placebo za období od zahájení studie do 12. týdne u většiny hodnocení kvality života souvisejících se zdravím a tělesnými funkcemi, včetně BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score a SF-36 Physical Component Score.

Klinická odpověď u pacientů s onemocněním nr-AxSpa, kterým byl podáván etanercept, byla zjevná při první návštěvě (2 týdny) a přetrvávala po celou dobu 2leté léčby. Zlepšení kvality života související se zdravím a tělesnými funkcemi rovněž přetrvávala po celou dobu 2leté léčby. Údaje z těchto 2 let neukázaly žádná nová bezpečnostní zjištění. V týdnu 104 progredovalo 8 pacientů do stupně 2 bilaterálního skóre RTG páteře podle modifikovaných Newyorských kritérií, svědčící pro axiální formu spondyloartropatie.

## Studie 2

Tato multicentrická, otevřená studie fáze 4 se 3 obdobími hodnotila vysazení a opakování léčby etanerceptem u pacientů s aktivním onemocněním nr-AxSpa, kteří po 24 týdnech léčby dosáhli adekvátní odpovědi (inaktivní onemocnění definované jako skóre aktivity onemocnění ankylozující spondylitidy (ASDAS) C-reaktivní protein (CRP) méně než 1,3).

Celkem 209 dospělých pacientů s aktivním onemocněním nr-AxSpa (ve věku 18 až 49 let), definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace Mezinárodní společnosti pro hodnocení spondyloartritidy (ASAS) pro axiální spondyloartritidu (avšak nesplňovali modifikovaná New York kritéria pro AS), měli pozitivní nález při zobrazení MR (aktivní zánět při zobrazení MR silně vypovídající o sakroileitidě spojené s SpA) a/nebo pozitivní hsCRP (definované jako vysoce senzitivní C-reaktivní protein [hsCRP]  $> 3$  mg/l) a aktivní příznaky definované pomocí skóre ASDAS CRP vyšší než nebo rovno 2,1 při screeningové návštěvě, dostávali v 1. období nezaslepeně etanercept v dávce 50 mg týdně plus stabilní základní léčbu NSAID v optimální tolerované protizánětlivé dávce po dobu 24 týdnů. Dále se vyžadovalo, aby měli pacienti nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na dvě či více NSAID. Ve 24. týdnu dosáhlo inaktivního onemocnění 119 (57 %) pacientů; ti vstoupili do 2. období 40týdenní fáze vysazení léčby, kdy pacienti přerušili léčbu etanerceptem, ale dále pokračovali v základní léčbě NSAID. Primárním měřítkem účinnosti byl výskyt vzplanutí (definovaný jako skóre ASDAS rychlost sedimentace erytrocytů (ESR) vyšší než nebo rovno 2,1) do 40 týdnů po vysazení etanerceptu. U pacientů, u nichž došlo ke vzplanutí, byla léčba etanerceptem opakována s dávkou 50 mg týdně po dobu 12 týdnů (3. období).

Ve 2. období se podíl pacientů, u nichž došlo k  $\geq 1$  vzplanutí, zvýšil z 22 % (25/112) ve 4. týdnu na 67 % (77/115) ve 40. týdnu. Celkově ke vzplanutí v kterémkoli časovém bodě do 40 týdnů po vysazení léčby etanerceptem došlo u 75 % (86/115) pacientů.

Hlavním sekundárním cílem studie 2 bylo vyhodnotit dobu do vzplanutí po vysazení léčby etanerceptem a dodatečně porovnat dobu do vzplanutí s pacienty ze studie 1, kteří splňovali požadavky na vstup do fáze vysazení léčby ve studii 2 a pokračovali v léčbě etanerceptem.

Medián doby do vzplanutí po vysazení léčby etanerceptem byl 16 týdnů (95% CI: 13–24 týdnů). Během ekvivalentních 40 týdnů jako ve 2. období studie 2 došlo ke vzplanutí u méně než 25 % pacientů ve studii 1, u nichž nebyla léčba vysazena. Doba do vzplanutí u pacientů, u nichž byla léčba etanerceptem přerušena (studie 2), byla statisticky významně kratší v porovnání s pacienty, kteří dostávali kontinuální léčbu etanerceptem (studie 1),  $p < 0,0001$ .

Z 87 pacientů, kteří vstoupili do 3. období a byli opakovaně léčeni etanerceptem v dávce 50 mg týdně po dobu 12 týdnů, 62 % (54/87) znovu dosáhlo inaktivního onemocnění, přičemž 50 % z nich ho dosáhlo do 5 týdnů (95% CI: 4–8 týdnů).

#### *Dospělí pacienti s ložiskovou psoriázou*

Etanercept se doporučuje podávat pacientům definovaným v bodu 4.1. Pacienti „bez léčebné odpovědi“ jsou v cílové populaci definováni nedostatečnou odpovědí (PASI < 50 nebo PGA méně než dobrý), nebo zhoršením nemoci v průběhu léčby, pokud byli léčeni minimálně jedním ze tří nejvýznamnějších dostupných způsobů celkové terapie a dostávali přiměřené dávky po dostatečnou dobu k vyhodnocení odpovědi.

Účinnost etanerceptu v porovnání s jinými způsoby celkové terapie u pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou (reagující na jiné způsoby celkové terapie) nebyla ve studiích vyhodnocována přímo porovnáním etanerceptu s jinými způsoby celkovými terapiemi. Místo toho byly vyhodnoceny bezpečnost a účinnost etanerceptu ve čtyřech randomizovaných dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Primárním kritériem účinnosti ve všech čtyřech studiích byl podíl pacientů v každé léčebné skupině, kteří dosáhli po 12 týdnech PASI 75 (tj. minimálně 75% zlepšení ve skóre Psoriasis Area and Severity Index oproti výchozí hodnotě).

Studie 1 byla studií 2. fáze klinického hodnocení u pacientů ve věku  $\geq 18$  let s aktivní, ale klinicky stabilní ložiskovou psoriázou na ploše  $\geq 10$  % povrchu těla (BSA). 112 pacientů bylo randomizováno do skupiny, která dostávala dávku 25 mg etanerceptu ( $n = 57$ ) nebo placebo ( $n = 55$ ) 2× týdně po dobu 24 týdnů.

Studie 2 hodnotila 652 pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou při použití stejných zařazovacích kritérií jako studie 1 spolu s minimální psoriatickou plochou a indexem závažnosti (PASI) 10 při screeningu.

Etanercept byl podáván po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců v dávkách 25 mg 1× týdně, 25 mg 2× týdně nebo 50 mg 2× týdně. V období prvních 12 týdnů dvojité zaslepené terapie dostávali pacienti placebo nebo jednu z výše uvedených dávek etanerceptu. Po 12 týdnech léčby začali dostávat pacienti v placebové skupině zaslepený etanercept (25 mg 2× týdně); pacienti v aktivně léčených skupinách pokračovali až do 24. týdne v dávkách podle skupin, do nichž byli původně randomizováni.

Studie 3 hodnotila 583 pacientů a měla stejná zařazovací kritéria jako studie 2. Pacienti v této studii dostávali po dobu 12 týdnů 2× týdně etanercept v dávkách 25 mg, nebo 50 mg, nebo placebo. Potom po dobu následujících 24 týdnů dostávali všichni pacienti nezaslepený etanercept v dávkách 25 mg 2× týdně.

Studie 4 hodnotila 142 pacientů a měla podobná zařazovací kritéria jako studie 2 a 3. Pacienti v této studii dostávali po dobu 12 týdnů jednou týdně dávku 50 mg etanerceptu nebo placebo, a potom po dobu následujících 12 týdnů dostávali všichni pacienti nezaslepený etanercept v dávce 50 mg jednou týdně.

Ve studii 1 měla skupina léčená přípravkem etanerceptem signifikantně vyšší podíl pacientů s klinickou odpovědí PASI 75 ve 12. týdnu (30 %) v porovnání se skupinou léčenou placebem (2 %) ( $p < 0,0001$ ). Po 24 týdnech dosáhlo PASI 75 56 % pacientů ve skupině léčené etanerceptem, v porovnání s 5 % pacientů léčených placebem. Klíčové výsledky studií 2, 3 a 4 jsou uvedeny níže.

### Odpovědi pacientů s psoriázou ve studiích 2, 3 a 4

| Odpověď (%)                               | Studie 2 |                       |          |                       |          | Studie 3 |                |                | Studie 4 |                |                       |
|-------------------------------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|----------|----------------|----------------|----------|----------------|-----------------------|
|                                           | Placebo  | Etanercept            |          |                       |          | Placebo  | Etanercept     |                | Placebo  | Etanercept     |                       |
|                                           |          | 25 mg 2× týdně        |          | 50 mg 2× týdně        |          |          | 25 mg 2× týdně | 50 mg 2× týdně |          | 50 mg 1× týdně | 50 mg 1× týdně        |
|                                           |          |                       |          |                       |          |          |                |                |          |                |                       |
|                                           | n = 166  | n = 162               | n = 162  | n = 164               | n = 164  | n = 193  | n = 196        | n = 196        | n = 46   | n = 96         | n = 90                |
| týden 12                                  | týden 12 | týden 24 <sup>a</sup> | týden 12 | týden 24 <sup>a</sup> | týden 12 | týden 12 | týden 12       | týden 12       | týden 12 | týden 12       | týden 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                    |
| DSG A <sup>b</sup> čistá nebo téměř čistá | 5        | 34*                   | 39       | 49*                   | 55       | 4        | 39*            | 57*            | 4        | 39*            | 64                    |

\*  $p \leq 0,0001$  v porovnání s placebem

<sup>a</sup> Ve studii 2 a 4 nebylo ve 24. týdnu provedeno statistické porovnání s placebem, protože skupina původně léčená placebem začala dostávat od 13. do 24. týdne etanercept v dávce 25 mg 2× týdně nebo 50 mg jednou týdně.

<sup>b</sup> Dermatologist Static Global Assessment. Čistá nebo téměř čistá je definována jako 0 nebo 1 na stupnici 0 až 5.

U pacientů s ložiskovou psoriázou, kteří dostávali etanercept, byly zjevné signifikantní odpovědi v porovnání s placebem v době první kontroly (2 týdny) a přetrvávaly po 24 týdnů léčeni.

Studie 2 měla také období po vysazení terapie, kdy bylo léčení ukončeno ve 24. týdnu u pacientů, kteří dosáhli zlepšení PASI minimálně o 50 %. U pacientů byl sledován výskyt rebound fenoménu ( $\text{PASI} \geq 150$  % od úvodní hodnoty) a doba do relapsu (definován jako ztráta nejméně poloviny zlepšení dosaženého ve 24. týdnu v porovnání s úvodní hodnotou). V období po ukončení léčení se symptomy psoriázy postupně vrátily s průměrnou dobou 3 měsíce do relapsu onemocnění. Nebyl pozorován rebound fenomén ani závažné nežádoucí příhody spojené s psoriázou. Existují některé důkazy podporující prospěšnost opakované terapie etanerceptem u pacientů, kteří od počátku odpovídají na léčení.

Ve studii 3 si většina pacientů (77 %), kteří byli původně randomizováni do skupiny léčené 50 mg etanerceptu 2× týdně a měli od 12. týdne snížené dávky na 25 mg 2× týdně, udržela odpověď PASI 75 do 36. týdne. U pacientů léčených po celou dobu studie dávkami 25 mg 2× týdně, se mezi 12. a 36. týdnem odpověď PASI 75 postupně zlepšovala.

Ve studii 4 měla etanerceptem léčená skupina pacientů vyšší podíl pacientů s PASI 75 ve 12. týdnu (38 %), v porovnání s placebem léčenou skupinou (2 %) ( $p < 0,0001$ ). U pacientů léčených po celou dobu studie dávkami 50 mg jednou týdně se odpověď i nadále zlepšovala a ve 24. týdnu dosáhla u 71% PASI 75.

