

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Nepexto 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.  
Nepexto 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.  
Nepexto 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Nepexto 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 25 mg af etanercept.

Nepexto 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 50 mg af etanercept.

Nepexto 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 50 mg af etanercept.

Etanercept er TNF (Tumor Necrosis Factor) viðtaka-p75Fc samruna prótein eins og það kemur fyrir í mönnum, sem framleitt er með samrunaerfðatækni (recombinant DNA) í ræktuðum eggjastokksfrumum úr kínverskum hömstrum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Lausnin er tær eða ópálgljáandi og litlaus eða gul með pH 6,3±0,2. Osmólalstyrkur lausnarinnar er 310±30 mOsm/kg.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Iktsýki

Nepexto ásamt metótrexati er ætlað til meðferðar á meðal svæsinni til svæsinni virkri iktsýki hjá fullorðnum þegar svörun við sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs), þar með talið metótrexati (nema frábinding sé fyrir notkun þess), er ófullnægjandi.

Nepexto má gefa sem einlyfjameðferð ef metótrexat þolist ekki eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati hentar ekki.

Nepexto er einnig notað í meðhöndlun á alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum, þar sem einkenni fara versnandi og ekki hefur verið meðhöndlað áður með metótrexati.

Sýnt hefur verið fram á með röntgenmyndum, að Nepexto eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati hægir á þróun skemmda á liðum og bætir hreyfigetu.

### Sjálfvakin barnaliðagigt

Meðhöndlun á fjölliðagigt (polyarthritis) (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti (rheumatoid factor)) og margliðagigt (extended oligoarthritis) hjá börnum og unglungum frá 2 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á sóragigt hjá unglungum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á festumeinstengdri liðagigt (enthesitis-related arthritis) hjá unglungum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með eða hafa ekki þolað hefðbundna meðferð.

### Sóragigt

Meðhöndlun á virkri og versnandi sóragigt hjá fullorðnum, þar sem svörun lyfjameðferðar hefur verið ófullnægjandi. Sýnt hefur verið fram á að að etanercept bæti hreyfigetu hjá sjúklingum með sóragigt, og hægi á þróun skemmda á liðum í útlimum, mælt með röntgenmynd hjá sjúklingum með fjölliða samhverfa undirflokkja sjúkdómsins.

### Áslægur hryggbólusjúkdómur (axial spondyloarthritis)

#### *Hryggikt (ankylosing spondylitis (AS))*

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlega virka hryggikt, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við hefðbundnum meðferðum.

#### *Áslægur hryggbólusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu*

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlegan áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu en með hlutlæg bólueinkenni með hækkun á C-reactive próteini (CRP) og/eða samkvæmt segulóm skoðun (MRI), sem hafa ekki svarað meðferð með bólugueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) á fullnægjandi hátt.

### Skellupsoriasis

Meðhöndlun hjá fullorðnum einstaklingum með meðalsvæsinn til svæsinn skellupsoriasis (plaque psoriasis) sem hafa ekki svarað, hafa frábendingu gegn, eða óþol fyrir hefðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans, þar með talið ciclósporín, metótrexat eða psóralen og útfjólubláir geislar af gerðinni UVA (PUVA) meðferðir (sjá kafla 5.1).

### Skellupsoriasis hjá börnum

Meðhöndlun hjá börnum og unglungum frá 6 ára aldri með langvinnan svæsinn skellupsoriasis sem svara ekki eða hafa óþol fyrir öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósmeðferðum.

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Meðferð með Nepexto skal hafin og framkvæmd undir eftirliti sérfræðings með reynslu í greiningu og meðferð á iktsýki, sjálfvakinni barnaliðagigt, sóragigt, hryggikt, áslægum hryggbólusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu, skellupsoriasis eða skellupsoriasis hjá börnum. Afhenda skal sjúklingum sem fá meðferð með Nepexto Sjúklingakort.

Nepexto er fáanlegt í 25 mg og 50 mg styrkleika.

## Skammtar

### *Iktsýki*

Ráðlagður skammtur er 25 mg etanercept gefið tvisvar í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg einu sinni í viku sem sýnt hefur verið fram á að sé öruggt og virkt (sjá kafla 5.1).

### *Sóragigt, hryggikt og áslægur hryggbólusjúkdómur án visbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu*

Ráðlagður skammtur er 25 mg etanercept gefið tvisvar í viku eða 50 mg gefin einu sinni í viku.

Fyrirliggjandi upplýsingar fyrir allar ofangreindar ábendingar gefa til kynna að klínísk svörun næst yfirleitt innan 12 vikna meðferðar. Íhuga skal vandlega áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun innan þessara tímamarka.

### *Skellupsoriasis*

Ráðlagður skammtur af etanercept er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur, síðan ef nauðsynlegt er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Meðhöndlun með Nepexto skal haldið áfram þar til bati hefur komið fram, í allt að 24 vikur. Meðferð lengur en í 24 vikur getur hentað fyrir suma fullorðna sjúklinga (sjá kafla 5.1). Hætta skal meðhöndlun hjá þeim sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur. Fylgja skal sömu leiðbeiningum varðandi meðhöndlunartíma, ef um endurtekna meðferð er að ræða. Skammturinn skal vera 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Skert nýrna- og lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á að breyta skammtastærð.

### *Aldraðir*

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð. Skammtar og lyfjagjöf eru þeir sömu og fyrir fullorðna á aldrinum 18-64 ára.

### *Börn*

Nepexto er aðeins fánlegt sem 25 mg áfyllt sprauta, 50 mg áfyllt sprauta og 50 mg áfylltur lyfjapenni.