V dlouhodobých otevřených studiích (až 34 měsíců), v nichž byl etanercept podáván nepřetržitě, byly udrženy klinické odpovědi a bezpečnost byla srovnatelná s krátkodobými studiemi.

Analýza údajů z klinických studií neprokázala žádné charakteristiky základního onemocnění, které by napomohly klinickým lékařům ve výběru nejvhodnější možnosti dávkování (přerušované nebo kontinuální). Proto musí být výběr přerušované nebo kontinuální terapie založen na lékařském posouzení a na individuálních potřebách pacienta.

#### *Protilátky proti etanerceptu*

V séru některých osob léčených etanerceptem byly zjištěny protilátky proti etanerceptu. Tyto protilátky obecně neměly neutralizační účinky a jejich výskyt byl dočasný. Zdá se, že mezi vznikem protilátek, klinickou odpovědí ani nežádoucími účinky není žádná souvislost.

#### Pediatrická populace

##### *Dětsí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou*

Bezpečnost a účinnost etanerceptu byla hodnocena ve studii sestávající ze dvou částí u 69 dětí s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy, které měly různé typy nástupu juvenilní idiopatické artritidy (polyartritida, oligoartritida, systémová artritida). Do studie byli zařazeni pacienti od 4 do 17 let se středně těžkou až těžkou aktivní juvenilní idiopatickou artritidou s polyartikulárním průběhem, refrakterní na nebo netolerující léčbu methotrexátem, kteří nadále dostávali stabilní dávku jednoho nesteroidního antirevmatika a/nebo prednisonu ( $< 0,2$  mg/kg/den nebo maximálně 10 mg). V části I dostávali všichni pacienti etanercept v dávce 0,4 mg/kg (max. 25 mg v dávce) s.c. 2× týdně. V části II byli pacienti s klinickou odpovědí v devadesátém dni randomizováni a buď zůstali na etanerceptu, nebo dostávali placebo po dobu 4 měsíců a byli hodnoceni pro znovuvzplanutí nemoci. Odpovědi byly posuzovány podle měřítka ACR Pedi 30 charakterizované jako zlepšení o  $\geq 30$  % ve třech a více ze šesti základních kritérií JRA a zhoršení o  $\geq 30$  % maximálně u jednoho ze šesti základních kritérií JRA, zahrnujících počet aktivních kloubů, omezení pohybu, celkové hodnocení lékařem a pacientem/rodičem, funkční vyšetření a rychlost sedimentace erytrocytů. Vzplanutí nemoci bylo definováno jako zhoršení o  $\geq 30$  % ve třech ze šesti základních kritérií JRA a zlepšení o  $\geq 30$  % u nejvýše jednoho ze šesti základních kritérií JRA a přítomnost nejméně 2 aktivních kloubů.

V části I této studie vykázalo 51 z 69 pacientů (74 %) klinickou odpověď a vstoupilo do části II. V části II bylo pozorováno vzplanutí nemoci u 6 z 25 pacientů (24 %) pokračujících v léčbě etanerceptem ve srovnání s 20 z 26 pacientů (77 %), kteří dostávali placebo ( $p = 0,007$ ). Od zahájení části II uplynulo ve skupině léčené etanerceptem průměrně  $\geq 116$  dnů do znovuvzplanutí nemoci a u pacientů v placebové skupině průměrně 28 dnů. Z pacientů, u kterých byla zaznamenána klinická odpověď v 90. dnu a kteří vstoupili do pokračovací fáze II, se část z těch zůstávajících na terapii etanerceptem od 3. do 7. měsíce dále zlepšovala, zatímco ti, kteří dostávali placebo, nezaznamenali zlepšení.

V otevřené pokračovací studii zaměřené na bezpečnost bylo léčeno etanerceptem 58 dětských pacientů z výše uvedené studie (ve věku od 4 let v době zařazení) po dobu 10 let. Míra závažných nežádoucích příhod a závažných infekcí se dlouhodobou expozicí nezvýšila.

Dlouhodobá bezpečnost etanerceptu v monoterapii ( $n = 103$ ), etanerceptu s methotrexátem ( $n = 294$ ) nebo methotrexátu v monoterapii ( $n = 197$ ) byla hodnocena po dobu až 3 let v registru 594 dětí s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 2 až 18 let, z nichž 39 bylo ve věku 2 až 3 let. Celkově byly častěji hlášeny infekce u pacientů léčených etanerceptem ve srovnání se samotným methotrexátem (3,8 % vs. 2 %) a infekce související s použitím etanerceptu byly závažnějšího charakteru.

V jiné otevřené jednoramenné studii ( $n = 127$ ) bylo léčeno etanerceptem v dávce 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) podávané jednou týdně po dobu 12 týdnů, 60 pacientů s rozšířenou oligoartritidou (EO, extended oligoarthritis) (15 pacientů ve věku od 2 do 4 let, 23 pacientů ve věku od 5 do 11 let a 22 pacientů ve věku od 12 do 17 let), 38 pacientů s artritidou spojenou s entezitidou (ve věku od 12 do 17 let) a 29 pacientů s psoriatickou artritidou (ve věku od 12 do 17 let). V každém z těchto subtypů JIA většina pacientů vyhověla ACR Pedi 30 kritériím a prokázala zlepšení klinického stavu splněním sekundárních cílů studie – jako je počet citlivých kloubů a celkové hodnocení stavu lékařem. Bezpečnostní profil byl konzistentní s výsledky předchozích JIA studií.

Ze 127 pacientů v parentální studii se 109 pacientů zúčastnilo otevřené prodloužené studie a bylo sledováno po dobu dalších 8 let, tedy celkem až 10 let. Na konci prodloužené studie 84/109 (77 %) pacientů dokončilo studii; zatímco 27 (25 %) aktivně užívalo etanercept, 7 (6 %) ukončilo léčbu v důsledku nízké aktivity/neaktivního onemocnění; 5 (5 %) znovu zahájilo léčbu etanerceptem po předchozím vysazení léčby; a 45 (41 %) přerušilo léčbu etanerceptem (ale zůstalo pozorováno); 25/109 (23 %) pacientů trvale ukončilo studii. Zlepšení klinického stavu dosažené v parentální studii bylo obvykle udrženo pro všechny cílové parametry účinnosti během celého období sledování. Pacienti aktivně užívatí etanercept mohli jednou během rozšířené studie na základě posouzení klinické odpovědi zkoušejícím lékařem vstoupit do dobrovolného období vysazení–opakování léčby. Celkem 30 pacientů vstoupilo do období vysazení léčby. U 17 pacientů bylo hlášeno vzplanutí (definováno jako  $\geq 30\%$  zhoršení v minimálně 3 ze 6 prvků ACR Pedi s  $\geq 30\%$  zlepšením v ne více než 1 ze zbývajících 6 prvků a minimálně 2 aktivních kloubech); medián doby do vzplanutí po vysazení etanerceptu byl 190 dnů. Opakovaně bylo léčeno 13 pacientů a odhad střední doby do opakované léčby od vysazení byl 274 dnů. V důsledku malého počtu datových bodů se musí tyto výsledky interpretovat s opatrností.

Bezpečnostní profil byl konzistentní s profilem pozorovaným v parentální studii.

Nebyly provedeny studie hodnotící účinek pokračování léčby etanerceptem u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou, u nichž nedošlo ke klinické odpovědi do 3 měsíců od zahájení léčby etanerceptem. Navíc nebyly provedeny studie hodnotící účinky snížení doporučené dávky etanerceptu po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

#### *Pediatrickí pacienti s ložiskovou psoriázou*

Účinnost etanerceptu byla hodnocena v randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s 211 dětskými pacienty ve věku od 4 do 17 let se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou (definovanou sPGA skórem  $\geq 3$ , zahrnujících  $\geq 10\%$  BSA a PASI  $\geq 12$ ). Vybraní pacienti měli v anamnéze fototerapii nebo celkovou terapii, nebo neodpovídali dostatečně na topickou terapii.

Pacienti dostávali etanercept 0,8 mg/kg (až do 50 mg) nebo placebo jednou týdně po 12 týdnů. V 12. týdně mělo pozitivní odpověď účinnosti (tj. PASI 75) více pacientů randomizovaných do skupiny léčené etanerceptem než randomizovaných do skupiny léčené placebem.

#### **Výsledky ložiskové psoriázy u dětí po 12 týdnech**

|                                      | <b>Etanercept<br/>0,8 mg/kg jednou týdně<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 „čistý“ nebo „minimální“, n (%) | 56 (53 %) <sup>a</sup>                                     | 14 (13 %)                    |

Zkratky: sPGA – statické celkové lékařské hodnocení

<sup>a</sup>.  $p < 0,0001$  v porovnání s placebem

Po 12týdenní dvojité zaslepené léčebné periodě dostávali všichni pacienti etanercept 0,8 mg/kg (až do 50 mg) jednou týdně po dobu dalších 24 týdnů. V průběhu otevřené periody byly pozorovány podobné odpovědi jako ve dvojité zaslepené periodě.

V průběhu randomizované periody vysazení léku signifikantně více pacientů přerandomizovaných do skupiny léčené placebem zaznamenalo relaps choroby (ztráta odpovědi PASI 75) v porovnání s pacienty přerandomizovanými do skupiny léčené etanerceptem. Při pokračujícím léčením odpovědi přetrvávaly až po 48 týdnů.

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost etanerceptu v dávce 0,8 mg/kg (až do 50 mg) podávaného jednou týdně byla hodnocena v otevřené rozšířené studii na 181 pediatrických subjektech s ložiskovou psoriázou v celkové délce až 2 roky následující po výše uvedené 48týdenní studii. Dlouhodobé zkušenosti s užíváním etanerceptu byly obecně srovnatelné s původní 48týdenní studií a neukázaly žádná nová bezpečnostní zjištění.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnoty etanerceptu v séru byly určovány metodou enzymatické imunoanalýzy (ELISA), která může detekovat ELISA-reaktivní degradační produkty, jakož i původní látku.

### Absorpce

Etanercept je pomalu absorbován z místa subkutánní injekce a po jednotlivé dávce dosahuje maximální koncentrace přibližně po 48 hodinách. Absolutní biologická dostupnost je 76 %. Při dávkování 2× týdně se očekávají ustálené koncentrace, které jsou přibližně dvakrát tak vysoké než koncentrace zjištěné po jednotlivé dávce. Průměrná maximální sérová koncentrace po podání jednotlivé subkutánní dávky 25 mg etanerceptu zdravým dobrovolníkům dosahovala  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$  a plocha pod křivkou byla  $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ . Profily středních hodnot koncentrací v ustáleném stavu u pacientů s revmatoidní artritidou, léčených 50 mg etanerceptu jednou týdně ( $n = 21$ ) vs. 25 mg etanerceptu 2× týdně ( $n = 16$ ) byly  $C_{\text{max}}$  2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  byly 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l a parciální AUC byla 297 mg  $\times$  h/l vs. 316 mg  $\times$  h/l. V otevřené jednodávkové dvou režimové zkřížené studii na zdravých dobrovolnících byl sledován etanercept podávaný v jednotlivé injekci 50 mg/ml bioekvivalentním se dvěma jednotlivými injekcemi po 25 mg/ml podanými současně.

V populační farmakokinetické analýze pacientů s ankylozující spondylitidou byly ustálené stavy AUC etanerceptu 466  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$  pro 50 mg etanercept jednou týdně ( $n = 154$ ) a 474  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$  pro 25 mg etanercept dvakrát týdně ( $n = 148$ ).

### Distribuce

Závislost koncentrace etanerceptu na čase zobrazuje biexponenciální křivka. Celkový distribuční objem etanerceptu je 7,6 l, zatímco distribuční objem v ustáleném stavu je 10,4 l.

### Eliminace

Etanercept je pomalu vylučován z organismu. Poločas vylučování je dlouhý, přibližně 70 hodin. Clearance je u pacientů s revmatoidní artritidou přibližně 0,066 l/h., tj. o něco nižší než hodnota 0,11 l/h. pozorovaná u zdravých dobrovolníků. Navíc farmakokinetika etanerceptu u pacientů s revmatoidní artritidou, u pacientů s ankylozující spondylitidou a u pacientů s ložiskovou psoriázou je podobná.

Není zjevný rozdíl ve farmakokinetice u žen a mužů.

### Linearita

Závislost na dávce nebyla formálně hodnocena, ale v dávkovém rozmezí není zřejmé nasycení clearance.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

I když po podání radioaktivně značeného etanerceptu zdravým dobrovolníkům i pacientům byla radioaktivita eliminována močí, u pacientů s akutním renálním selháním nebyla pozorována zvýšená koncentrace etanerceptu. Renální porucha by tedy neměla vyžadovat změnu dávkování.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s akutním jaterním selháním nebyla pozorována zvýšená koncentrace etanerceptu. Jaterní porucha by tedy neměla vyžadovat změnu dávkování.

### *Starší osoby*

Vliv pokročilého věku na koncentrace etanerceptu v séru byl zkoumán populační farmakokinetickou analýzou. Clearance a objem zjištěné u pacientů ve věku od 65 do 87 let byly podobné hodnotám stanoveným u pacientů, kteří byli mladší než 65 let.

### Pediatrická populace

#### *Pediatrickí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou*

V klinické studii byl etanercept podáván 69 pacientům (ve věku od 4 do 17 let) s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy v dávce 0,4 mg/kg 2× týdně po dobu 3 měsíců. Střední hodnoty sérových koncentrací byly podobné těm, které byly zjištěny u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou. Nejmladší děti (4 roky) měly sníženou clearance (zvýšená clearance po normalizaci podle hmotnosti) ve srovnání se staršími dětmi (12 let) a s dospělými. Simulace dávkování naznačuje, že zatímco starší děti (od 10 do 17 let) mají hladiny v séru bližší hladinám, které byly stanoveny u dospělých, mladší děti mají hladiny zřetelně nižší.

#### *Pediatrickí pacienti s ložiskovou psoriázou*

Dětským pacientům s ložiskovou psoriázou (věk od 4 do 17 let) byl podáván etanercept 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg za týden) jednou týdně až po dobu 48 týdnů. Střední hodnoty sérových koncentrací v ustáleném stavu byly od 1,6 do 2,1 µg/ml v týdnech 12, 24 a 48. Tyto střední hodnoty koncentrací u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou byly podobné koncentracím pozorovaným u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (léčených 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týdně až do maximální dávky 50 mg za týden). Tyto střední koncentrace byly podobné jako u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou léčenou 25 mg etanerceptu dvakrát týdně.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V toxikologických studiích s etanerceptem nebyla zjevná žádná dávka limitující toxicita ani toxicita v cílových orgánech. Podle výsledků celé řady studií in vitro a in vivo je etanercept považován za negenotoxický. Studie karcinogenity a standardní hodnocení fertility a postnatální toxicity nebyly s etanerceptem provedeny v důsledku zjištění vzniku neutralizujících protilátek u hlodavců.

Etanercept nevyvolal úmrtí ani zjevné příznaky toxicity u myší nebo potkanů po podání jednotlivé dávky 2 000 mg/kg subkutánně nebo jednotlivé dávky 1 000 mg/kg intravenózně. Etanercept nevykazoval toxicitu limitující velikost dávky nebo orgánovou toxicitu u opic druhu *Cynomolgus* po podávání 2× týdně subkutánně po 4 nebo 26 po sobě jdoucích týdnech v dávce 15 mg/kg, což vedlo k sérovým koncentracím podle AUC více než 27× vyšším než zjištěným u lidí po doporučené dávce 25 mg.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát natrium-citrátu  
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Glycin  
Sacharóza  
Chlorid sodný  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky nebo pera ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

Přípravek Nepexto lze jednorázově po dobu až čtyř týdnů uchovávat při teplotě maximálně do 25 °C; po této době nesmí být znovu uchováván v chladu (v chladničce). Přípravek Nepexto musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

#### Nepexto 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční stříkačka je vyrobena z čirého skla typu 1 a je vybavena 27G jehlou z nerezové oceli s pevným krytem jehly a zátkou z bromobutylové pryže potažené materiálem FluroTec. Obsahuje 0,5 ml roztoku.

Přípravek Nepexto je k dispozici v baleních po 4 předplněných injekčních stříkačkách, baleních po 12 předplněných injekčních stříkačkách, vícečetné balení po 8 předplněných injekčních stříkačkách (2 balení po 4 předplněných injekčních stříkačkách) a vícečetné balení po 24 předplněných injekčních stříkačkách (2 balení po 12 předplněných injekčních stříkačkách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### Nepexto 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční stříkačka je vyrobena z čirého skla typu 1 a je vybavena 27G jehlou z nerezové oceli s pevným krytem jehly a zátkou z bromobutylové pryže potažené materiálem FluroTec. Obsahuje 1 ml roztoku.

Přípravek Nepexto je k dispozici v baleních po 4 předplněných injekčních stříkačkách a baleních po 12 předplněných injekčních stříkačkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### Nepexto 50 mg injekční roztok v předplněném peru

Předplněné pero obsahující předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Nepexto. Injekční stříkačka v peru je vyrobena z čirého skla typu 1 a je vybavena 27G jehlou z nerezové oceli s pevným krytem jehly a zátkou z bromobutylové pryže potažené materiálem FluroTec. Obsahuje 1 ml roztoku.

Přípravek Nepexto je k dispozici v baleních po 4 předplněných perech a baleních po 12 předplněných perech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

#### 25 mg injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce a 50 mg injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce

Před použitím počkejte, než přípravek Nepexto v předplněné injekční stříkačce pro jedno použití dosáhne pokojové teploty (přibližně 30 minut). Neohřívejte roztok žádným jiným způsobem. Poté se doporučuje přípravek Nepexto ihned použít. Po dobu, než předplněná injekční stříkačka dosáhne pokojové teploty, se nemá snímat kryt jehly. Roztok má být čirý až opalescentní, bezbarvý až žlutý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu.

Úplný návod k podání je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „Návod k použití“.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### 50 mg injekční roztok v předplněném peru

Před použitím počkejte, než přípravek Nepexto v jednorázovém předplněném peru dosáhne pokojové teploty (přibližně 30 minut). Po dobu, než předplněná injekční stříkačka dosáhne pokojové teploty, se nemá snímat kryt jehly. Při pohledu kontrolním okénkem má být roztok čirý až opalescentní, bezbarvý až žlutý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu.

Úplný návod k podání je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „Návod k použití“.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irsko  
D13 R20R

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/20/1436/001  
EU/1/20/1436/002  
EU/1/20/1436/003  
EU/1/20/1436/004  
EU/1/20/1436/005  
EU/1/20/1436/006  
EU/1/20/1436/007  
EU/1/20/1436/008

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. května 2020  
Datum posledního prodloužení registrace:

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Lupin Limited (Biotech Division)  
Gat No. 1156, 1157, 1158, 1159 and 1160, Village Ghotawade,  
Taluka Mulshi, Dist. Pune - 412 115,  
Maharashtra, Indie

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne  
Dublin  
D09 C6X8  
Irsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky na předkládání PSUR u tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ  
LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) se musí dohodnout s příslušnými národními regulačními orgány ve všech členských státech ještě před zahájením používání etanerceptu na obsahu a formátu edukačních materiálů včetně způsobu komunikace, distribuce a všech ostatních aspektech tohoto programu.

Cílem edukačních materiálů je snížit riziko závažných infekcí a městnavého srdečního selhání a zajistit sledovatelnost léčivých přípravků obsahujících etanercept.

MAH zajistí, že všichni zdravotničtí pracovníci, u nichž se očekává předepisování etanerceptu, a všichni pacienti, u nichž se očekává používání etanerceptu, budou mít v každém členském státě, ve kterém je etanercept uveden na trh, přístup k níže uvedenému edukačnímu materiálu nebo jim bude tento edukační materiál poskytnut.

Karta pacienta

- Léčba etanerceptem může zvýšit riziko infekce a městnavého srdečního selhání u dospělých
- Projevy nebo symptomy těchto bezpečnostních rizik a pokyny, kdy vyhledat zdravotnickou pomoc
- Kontaktní údaje na lékaře, který etanercept předepsal.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA S PŘEDPLNĚNÝMI INJEKČNÍMI STŘÍKAČKAMI 25 MG – Balení po 4 a 12

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nepexto 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.  
etanercept

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát natrium-citrátu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, glycin, sacharóza, chlorid sodný a voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

4 předplněné injekční stříkačky

12 předplněných injekčních stříkaček

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Pokyny k jiným způsobům uchovávání najdete v příbalové informaci.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irsko  
D13 R20R

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1436/001 4 předplněné injekční stříkačky  
EU/1/20/1436/002 12 předplněných injekčních stříkaček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

nepexto 25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA S PŘEDPLNĚNÝMI INJEKČNÍMI STŘÍKAČKAMI 25 MG( „BEZ BLUE BOXU“) VÍCEČETNÉ BALENÍ – 12 NEBO 4 PŘEDPLNĚNÝCH INJEKČNÍCH STŘÍKAČEK**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nepexto 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.  
etanercept

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát natrium-citrátu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, glycin, sacharóza, chlorid sodný a voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

12 předplněných injekčních stříkaček

4 předplněné injekční stříkačky

Součást vícečetné balení, nelze prodávat odděleně.

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Pokyny k jiným způsobům uchovávání najdete v příbalové informaci.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irsko  
D13 R20R

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1436/007 24 (2 balení po 12 předplněných injekčních stříkačkách)

EU/1/20/1436/008 8 (2 balení po 4 předplněných injekčních stříkačkách)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nepexto 25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA S PŘEDPLNĚNÝMI INJEKČNÍMI STŘÍKAČKAMI 25 MG („S BLUE BOXEM“) VÍCEČETNÉ BALENÍ – 24 (2X12 PŘEDPLNĚNÝCH INJEKČNÍCH STŘÍKAČEK) NEBO 8 (2X4 PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nepexto 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.  
etanercept

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát natrium-citrátu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, glycin, sacharóza, chlorid sodný a voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Vícečetné balení: 24 (2 balení po 12 předplněných injekčních stříkačkách)

Vícečetné balení: 8 (2 balení po 4 předplněných injekčních stříkačkách)

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Pokyny k jiným způsobům uchovávání najdete v příbalové informaci.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO OBALŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irsko  
D13 R20R

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/20/1436/007 24 (2 balení po 12 předplněných injekčních stříkačkách)

EU/1/20/1436/008 8 (2 balení po 4 předplněných injekčních stříkačkách)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nepexto 25 mg

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------|

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK (PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA 25 MG)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Nepexto 25 mg injekce  
etanercept  
s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,5 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA S PŘEDPLNĚNÝMI INJEKČNÍMI STŘÍKAČKAMI 50 MG

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nepexto 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.  
etanercept

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát natrium-citrátu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, glycin, sacharóza, chlorid sodný a voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

4 předplněné injekční stříkačky

12 předplněných injekčních stříkaček

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Pokyny k jiným způsobům uchovávání najdete v příbalové informaci.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky ve vnějším obalu, aby byly chráněny před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irsko  
D13 R20R

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1436/003 4 předplněné injekční stříkačky  
EU/1/20/1436/004 12 předplněných injekčních stříkaček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

nepexto 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK (PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA 50 MG)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Nepexto 50 mg injekce  
etanercept  
s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA S PŘEDPLNĚNÝMI INJEKČNÍMI PERY 50 MG

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nepexto 50 mg injekční roztok v předplněném peru  
etanercept

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné injekční pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát natrium-citrátu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, glycin, sacharóza, chlorid sodný a voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

4 předplněná pera

12 předplněných per

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Pokyny k jiným způsobům uchovávání najdete v příbalové informaci.

Uchovávejte předplněná pera ve vnějším obalu, aby byla chráněna před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irsko  
D13 R20R

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1436/005 4 předplněná pera  
EU/1/20/1436/006 12 předplněných per

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

nepexto 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK (PŘEDPLNĚNÉ PERO 50 MG)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Nepexto 50 mg injekce  
etanercept  
s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

50 mg / 1 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Nepexto 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce Nepexto 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce etanercept

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám dá také kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní údaje, kterých si musíte být vědom(a) před zahájením a v průběhu celého léčení přípravkem Nepexto.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán Vám nebo dítěti ve Vaší péči. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy nebo dítě, o které pečujete.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nepexto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nepexto používat
3. Jak se přípravek Nepexto používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nepexto uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

#### 1. Co je přípravek Nepexto a k čemu se používá

Přípravek Nepexto obsahuje léčivou látku etanercept.

Přípravek Nepexto je léčivo, které se vyrábí ze dvou lidských bílkovin. Blokuje aktivitu jiné bílkoviny v těle, která způsobuje zánět. Tento přípravek snižuje zánět spojený s určitými onemocněními.

U dospělých osob (věk 18 let a více) se může přípravek Nepexto používat k léčení:

- středně těžké až těžké **revmatoidní artritidy** (dlouhodobé autoimunitní onemocnění postihující především klouby);
- **psoriatické artritidy** (druh kloubního zánětu, který může postihnout jakýkoli kloub v těle);
- těžké **axiální spondylartritidy** (druh chronického kloubního zánětu postihujícího páteř a/nebo křížokyčelní klouby) včetně **ankylozující spondylitidy** (druh kloubního zánětu postihujícího páteř);
- středně těžké až těžké **lupénky** (vyvýšená, zarudlá, šupinatá ložiska na kůži).

V každém případě se přípravek Nepexto obvykle používá, pokud u Vás jiné běžně používané léčby nezabraly dostatečně nebo pro Vás nejsou vhodné.

U **revmatoidní artritidy** se tento přípravek obvykle používá v kombinaci s methotrexátem, i když se může použít také samotný, jestliže léčba methotrexátem pro Vás není vhodná. Přípravek Nepexto použitý samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem může zpomalit poškození kloubů, způsobené revmatoidní artritidou, a zlepšit Vaši schopnost provádět běžné denní činnosti.

U pacientů s **psoriatickou artritidou** postihující více kloubů může tento přípravek zlepšit schopnost provádět běžné denní činnosti.

U pacientů se **symetrickým bolestivým postižením nebo otokem více kloubů** (např. ruce, zápěstí a chodidla) může tento přípravek zpomalit strukturální poškození těchto kloubů způsobená chorobou.

Přípravek Nepexto je také určen k léčbě následujících onemocnění u dětí a dospívajících.

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy, pokud léčba methotrexátem nebyla dostatečně účinná nebo pro ně nebyla vhodná:
  - Polyartritida (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem) a rozšířená oligoartritida u pacientů ve věku od 2 let a s hmotností minimálně 62,5 kg
  - Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let a s hmotností minimálně 62,5 kg
- U artritidy spojené s entezitidou u pacientů ve věku od 12 let a s hmotností minimálně 62,5 kg, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi při aplikaci široce používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká psoriáza u pacientů ve věku od 6 let a s hmotností minimálně 62,5 kg, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba (nebo je nebyli schopni podstoupit).

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nepexto používat

### Nepoužívejte přípravek Nepexto

- jestliže jste Vy nebo dítě, o které pečujete, **alergičtí na etanercept** nebo na kteroukoli další **složku přípravku Nepexto** (uvedenou v bodě 6). Jestliže pocítíte Vy nebo dítě příznaky alergické reakce, jako svírání na prsou, sípání, závrať nebo vyrážku, nepokračujte v podávání přípravku Nepexto a ihned vyhledejte lékaře.
- jestliže Vám nebo dítěti hrozí rozvoj **závažné infekce krve** zvané sepse (otrava krve). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem.
- jestliže Vy nebo dítě máte **infekci jakéhokoli druhu**. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Nepexto se poraďte se svým lékařem.

- **Alergické reakce:** Jestliže se u Vás nebo dítěte objeví alergická reakce, jako je tíha na hrudi, sípání, závrať nebo vyrážka, přestaňte používat tento přípravek a kontaktujte ihned lékaře.
- **Infekce/operace:** Jestliže se u Vás nebo dítěte rozvíjí nová infekce nebo jste před velkou chirurgickou operací, lékař může chtít sledovat léčbu tímto přípravkem.
- **Infekce/cukrovka:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli opakující se infekce nebo trpíte cukrovkou nebo jinými stavy, při nichž se zvyšuje riziko infekce.
- **Infekce/sledování:** Informujte svého lékaře o každé cestě mimo Evropu, kterou jste absolvoval(a) v poslední době. Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte rozvinou příznaky infekce, jako je horečka, zimnice nebo kašel, neprodleně informujte svého lékaře. Lékař může rozhodnout, že Vás nebo dítě bude nadále sledovat na přítomnost infekcí i poté, co přestanete používat přípravek Nepexto.
- **Tuberkulóza:** U pacientů léčených přípravkem Nepexto byly hlášeny případy tuberkulózy. Lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy předtím, než zahájí léčení tímto přípravkem. To může zahrnovat podrobnou lékařskou anamnézu, rentgen hrudníku a tuberkulinový test. Výsledky těchto vyšetření musí být zaznamenány do karty pacienta. Je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud jste Vy nebo dítě měli tuberkulózu, nebo pokud jste byli v kontaktu s někým, kdo ji měl. Pokud by se vyskytly příznaky tuberkulózy (jako přetrvávající kašel, ztráta hmotnosti, netečnost, mírná horečka), nebo jiná infekce v průběhu léčení nebo po jeho ukončení, informujte neprodleně svého lékaře.

- **Hepatitida B:** Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B. Lékař by měl provést vyšetření na přítomnost infekční hepatitidy B předtím, než se Vy nebo dítě začnete léčit tímto přípravkem. Léčba přípravkem Nepexto může vést k reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli v minulosti nakaženi virem hepatitidy B. Pokud k tomu dojde, musíte přestat tento přípravek používat.
- **Hepatitida C:** Informujte lékaře, pokud máte Vy nebo dítě hepatitidu C. Lékař bude sledovat léčení tímto přípravkem, pokud se infekce zhorší.
- **Choroby krve:** Jestliže se u Vás nebo u dítěte objeví jakékoli známky nebo příznaky jako přetrvávající horečka, bolest v krku, podlitiny, krvácení nebo bledost, vyhledejte neodkladně lékaře. Takové příznaky mohou svědčit o možném život ohrožujícím onemocnění krve, které si může vyžádat přerušení podávání přípravku Nepexto.
- **Poruchy nervového systému a poruchy oka:** Informujte svého lékaře, jestliže máte Vy nebo dítě roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transverzální myelitidu (typ zánětu míchy). Lékař určí, zda je tento přípravek vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli v minulosti městnavé srdeční selhání (Vaše srdce nepumpuje krev tak dobře, jak by mělo), neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání tohoto přípravku.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než budete používat tento přípravek, informujte svého lékaře, pokud máte nebo Vám byl někdy diagnostikován lymfom (typ zhoubného onemocnění krve) či jiný typ zhoubného nádorového onemocnění / rakoviny. U pacientů s těžkou revmatoidní artritidou, kteří trpí tímto onemocněním delší dobu, je riziko vzniku lymfomu vyšší než průměrné. Děti a dospělí, kteří tento přípravek používají, mají zvýšené riziko vzniku lymfomu nebo jiného typu zhoubného nádorového onemocnění / rakoviny. U některých dětí a dospívajících pacientů, kterým byl podáván etanercept nebo jiné léčivé přípravky působící stejně jako etanercept, se rozvinula zhoubná nádorová onemocnění / rakovina včetně neobvyklých typů, což někdy vedlo k úmrtí. Někteří pacienti používající přípravek Nepexto onemocněli rakovinou kůže. Informujte lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo Vaše dítě byli v kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání tohoto přípravku. Lékař stanoví, zda je vhodné preventivní opatření proti planým neštovicím.
- **Zneužívání alkoholu:** Nepoužívejte tento přípravek k léčbě hepatitidy spojené se zneužíváním alkoholu. Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě ve Vaší péči máte zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Tento přípravek se nedoporučuje k léčbě Wegenerovy granulomatózy (vzácného zánětlivého onemocnění). Poradte se svým lékařem, máte-li Vy nebo dítě ve Vaší péči Wegenerovu granulomatózu.
- **Antidiabetické přípravky:** Informujte svého lékaře, trpíte-li Vy nebo dítě cukrovkou či užíváte-li léky k léčbě cukrovky. Váš lékař stanoví, zda je u Vás či dítěte nutné během léčby tímto přípravkem snížit dávku přípravků k léčbě cukrovky.

## Děti a dospívající

- **Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před použitím přípravku Nepexto. Některá očkování by neměla proběhnout v době podávání tohoto přípravku, např. vakcína proti poliomyelitidě, tj. proti dětské obrně. Poradte se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.

Přípravek Nepexto se nesmí používat u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 62,5 kg.

Přípravek Nepexto se nesmí podávat dětem mladším 2 let s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let s artritidou spojenou s entezitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let s psoriázou.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Nepexto**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat (včetně sulfasalazinu), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Vy nebo Vaše dítě byste **neměli** používat přípravek Nepexto s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

## **Těhotenství a kojení**

Přípravek Nepexto se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek Nepexto, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván etanercept, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotenstvími matek, kterým nebyl podáván tento přípravek ani jiné podobné léky (antagonisté TNF), avšak nebyl hlášen žádný zvláštní druh vrozených vad. V jiné studii nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka dostávala během těhotenství etanercept. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě.

Pokud chcete během léčby přípravkem Nepexto kojít, promluvte si se svým lékařem. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Nepexto v těhotenství a v období kojení ještě před tím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nepředpokládá se, že by přípravek Nepexto ovlivnil schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **Přípravek Nepexto obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Nepexto používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku Nepexto je příliš silný nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## **Použití u dospělých**

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy  
Obvyklá dávka je 25 mg podaná 2× týdně nebo 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži. Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku Nepexto.

## Ložisková lupénka

Obvyklá dávka je 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně.

Alternativně se může podávat 50 mg dvakrát týdně až po dobu 12 týdnů a potom pokračovat dávkami 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně.

Podle Vaší reakce na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek Nepexto používat a zda je třeba léčení opakovat. Pokud se neprojeví účinek přípravku Nepexto Váš stav po 12 týdnech léčby, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

### **Použití u dětí a dospívajících**

Dávka a frekvence dávkování pro dítě nebo dospívajícího bude záviset na tělesné hmotnosti a onemocnění.

Váš lékař určí správnou dávku pro dítě a předepíše požadovanou sílu etanerceptu.

Přípravek Nepexto se nesmí používat u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 62,5 kg.

Jsou k dispozici jiné přípravky s etanerceptem, které mají lékovou formu vhodnou pro děti.

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let nebo u pacientů s artritidou spojenou s entezitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let je obvyklá dávka 0,4 mg etanerceptu na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 25 mg) dvakrát týdně nebo 0,8 mg etanerceptu na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let je obvyklá dávka 0,8 mg etanerceptu na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně. Pokud se neprojeví účinek přípravku Nepexto na stav dítěte po 12 týdnech léčby, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

### **Způsob a cesta podání**

Přípravek Nepexto se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekcí).

**Podrobný návod k přípravě a injekci přípravku Nepexto je k dispozici v bodu 7, „Návod k použití“.**

Roztok nemíchejte s jinými léčivými přípravky.

Pro zapamatování je dobré si zapsat do kalendáře, ve které dny v týdnu má být přípravek Nepexto podán.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Nepexto, než jste měl(a)**

Jestliže jste použil(a) více přípravku Nepexto, než jste měl(a) (buď injekcí příliš velké dávky, nebo příliš častým podáním), informujte neprodleně lékaře nebo lékárníka. Vždy si vezměte vnější obal přípravku s sebou, a to i tehdy, je-li prázdný.

### **Jestliže jste zapomněl(a) podat injekci přípravku Nepexto**

Jestliže jste zapomněl(a) podat dávku, aplikujte ji ihned, jakmile si vzpomenete, ledaže by následující pravidelná dávka měla být podána následující den. V tom případě zapomenutou dávku vynechejte. Potom pokračujte s injekcemi přípravku v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nezdvojnásobujte následující dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Nepexto**

Po přerušení léčby se mohou vrátit příznaky onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

##### Alergické reakce

Jestliže se vyskytne některý z následujících stavů, nepoužívejte dále přípravek Nepexto. **Informujte neprodleně svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.**

- Potíže s polykáním nebo dýcháním
- Otok obličeje, hrdla, rukou nebo nohou
- Pocit nervozity nebo úzkosti, pocit bušení srdce, náhlé zrudnutí kůže a/nebo pocit horka
- Těžká vyrážka, svědění, nebo kopřivka (vyvýšené červené nebo bledé skvrny na kůži, které často svědí).

Závažné alergické reakce jsou vzácné. Avšak kterýkoli z příznaků uvedených výše může znamenat alergickou reakci na tento přípravek. Proto byste měl(a) neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

##### Závažné nežádoucí účinky

Jestliže pozorujete některý z následujících stavů, můžete Vy nebo dítě potřebovat urgentní lékařskou pomoc.

- Znamky **závažné infekce**, jako vysoká horečka, která může být spojená s kašlem, dušností, zimnicí, slabostí, nebo vznikem horkých červených citlivých bolestivých oblastí na kůži nebo kloubech
- Znamky krevních chorob, jako krvácení, podlitiny nebo bledost
- Znamky **nervových poruch**, jako necitlivost nebo mravenčení, změny vidění, bolest očí, nebo nástup slabosti v horní nebo dolní končetině
- Znamky **srdečního selhání** nebo **zhoršení srdečního selhání**, jako únava nebo dušnost při aktivitě, otok kotníků, pocit plnosti v krku nebo v břiše, noční dušnost nebo kašel, zmodrání nehtových lůžek nebo okolí rtů
- Znamky **zhoubného nádorového onemocnění**: zhoubné nádorové onemocnění může postihnout všechny části těla včetně kůže a krve a onemocnění se může projevovat v závislosti na typu a místě zhoubného nádorového onemocnění. Tyto známky onemocnění mohou zahrnovat úbytek hmotnosti, horečku, otoky (bolestivé či nebolestivé), přetrvávající kašel, přítomnost boule na těle nebo výrůstky na kůži
- Znamky **autoimunitní reakce** (nově vytvořené protilátky mohou poškodit normální tkáň v těle), jako jsou bolest, svědění, slabost a poruchy dýchání, myšlení, vnímání nebo zraku
- Znamky lupusu nebo syndromu podobnému lupusu, jako jsou změny hmotnosti, přetrvávající vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo svalů, únava
- Znamky **zánětu cévní stěny**, jako jsou bolest, horečka, zarudnutí nebo horkost kůže, svědění

Tyto nežádoucí účinky jsou vzácné nebo méně časté, ale představují závažné stavy (některé z nich mohou vzácně skončit i úmrtím). Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených projevů, neprodleně informujte svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

Znamé nežádoucí účinky etanerceptu zahrnují níže uvedené ve skupinách s klesající četností:

- **Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů): infekce (včetně nachlazení, zánětu vedlejších nosních dutin, zánětu průdušek, infekce močových cest, zánětu kůže); reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, zčervenání, svědění, bolesti a otoku) (nedostavují se tak často po prvním měsíci léčení, u některých pacientů se rozvinula reakce v nedávno použitím místě injekce); a bolest hlavy.

- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):  
alergické reakce; horečka; svědění; protilátky proti normální tkáni (tvorba autoprotilátek).
- **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):  
závažné infekce (včetně zápalu plic, hlubokých infekcí kůže, infekcí kloubů, infekcí krve a infekce v různých místech); zhoršení městnavého srdečního selhání; nízký počet červených krvinek, nízký počet bílých krvinek, nízký počet neutrofilů (typ bílých krvinek); nízký počet krevních destiček; rakovina kůže (s výjimkou melanomu); lokalizované otoky kůže (angioedém); kopřivka (vyvýšené červené nebo bílé skvrny na kůži, které často svědí); oční zánět; lupénka (nová nebo zhoršující se); zánět cévní stěny postihující více orgánů; zvýšené hodnoty jaterních testů v krvi (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu zvýšených hodnot jaterních testů v krvi udává jako četnost „častá“), křeče a bolesti břicha, průjem, úbytek hmotnosti nebo krev ve stolici (známky střevních potíží).
- **Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):  
závažné alergické reakce (včetně závažných lokalizovaných otoků kůže a sípání); lymfom (typ nádorového onemocnění krve); leukemie (nádorové onemocnění postihující krev a kostní dřeň); melanom (typ rakoviny kůže); kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených a bílých krvinek; poruchy nervového systému (se závažnou svalovou slabostí a známky a příznaky podobnými roztroušené skleróze nebo zánětu očních nervů nebo míchy); tuberkulóza; nový nástup městnavého srdečního selhání; křeče; lupus erythematosus, nebo onemocnění, které jej klinicky připomíná (příznaky mohou zahrnovat přetrvávající vyrážku, horečku, bolest kloubů a únavu); kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a k olupování kůže; lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích), zánětlivé onemocnění jater vyvolané poruchou imunitního systému (autoimunitní hepatitida; u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“); porucha imunity, která může postihnout plíce, kůži a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zánět nebo zjizvení plic (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“); poškození drobných filtrů v ledvinách, které vede ke špatné funkci ledvin (glomerulonefritida).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):  
porucha tvorby krevních buněk v kostní dřeni.
- **Není známo** (z dostupných údajů nelze určit):  
Merkelův buněčný karcinom (typ rakoviny kůže); Kaposiho sarkom (vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži); nadměrná aktivace bílých krvinek spojená se zánětem (syndrom aktivace makrofágů); recidiva (opakování) hepatitidy B (jaterní infekce); zhoršení stavu dermatomyositidy (zánět svalů a svalová slabost spojená s kožní vyrážkou).

### Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nežádoucí účinky a jejich četnost pozorované u dětí a dospívajících jsou podobné těm, které jsou uvedeny výše.

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Nepexto uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a předplněné injekční stříkačky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

Před přípravou roztoku přípravku Nepexto lze přípravek Nepexto uchovávat mimo chladničku při teplotě maximálně do 25 °C jednorázově po dobu až čtyř týdnů; po uplynutí této doby nesmí být znovu uchováván v chladu (v chladničce). Přípravek Nepexto musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat si datum, kdy byl přípravek Nepexto vyjmut z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek Nepexto zlikvidován (ne déle než 4 týdny po vyjmutí z chladničky).

Zkontrolujte roztok v injekční stříkačce. Měl by být čirý nebo opalescentní, bezbarvý až žlutý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu. Tento vzhled je normální. Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsane částice. Pokud si nejste jistý(á) vzhledem roztoku, požádejte lékárníka o spolupráci.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Nepexto obsahuje

- Léčivou látkou je etanercept. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg nebo 50 mg etanerceptu.
- Pomocnými látkami jsou dihydrát natrium-citrátu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, glycin, sacharóza, chlorid sodný a voda pro injekci.

### Jak přípravek Nepexto vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Nepexto se dodává jako předplněná injekční stříkačka obsahující čirý až opalescentní, bezbarvý až žlutý roztok pro injekci.

Přípravek Nepexto 25 mg je k dispozici v balení po 4, 12 předplněných injekčních stříkačkách, vícečetném balení obsahujícím 2 balení po 4 předplněných injekčních stříkačkách nebo ve vícečetném balení obsahujícím 2 balení po 12 předplněných injekčních stříkačkách.

Přípravek Nepexto 50 mg je k dispozici v balení po 4 nebo 12 předplněných injekčních stříkačkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irsko  
D13 R20R

**Výrobce**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne  
Dublin  
D09 C6X8  
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Biocon Biologics Belgium BV  
Tél/Tel: 0080008250910

**Lietuva**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**България**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Тел: 0080008250910

**Luxembourg/Luxemburg**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tél/Tel: 0080008250910

**Česká republika**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Magyarország**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel.: 0080008250910

**Danmark**

Biocon Biologics Finland OY  
Tlf: 0080008250910

**Malta**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel.: 0080008250910

**Deutschland**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Nederland**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tel: 0080008250910

**Eesti**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Norge**

Biocon Biologics Finland OY  
Tlf: +47 800 62 671

**Ελλάδα**

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ  
I.K.E  
Τηλ.: 0080008250910

**Österreich**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**España**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**Polska**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**France**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tel: 0080008250910

**Portugal**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**Hrvatska**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**România**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Ireland**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 1800 777 794

**Slovenija**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Ísland**

Biocon Biologics Finland OY  
Sími: +345 800 4316

**Slovenská republika**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Italia**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**Suomi/Finland**

Biocon Biologics Finland OY  
Puh/Tel: 99980008250910

**Κύπρος**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Τηλ: 0080008250910

**Sverige**

Biocon Biologics Finland OY  
Tel: 0080008250910

**Latvija**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.

**7. Návod k použití**

Tento bod je rozdělen do následujících podbodů:

**Úvod**

- Krok 1: Příprava před injekcí
- Krok 2: Výběr místa pro injekci
- Krok 3: Podání injekce přípravku Nepexto
- Krok 4: Likvidace zbylého odpadu

Tento návod vysvětluje, jak si připravit a aplikovat injekci přípravku Nepexto. Než začnete přípravek Nepexto používat a pokaždé, když obdržíte nové předepsané balení léku, přečtěte si Návod k použití. Může obsahovat nové informace.

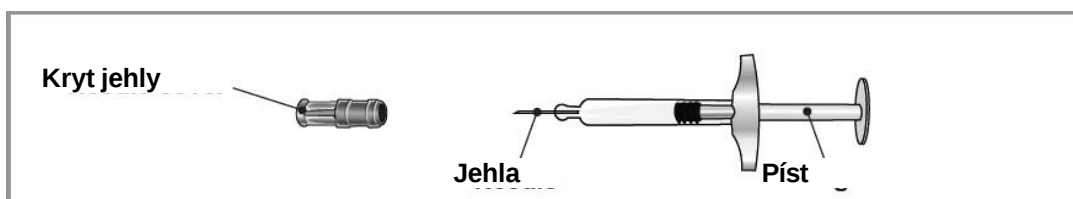
- Nepokoušejte se podat si injekci sám/sama, pokud Vám lékař nebo zdravotní sestra neukázali, jak se injekce podává.

Roztok nesmí být před použitím smíchán s žádným jiným lékem.

Není součástí balení:

- Alkoholový tampon
- Vatový polštářek a náplast
- Odpadní nádoba na ostré předměty

## Části předplněné injekční stříkačky



### Krok 1: Příprava před injekcí

Najděte si dobře osvětlené a čisté rovné místo a připravte si vše, co potřebujete.

1. Vyjměte z chladničky balení obsahující předplněnou injekční stříkačku a položte je na rovnou pracovní plochu. Vybalte jednu předplněnou injekční stříkačku a jeden alkoholový tampon a položte je na rovnou pracovní plochu. Netřepte s předplněnou injekční stříkačkou Nepexto. Krabičku se zbývajících předplněnými injekčními stříkačkami vraťte zpět do chladničky. Přečtěte si bod 5 příbalové informace, jak přípravek Nepexto uchovávat. Máte-li jakékoli další otázky týkající se uchovávání přípravku, zeptejte se lékaře, zdravotní sestry, nebo lékárníka.
2. Zkontrolujte roztok:
  - Prohlédněte si přípravek v těle injekční stříkačky.
  - Přípravek má být čirý nebo opalescentní, bezbarvý až žlutý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu.
  - Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice.
3. Počkejte, dokud přípravek nedosáhne pokojové teploty:

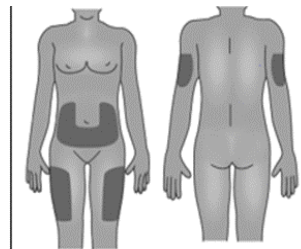
Vyjměte jednu předplněnou injekční stříkačku z krabičky, která je uchovávána v chladničce, a nechte ji před podáním injekce 15 až 30 minut při pokojové teplotě. Je to důležité proto, aby bylo injekční podání léku snazší a příjemnější.

  - Nesnímejte kryt jehly, dokud nejste připraven(a) podat injekci.
  - K ohřátí roztoku pro injekci nepoužívejte žádné jiné zdroje tepla, například mikrovlnnou troubu nebo horkou vodu.
4. Připravte si vše, co budete k injekci potřebovat. To zahrnuje alkoholové tampony a smotek vaty nebo gázy.
5. Umyjte si pečlivě ruce teplou vodou a mýdlem.

## Krok 2: Výběr místa pro injekci

1. Mezi doporučená místa pro vpich injekce patří: (1) přední střední části stehna; (2) břicho; a (3) vnější oblast horní části paže (viz obrázek 1). Pokud podáváte injekci do břicha, vyberte místo nejméně 5 cm od pupku. Pokud si injekci podáváte sám/sama, neměl(a) byste použít vnější oblast horní části paže.
2. Pro každou injekci si vyberte vždy jiné místo. Každá nová injekce má být podána minimálně 3 cm od místa podání předchozí injekce. Injekci nepodávejte do míst, kde je kůže jemná, pohmožděná, červená nebo tvrdá. Vyhněte se oblastem s jizvami nebo striemi (je vhodné si vždy poznačit místa předchozích injekcí).
3. Jestliže máte lupénku, nesmíte podat injekci přímo do jakkoli vyvýšených, tlustých, zarudlých nebo šupinatých částí kůže („kožní lupénkové léze“).

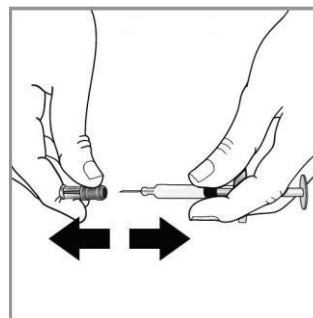
Obrázek 1



## Krok 3: Podání injekce přípravku

1. Krouživým pohybem otřete kůži na místě zamýšleného podání injekce alkoholovým tamponem. **NEDOTÝKEJTE** se této oblasti před podáním injekce.
2. Zvedněte předplněnou injekční stříkačku z rovné pracovní plochy. Odstraňte kryt z jehly rovným tahem směrem od injekční stříkačky (viz obrázek 2). **Při odstraňování krytu jej neohýbejte ani jím neotáčejte, abyste nepoškodil(a) injekční jehlu.**

Obrázek 2

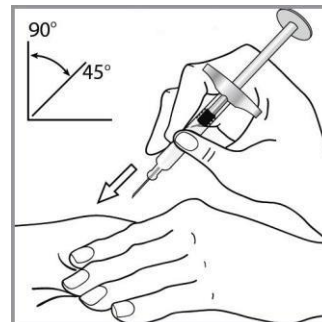


Po sejmutí krytu jehly může být na konci jehly kapka tekutiny; to je normální. Nedotýkejte se jehly a dbejte, aby se jehla nedotkla žádného jiného povrchu. Nedotýkejte se pístu. Mohlo by to způsobit únik tekutiny.

3. Jakmile je očištěná oblast kůže již suchá, jednou rukou ji jemným stiskem nadzvedněte a pevně ji držte. Druhou rukou držte injekční stříkačku jako tužku.

4. Krátkým rychlým pohybem zatlačte celou jehlu do kůže pod úhlem mezi 45° až 90° (viz obrázek 3). Až získáte zkušenost, najdete si úhel, který bude pro Vás nejpohodlnější. Dávejte pozor, abyste netlačil(a) jehlu do kůže příliš pomalu nebo velkou silou.

**Obrázek 3**



5. Jakmile je celá jehla zasunuta do kůže, pusťte sevřenou kůži. Uvolněnou rukou stabilizujte injekční stříkačku přidržením její dolní části. Pak stlačte píst a pomalu, ustálenou rychlostí injikujte veškerý roztok (viz obrázek 4).

**Obrázek 4**

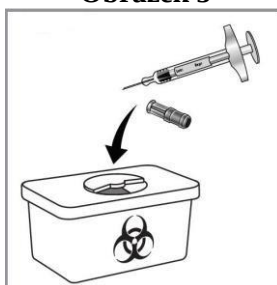


6. Když je injekční stříkačka prázdná, vytáhněte jehlu z kůže. Postupujte opatrně a držte jehlu stále pod stejným úhlem jako při vpichu. V místě vpichu může dojít ke slabému krváčení. Na místo vpichu můžete přitlačit asi na 10 vteřin vatový tampon nebo gázu. Netřete místo vpichu. Podle potřeby je možné místo vpichu přelepit náplastí.

#### **Krok 4: Likvidace zbylého odpadu**

Předplněná injekční stříkačka slouží pouze k jednomu použití. Injekční stříkačka a jehla nesmí být NIKDY znovu použity. NIKDY znovu nezakrývejte jehlu krytem. Jehlu a injekční stříkačku zlikvidujte podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka (viz obrázek 5).

**Obrázek 5**



**Pokud máte další otázky nebo potřebujete více informací, promluvte si se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Nepexto 50 mg injekční roztok v předplněném peru etanercept

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám dá také kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní údaje, kterých si musíte být vědom(a) před zahájením a v průběhu celého léčení přípravkem Nepexto.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán Vám nebo dítěti ve Vaší péči. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy nebo dítě, o které pečujete.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nepexto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nepexto používat
3. Jak se přípravek Nepexto používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nepexto uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

#### 1. Co je přípravek Nepexto a k čemu se používá

Přípravek Nepexto obsahuje léčivou látku etanercept.

Přípravek Nepexto je léčivo, které se vyrábí ze dvou lidských bílkovin. Blokuje aktivitu jiné bílkoviny v těle, která způsobuje zánět. Tento přípravek snižuje zánět spojený s určitými onemocněními.

U dospělých osob (věk 18 let a více) se může přípravek Nepexto používat k léčení:

- středně těžké až těžké **revmatoidní artritidy** (dlouhodobé autoimunitní onemocnění postihující především klouby);
- **psoriatické artritidy** (druh kloubního zánětu, který může postihnout jakýkoli kloub v těle);
- těžké **axiální spondylartritidy** (druh chronického kloubního zánětu postihujícího páteř a/nebo křížokýčelní klouby) včetně **ankylozující spondylitidy** (druh kloubního zánětu postihujícího páteř);
- středně těžké až těžké **lupénky** (vyvýšená, zarudlá, šupinatá ložiska na kůži).

V každém případě se přípravek Nepexto obvykle používá, pokud u Vás jiné běžně používané léčby nezabraly dostatečně nebo pro Vás nejsou vhodné.

U **revmatoidní artritidy** se tento přípravek obvykle používá v kombinaci s methotrexátem, i když se může použít také samotný, jestliže léčba methotrexátem pro Vás není vhodná. Přípravek Nepexto použitý samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem může zpomalit poškození kloubů, způsobené revmatoidní artritidou, a zlepšit Vaši schopnost provádět běžné denní činnosti.

U pacientů s **psoriatickou artritidou** postihující více kloubů může tento přípravek zlepšit schopnost provádět běžné denní činnosti.

U pacientů se **symetrickým bolestivým postižením nebo otokem více kloubů** (např. ruce, zápěstí a chodidla) může tento přípravek zpomalit strukturální poškození těchto kloubů způsobená chorobou.

Přípravek Nepexto je také určen k léčbě následujících onemocnění u dětí a dospívajících.

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy, pokud léčba methotrexátem nebyla dostatečně účinná nebo pro ně nebyla vhodná:
  - Polyartritida (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem) a rozšířená oligoartritida u pacientů ve věku od 2 let a s hmotností minimálně 62,5 kg
  - Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let a s hmotností minimálně 62,5 kg
- U artritidy spojené s entezitidou u pacientů ve věku od 12 let a s hmotností minimálně 62,5 kg, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi při aplikaci široce používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká psoriáza u pacientů ve věku od 6 let a s hmotností minimálně 62,5 kg, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba (nebo je nebyli schopni podstoupit).

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nepexto používat

### Nepoužívejte přípravek Nepexto

- jestliže jste Vy nebo dítě, o které pečujete, **alergičtí na etanercept** nebo na kteroukoli další **složku přípravku Nepexto** (uvedenou v bodě 6). Jestliže pocítíte Vy nebo dítě příznaky alergické reakce, jako svírání na prsou, sípání, závrať nebo vyrážku, nepokračujte v podávání přípravku Nepexto a ihned vyhledejte lékaře.
- jestliže Vám nebo dítěti hrozí rozvoj **závažné infekce krve** zvané sepse (otrava krve). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem.
- jestliže Vy nebo dítě máte **infekci jakéhokoli druhu**. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem.

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Nepexto se poraďte se svým lékařem.

- **Alergické reakce:** Jestliže se u Vás nebo dítěte objeví alergická reakce, jako je tíha na hrudi, sípání, závrať nebo vyrážka, přestaňte používat tento přípravek a kontaktujte ihned lékaře.
- **Infekce/operace:** Jestliže se u Vás nebo dítěte rozvíjí nová infekce nebo jste před velkou chirurgickou operací, lékař může chtít sledovat léčbu tímto přípravkem.
- **Infekce/cukrovka:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli opakující se infekce nebo trpíte cukrovkou nebo jinými stavy, při nichž se zvyšuje riziko infekce.
- **Infekce/sledování:** Informujte svého lékaře o každé cestě mimo Evropu, kterou jste absolvoval(a) v poslední době. Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte rozvinou příznaky infekce, jako je horečka, zimnice nebo kašel, neprodleně informujte svého lékaře. Lékař může rozhodnout, že Vás nebo dítě bude nadále sledovat na přítomnost infekcí i poté, co přestanete používat přípravek Nepexto.
- **Tuberkulóza:** U pacientů léčených přípravkem Nepexto byly hlášeny případy tuberkulózy. Lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy předtím, než zahájí léčení tímto přípravkem. To může zahrnovat podrobnou lékařskou anamnézu, rentgen hrudníku a tuberkulinový test. Výsledky těchto vyšetření musí být zaznamenány do karty pacienta. Je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud jste Vy nebo dítě měli tuberkulózu, nebo pokud jste byli v kontaktu s někým, kdo ji měl. Pokud by se vyskytly příznaky tuberkulózy (jako přetrvávající

kašel, ztráta hmotnosti, netečnost, mírná horečka), nebo jiná infekce v průběhu léčení nebo po jeho ukončení, informujte neprodleně svého lékaře.

- **Hepatitida B:** Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B. Lékař by měl provést vyšetření na přítomnost infekční hepatitidy B předtím, než se Vy nebo dítě začnete léčit tímto přípravkem. Léčba přípravkem Nepexto může vést k reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli v minulosti nakaženi virem hepatitidy B. Pokud k tomu dojde, musíte přestat tento přípravek používat.
- **Hepatitida C:** Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo dítě hepatitidu C. Lékař bude sledovat léčení tímto přípravkem, pokud se infekce zhorší.
- **Choroby krve:** Jestliže se u Vás nebo u dítěte objeví jakékoli známky nebo příznaky jako přetrvávající horečka, bolest v krku, podlitiny, krvácení nebo bledost, vyhledejte neodkladně lékaře. Takové příznaky mohou svědčit o možném život ohrožujícím onemocnění krve, které si může vyžádat přerušení podávání přípravku Nepexto.
- **Poruchy nervového systému a poruchy oka:** Informujte svého lékaře, jestliže máte Vy nebo dítě roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transverzální myelitidu (typ zánětu míchy). Lékař určí, zda je tento přípravek vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli v minulosti městnavé srdeční selhání (Vaše srdce nepumpuje krev tak dobře, jak by mělo), neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání tohoto přípravku.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než budete používat tento přípravek, informujte svého lékaře, pokud máte nebo Vám byl někdy diagnostikován lymfom (typ zhoubného onemocnění krve) či jiný typ zhoubného nádorového onemocnění / rakoviny. U pacientů s těžkou revmatoidní artritidou, kteří trpí tímto onemocněním delší dobu, je riziko vzniku lymfomu vyšší než průměrné. Děti a dospělí, kteří tento přípravek používají, mají zvýšené riziko vzniku lymfomu nebo jiného typu zhoubného nádorového onemocnění / rakoviny. U některých dětí a dospívajících pacientů, kterým byl podáván etanercept nebo jiné léčivé přípravky působící stejně jako etanercept, se rozvinula zhoubná nádorová onemocnění / rakovina včetně neobvyklých typů, což někdy vedlo k úmrtí. Někteří pacienti používající přípravek Nepexto onemocněli rakovinou kůže. Informujte lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo Vaše dítě byli v kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání tohoto přípravku. Lékař stanoví, zda je vhodné preventivní opatření proti planým neštovicím.
- **Zneužívání alkoholu:** Nepoužívejte tento přípravek k léčbě hepatitidy spojené se zneužíváním alkoholu. Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě ve Vaší péči máte zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Tento přípravek se nedoporučuje k léčbě Wegenerovy granulomatózy (vzácného zánětlivého onemocnění). Poradte se se svým lékařem, máte-li Vy nebo dítě ve Vaší péči Wegenerovu granulomatózu.
- **Antidiabetické přípravky:** Informujte svého lékaře, trpíte-li Vy nebo dítě cukrovkou či užíváte-li léky k léčbě cukrovky. Váš lékař stanoví, zda je u Vás či dítěte nutné během léčby tímto přípravkem snížit dávku přípravku k léčbě cukrovky.

## Děti a dospívající

- **Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před použitím přípravku Nepexto. Některá očkování by neměla proběhnout v době podávání tohoto přípravku, např. vakcína proti poliomyelitidě, tj. proti dětské obrně. Poradte se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.

Přípravek Nepexto se nesmí používat u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 62,5 kg.

Přípravek Nepexto se nesmí podávat dětem mladším 2 let s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let s artritidou spojenou s entezitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let s psoriázou.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Nepexto**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat (včetně sulfasalazinu), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Vy nebo Vaše dítě byste **neměli** používat přípravek Nepexto s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

## **Těhotenství a kojení**

Přípravek Nepexto se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek Nepexto, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván etanercept, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotenstvími matek, kterým nebyl podáván tento přípravek ani jiné podobné léky (antagonisté TNF), avšak nebyl hlášen žádný zvláštní druh vrozených vad. V jiné studii nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka dostávala během těhotenství etanercept. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě.

Pokud chcete během léčby přípravkem Nepexto kojít, promluvte si se svým lékařem. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Nepexto v těhotenství a v období kojení ještě před tím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nepředpokládá se, že by přípravek Nepexto ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **Přípravek Nepexto obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednotce dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Nepexto používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku Nepexto je příliš silný nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

## **Použití u dospělých**

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy  
Obvyklá dávka je 25 mg podaná 2× týdně nebo 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži. Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku Nepexto.

## Ložisková lupénka

Obvyklá dávka je 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně.

Alternativně se může podávat 50 mg dvakrát týdně až po dobu 12 týdnů a potom pokračovat dávkami 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně.

Podle Vaší reakce na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek Nepexto používat a zda je třeba léčení opakovat. Pokud se neprojeví účinek přípravku Nepexto Váš stav po 12 týdnech léčby, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

### **Použití u dětí a dospívajících**

Dávka a frekvence dávkování pro dítě nebo dospívajícího bude záviset na tělesné hmotnosti a onemocnění.

Váš lékař určí správnou dávku pro dítě a předepíše požadovanou sílu etanerceptu.

Přípravek Nepexto se nesmí používat u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 62,5 kg.

Jsou k dispozici jiné přípravky s etanerceptem, které mají lékovou formu vhodnou pro děti.

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let nebo u pacientů s artritidou spojenou s entezitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let je obvyklá dávka 0,4 mg etanerceptu na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 25 mg) dvakrát týdně nebo 0,8 mg etanerceptu na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let je obvyklá dávka 0,8 mg etanerceptu na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně. Pokud se neprojeví účinek přípravku Nepexto na stav dítěte po 12 týdnech léčby, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

### **Způsob a cesta podání**

Přípravek Nepexto se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekcí).

**Podrobný návod k přípravě a injekci přípravku Nepexto je k dispozici v bodu 7, „Návod k použití“.**

Roztok nemíchejte s jinými léčivými přípravky.

Pro zapamatování je dobré si zapsat do kalendáře, ve které dny v týdnu má být přípravek Nepexto podán.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Nepexto, než jste měl(a)**

Jestliže jste použil(a) větší dávku přípravku Nepexto, než byste měl(a) (buď injekcí příliš velké dávky, nebo příliš častým podáním), **informujte neprodleně lékaře nebo lékárníka**. Vždy si vezměte vnější obal od léku s sebou, a to i tehdy, je-li prázdný.

### **Jestliže jste zapomněl(a) podat injekci přípravku Nepexto**

Jestliže jste zapomněl(a) podat dávku, aplikujte ji ihned, jakmile si vzpomenete, ledaže by následující pravidelná dávka měla být podána následující den. V tom případě zapomenutou dávku vynechejte. Potom pokračujte v injekcích přípravku v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nezdvojnásobujte následující dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Nepexto**

Po přerušení léčby se mohou vrátit příznaky onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

##### Alergické reakce

Jestliže se vyskytne některý z následujících stavů, nepoužívejte dále přípravek Nepexto. **Informujte neprodleně svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.**

- Potíže s polykáním nebo dýcháním
- Otok obličeje, hrdla, rukou nebo nohou
- Pocit nervozity nebo úzkosti, pocit bušení srdce, náhlé zrudnutí kůže a/nebo pocit horka
- Těžká vyrážka, svědění, nebo kopřivka (vyvýšené červené nebo bledé skvrny na kůži, které často svědí).

Závažné alergické reakce jsou vzácné. Avšak kterýkoli z příznaků uvedených výše může znamenat alergickou reakci na tento přípravek. Proto byste měl(a) neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

##### Závažné nežádoucí účinky

Jestliže pozorujete některý z následujících stavů, můžete Vy nebo dítě potřebovat urgentní lékařskou pomoc.

- Znamky **závažné infekce**, jako vysoká horečka, která může být spojená s kašlem, dušností, zimnicí, slabostí, nebo vznikem horkých červených citlivých bolestivých oblastí na kůži nebo kloubech
- Znamky **krvních chorob**, jako krvácení, podlitiny nebo bledost
- Znamky **nervových poruch**, jako necitlivost nebo mravenčení, změny vidění, bolest očí, nebo nástup slabosti v horní nebo dolní končetině
- Znamky **srdečního selhání** nebo **zhoršení srdečního selhání**, jako únava nebo dušnost při aktivitě, otok kotníků, pocit plnosti v krku nebo v břiše, noční dušnost nebo kašel, zmodrání nehtových lůžek nebo okolí rtů
- Znamky **zhoubného nádorového onemocnění**: zhoubné nádorové onemocnění může postihnout všechny části těla včetně kůže a krve a onemocnění se může projevovat v závislosti na typu a místě zhoubného nádorového onemocnění. Tyto známky onemocnění mohou zahrnovat úbytek hmotnosti, horečku, otoky (bolestivé či nebolestivé), přetrvávající kašel, přítomnost boule na těle nebo výrůstky na kůži
- Znamky **autoimunitní reakce** (nově vytvořené protilátky mohou poškodit normální tkáň v těle), jako jsou bolest, svědění, slabost a poruchy dýchání, myšlení, vnímání nebo zraku
- Znamky lupusu nebo syndromu podobnému lupusu, jako jsou změny hmotnosti, přetrvávající vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo svalů, únava
- Znamky zánětu cévní stěny, jako jsou bolest, horečka, zarudnutí nebo horkost kůže, svědění

Tyto nežádoucí účinky jsou vzácné nebo méně časté, ale představují závažné stavy (některé z nich mohou vzácně skončit i úmrtím). Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených projevů, neprodleně informujte svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

Znamé nežádoucí účinky etanerceptu zahrnují níže uvedené ve skupinách s klesající četností:

- **Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů): infekce (včetně nachlazení, zánětu vedlejších nosních dutin, zánětu průdušek, infekce močových cest, zánětu kůže); reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, zčervenání, svědění, bolesti a otoku) (nedostavují se tak často po prvním měsíci léčení, u některých pacientů se rozvinula reakce v nedávno použitém místě injekce); a bolest hlavy.

- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):  
alergické reakce; horečka; svědění; protilátky proti normální tkáni (tvorba autoprotilátek).
- **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):  
závažné infekce (včetně zápalu plic, hlubokých infekcí kůže, infekcí kloubů, infekcí krve a infekce v různých místech); zhoršení městnavého srdečního selhání; nízký počet červených krvinek, nízký počet bílých krvinek, nízký počet neutrofilů (typ bílých krvinek); nízký počet krevních destiček; rakovina kůže (s výjimkou melanomu); lokalizované otoky kůže (angioedém); kopřivka (vyvýšené červené nebo bílé skvrny na kůži, které často svědí); oční zánět; lupénka (nová nebo zhoršující se); zánět cévní stěny postihující více orgánů; zvýšené hodnoty jaterních testů v krvi (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu zvýšených hodnot jaterních testů v krvi udává jako četnost „častá“), křeče a bolesti břicha, průjem, úbytek hmotnosti nebo krev ve stolici (známky střevních potíží).
- **Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):  
závažné alergické reakce (včetně závažných lokalizovaných otoků kůže a sípání); lymfom (typ nádorového onemocnění krve); leukemie (nádorové onemocnění postihující krev a kostní dřeň); melanom (typ rakoviny kůže); kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených a bílých krvinek; poruchy nervového systému (se závažnou svalovou slabostí a známky a příznaky podobnými roztroušené skleróze nebo zánětu očních nervů nebo míchy); tuberkulóza; nový nástup městnavého srdečního selhání; křeče; lupus erythematosus, nebo onemocnění, které jej klinicky připomíná (příznaky mohou zahrnovat přetrvávající vyrážku, horečku, bolest kloubů a únavu); kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a k olupování kůže; lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích), zánětlivé onemocnění jater vyvolané poruchou imunitního systému (autoimunitní hepatitida; u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“); porucha imunity, která může postihnout plíce, kůži a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zánět nebo zjizvení plic (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“); poškození drobných filtrů v ledvinách, které vede ke špatné funkci ledvin (glomerulonefritida).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):  
porucha tvorby krevních buněk v kostní dřeni.
- **Není známo** (z dostupných údajů nelze určit):  
Merkelův buněčný karcinom (typ rakoviny kůže); Kaposiho sarkom (vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži); nadměrná aktivace bílých krvinek spojená se zánětem (syndrom aktivace makrofágů); recidiva (opakování) hepatitidy B (jaterní infekce); zhoršení stavu dermatomyositidy (zánět svalů a svalová slabost spojená s kožní vyrážkou).

### Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nežádoucí účinky a jejich četnost pozorované u dětí a dospívajících jsou podobné těm, které jsou uvedeny výše.

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Nepexto uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a předplněném peru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněná pera ve vnějším obalu, aby byla chráněna před světlem.

Po vyjmutí předplněného pera z chladničky **počkejte přibližně 30 minut, až dosáhne roztok přípravku Nepexto v předplněném peru pokojové teploty**. Neohřívejte žádným jiným způsobem. Ihned použijte.

Před přípravou roztoku přípravku Nepexto lze přípravek Nepexto uchovávat mimo chladničku při teplotě maximálně do 25 °C jednorázově po dobu až čtyř týdnů; po uplynutí této doby nesmí být znovu uchováván v chladu (v chladničce). Přípravek Nepexto musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat si datum, kdy byl přípravek Nepexto vyjmut z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek Nepexto zlikvidován (ne déle než 4 týdny po vyjmutí z chladničky).

Zkontrolujte roztok v peru. Měl by být čirý nebo opalescentní, bezbarvý až žlutý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu. Toto je normální vzhled přípravku Nepexto. Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsane částice. Pokud si nejste jistý(á) vzhledem roztoku, požádejte lékárníka o spolupráci.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Nepexto obsahuje

- Léčivou látkou je etanercept. Jedno předplněné injekční pero obsahuje 50 mg etanerceptu.
- Pomocnými látkami jsou dihydrát natrium-citrátu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, glycin, sacharóza, chlorid sodný a voda pro injekci.

### Jak přípravek Nepexto vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Nepexto se dodává jako předplněné pero obsahující čirý až opalescentní, bezbarvý až žlutý roztok pro injekce.

Přípravek Nepexto je k dispozici v balení po 4 nebo 12 předplněných perech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
DUBLIN  
Irsko  
D13 R20R

**Výrobce**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne  
Dublin  
D09 C6X8  
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Biocon Biologics Belgium BV  
Tél/Tel: 0080008250910

**Lietuva**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**България**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Тел: 0080008250910

**Luxembourg/Luxemburg**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tél/Tel: 0080008250910

**Česká republika**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Magyarország**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel.: 0080008250910

**Danmark**

Biocon Biologics Finland OY  
Tlf: 0080008250910

**Malta**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel.: 0080008250910

**Deutschland**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Nederland**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tel: 0080008250910

**Eesti**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Norge**

Biocon Biologics Finland OY  
Tlf: +47 800 62 671

**Ελλάδα**

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ  
I.K.E  
Τηλ.: 0080008250910

**Österreich**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**España**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**Polska**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**France**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tel: 0080008250910

**Portugal**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**Hrvatska**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**România**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Ireland**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 1800 777 794

**Slovenija**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Ísland**

Biocon Biologics Finland OY  
Sími: +345 800 4316

**Italia**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**Κύπρος**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Τηλ: 0080008250910

**Latvija**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Slovenská republika**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Suomi/Finland**

Biocon Biologics Finland OY  
Puh/Tel: 99980008250910

**Sverige**

Biocon Biologics Finland OY  
Tel: 0080008250910

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese:

<http://www.ema.europa.eu>.

**7. Návod k použití**

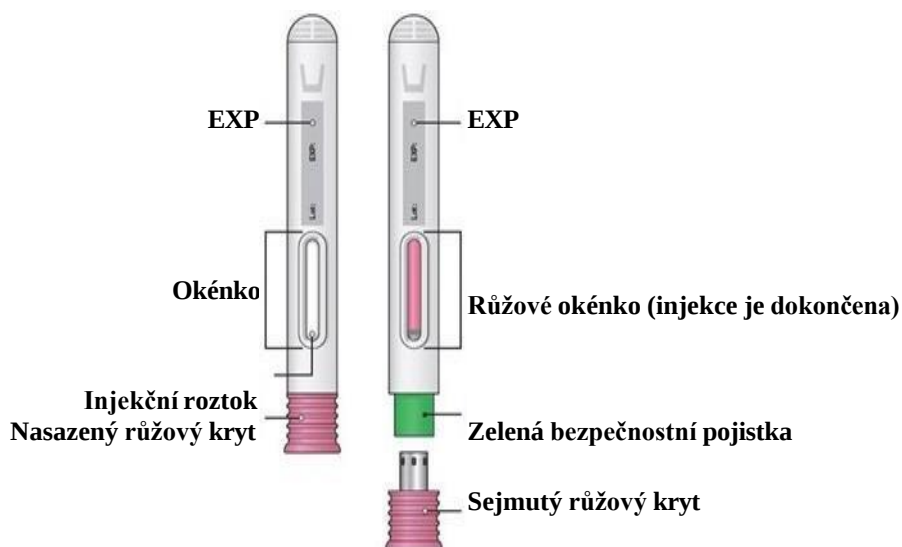
Než začnete přípravek Nepexto používat a pokaždé, když obdržíte nové předepsané balení léku, přečtěte si Návod k použití. Může obsahovat nové informace.

- Nepokoušejte se podat si injekci sám/sama, pokud Vám lékař nebo zdravotní sestra neukázali, jak se injekce podává.

Není součástí balení:

- Alkoholový tampon
- Vatový polštářek a náplast
- Odpadní nádoba na ostré předměty

## Části předplněného injekčního pera

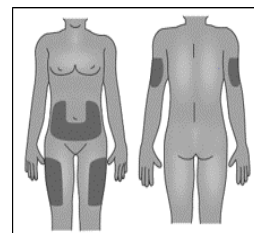


### A. Příprava na injekci

Najděte si dobře osvětlené a čisté rovné místo a připravte si vše, co potřebujete.

1. Vyjměte z chladničky balení Nepexto obsahující předplněné pero a položte je na rovnou pracovní plochu. Vybalte jedno předplněné pero a položte ho na rovnou pracovní plochu. Netřepte předplněným perem. Krabičku se zbývajících předplněnými pery vraťte zpět do chladničky. Nikdy nevracejte kryt na jehlu.  
Přečtěte si bod 5 příbalové informace, jak přípravek Nepexto uchovávat. Máte-li jakékoli další otázky týkající se uchovávání přípravku, zeptejte se lékaře, zdravotní sestry, nebo lékárníka.
  - Nepoužívejte předplněné pero s uplynulým datem použitelnosti.
  - Nepoužívejte předplněné pero, které bylo upuštěno na tvrdý povrch (součástky uvnitř pera se mohly rozbít).
  - Nepoužívejte předplněné pero, pokud kryt jehly chybí nebo není bezpečně připevněný.
2. Zkontrolujte roztok:  
Prohlédněte si přípravek v kontrolním okénku.
  - Přípravek má být čirý nebo opalescentní, bezbarvý až žlutý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu.
  - Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice.
3. Počkejte, dokud přípravek nedosáhne pokojové teploty:  
Vyjměte jedno předplněné pero z krabičky, která je uchovávána v chladničce, a nechte jej před injekcí nejméně 30 minut při pokojové teplotě.  
Je to důležité proto, aby bylo injekční podání léku snazší a příjemnější.
  - Nesnímejte kryt jehly, dokud nejste připraveni podat injekci.
  - K ohřátí přípravku Nepexto nepoužívejte žádné jiné zdroje tepla, například mikrovlnnou troubu nebo horkou vodu.

4. Výběr místa pro injekci:  
Předplněné pero je injekce k podkožnímu podání.  
Podává se do stehna, břicha nebo zadní strany horní části paže (viz obrázek vpravo).  
Pro každou injekci použijte jiné místo.



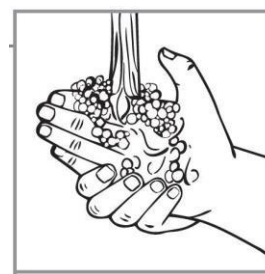
Pokud podáváte injekci do břicha, vyberte místo nejméně 5 cm od pupku.

- Injekci nevpicujte do míst, která jsou zarudlá, zatvrdlá či citlivá nebo na kterých jsou modřiny.
- Injekci nevpicujte do jizev ani strií.
- Jestliže máte lupénku, nesmíte podat injekci přímo do jakkoli vyvýšených, tlustých, zarudlých nebo šupinatých částí kůže.

## B. Postup při podání injekce

### Krok 1:

Umyjte si ruce mýdlem a vodou.



### Krok 2:

Otřete místo vpichu na kůži alkoholovým tamponem.  
Viz bod „4. Výběr místa pro injekci“, kde jsou pokyny, jak vybrat místo pro injekci.

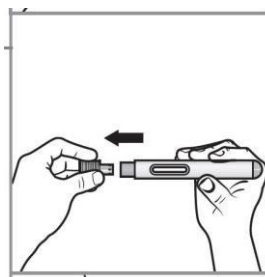
- Nedotýkejte se této oblasti před podáním injekce.



### Krok 3:

Stáhněte kryt jehly rovným tahem a vhod'te jej do koše nebo nádoby na ostré předměty.

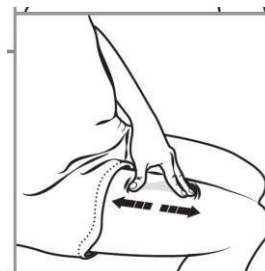
- Při odstraňování krytu jej neohýbejte ani jím neotáčejte, abyste nepoškodil(a) injekční jehlu.
- Nikdy nevracejte kryt na jehlu.



### Krok 4:

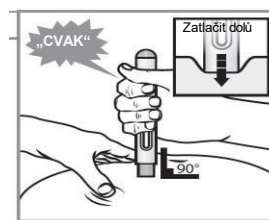
Lehce napněte kůži na vyčištěném místě pro injekci.  
Přiložte předplněné pero ke kůži v úhlu přibližně 90 stupňů.

- Kůži netiskněte.
- Napnutím kůže vytvoříte pevný povrch.



### Krok 5:

Pevně přitlačte předplněné pero směrem dolů do místa pro injekci. Jakmile se zahájí podávání injekce, pero vydá „cvaknutí“. I nadále držte předplněné pero pevně proti kůži. Pero vydá druhé „cvaknutí“.



### Krok 6:

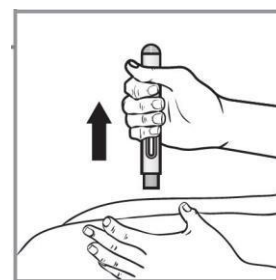
Po druhém „cvaknutí“ pomalu počítejte do 15, abyste se ujistil(a), že je injekce dokončena.

- Neuvolňujte tlak proti kůži, dokud není injekce dokončena.
- Během injekce nepohybujte předplněným perem.



### Krok 7:

Vytáhněte prázdné pero z kůže. Pojistka jehly jehlu kompletně zakryje. Zkontrolujte, že v okénku lze vidět růžové tělo pístu potvrzující, že byla podána celá dávka.

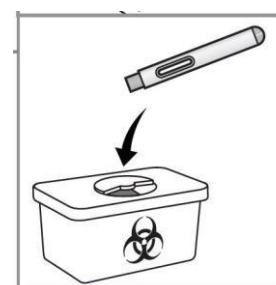


### Likvidace:

Prázdné pero vhod'te do schválené nádoby na ostré předměty. Správný postup při likvidaci plné nádoby na ostré předměty Vám sdělí poskytovatel zdravotní péče.

Odpadní nádobu na ostré předměty si můžete zakoupit v místní lékárně.

- Nevyhazujte nádobu na ostré předměty do domácího odpadu.
- Nerecyklujte ji.
- Nádobu vždy uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.



### C. Péče o místo aplikace

Pokud se v místě aplikace objeví krvácení, přitiskněte na něj gázový tampon.

- Netřete místo vpichu.

V případě potřeby přelepte místo vpichu náplastí.

**Pokud máte další otázky nebo potřebujete více informací, promluvte si se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.**