Vegna þessa er ekki hægt að gefa Nepexto sjúklingum á barnsaldri sem þurfa minna en heilan 25 mg eða 50 mg skammt. Sjúklingar á barnsaldri sem þurfa aðra skammtastærð en nákvæmlega 25 mg eða 50 mg eiga ekki að fá Nepexto. Ef þörf er á annarri skammtastærð eru til önnur etanercept lyf sem bjóða upp á slíkt og ættu þau að vera notuð.

Etanercept skammtar fyrir börn eru byggðir á líkamsþyngd. Sjúklingar sem eru léttari en 62,5 kg skulu fá nákvæma skammta byggða á mg/kg með því að nota stungulyfsstofn og leysi fyrir stungulyf eða stungulyfsstofn, lausn (sjá skammta fyrir mismunandi ábendingar hér á eftir). Sjúklingar sem eru 62,5 kg eða meira, geta notað tilbúna áfyllta sprautur með föstum skammti eða áfyllta penna.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun etanercept hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### *Sjálfvakin barnaliðagigt*

Ráðlagður skammtur er 0,4 mg/kg (hámark 25 mg í einum skammti), gefið tvisvar í viku undir húð með 3-4 daga millibili eða 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku. Íhuga á að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun eftir 4 mánuði.

Verið getur að hettuglös með 10 mg styrkleika séu hentugri til lyfjagjafar fyrir börn með fjölliða sjálfvakta barnaliðagigt sem veга minna en 25 kg.

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum á aldrinum 2 til 3 ára. Takmarkaðar öryggisupplýsingar úr sjúklingaskrá benda hins vegar til þess að öryggissnið hjá 2 til 3 ára börnum sé svipað og hjá fullorðnum og börnum 4 ára og eldri, við vikulega 0,8 mg/kg skammta undir húð (sjá kafla 5.1).

Notkun etanercept á almennt ekki við hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni sjálfvakin barnaliðagigt.

#### Skellupsoriasis hjá börnum (6 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur er 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku í allt að 24 vikur. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur.

Sé endurmeðferð með Nepexto ráðlögð á að fylgja leiðbeiningum hér að ofan varðandi meðferðarlengd. Skammturinn ætti að vera 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) einu sinni í viku.

Notkun Nepexto á almennt ekki við hjá börnum yngri en 6 ára við ábendingunni skellupsoriasis.

#### Lyfjagjöf

Nepexto er gefið með inndælingu undir húð (sjá kafla 6.6).

Ítarlegar leiðbeiningar um lyfjagjöf eru gefnar í fylgiseðli, kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“. Nákvæmar leiðbeiningar varðandi óviljandi frávik frá skömmtun eða tímasetningu lyfjagjafa, þ.m.t. gleymdir skammtar, er að finna í kafla 3 í fylgiseðli.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sýklasótt eða hætta á sýklasótt.

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með Nepexto í sjúklingum sem eru með sýkingar, þar með talið langvinnar eða staðbundnar sýkingar.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja, skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Sýkingar

Athuga skal hvort sjúklingur fái sýkingu fyrir meðferð með Nepexto, á meðan og eftir meðferð með Nepexto, þar sem tekið er tillit til þess að meðal helmingunartími brotthvarfs etanercepts er um það bil 70 klukkustundir (frá 7 til 300 klukkustunda).

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum, sýklasótt, berklum og tækifærissýkingum þar með talið djúpum sveppasýkingum, listeríusýkingum og legionellusýkingum í tengslum við notkun á etanercept (sjá kafla 4.8). Þessar sýkingar voru af völdum baktería, mýkóbaktería, sveppa, vírusa og sníkjudýra (þ.m.t. frumdíra). Í sumum tilfellum uppgötvuðust þessar sýkingar ekki, sérstaklega sveppa- og aðrar tækifærissýkingar sem leiddi til tafar á viðeigandi meðferð og jafnvel dauða. Við skoðun á sjúklingum með tilliti til sýkinga skal meta hættu vegna vissra tækifærissýkinga (svo sem útsetningu fyrir landlægum sveppasýkingum).

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá sýkingu meðan á meðferð með Nepexto stendur. Hætta skal meðferð með Nepexto ef sjúklingurinn fær alvarlega sýkingu meðan á meðferð stendur. Öryggi og virkni etanercept hjá sjúklingum með langvinnar sýkingar hefur ekki verið metið. Læknar eiga að sýna sérstaka aðgát varðandi Nepexto meðferð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar sýkingar eða með undirliggjandi ástand sem gæti gert þá viðkvæmari fyrir sýkingum, s.s. langt gengin eða illa meðhöndluð sykursýki.

### Berklar

Greint hefur verið frá tilfellum virkra berkla, þar með talið dreifberklar og berklar utan lungna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með etanercept.

Áður en hafin er meðferð með Nepexto, skulu allir sjúklingar vera metnir með tilliti til virkrar og dulinnar berklasýkingar. Þessi athugun skal fela í sér nákvæma sjúkrasögu ásamt sögu einstaklingsins um berkla eða hugsanlega snertingu við berkla og fyrri og/eða núverandi ónæmisbælandi meðferð. Viðeigandi greiningarpróf, þ.e. berklapróf á húð og röntgenmynd af brjóstholi, á að framkvæma hjá öllum sjúklingum (leiðbeiningar á hverjum stað geta átt við). Mælt er með að framkvæmd þessara prófa sé getið á Sjúklingakortinu. Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á ranglega neikvæðu berklaprófi á húð, sérstaklega hjá sjúklingum sem er alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ekki má hefja Nepexto meðferð ef virk berklasýking er greind. Ef dulin berklasýking er greind, verður að hefja meðferð við dulinni berklasýkingu með berklameðferð, áður en hafin er meðferð með Nepexto og í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Meta skal vandlega ávinning umfram áhættu við Nepexto meðferð, í þessum tilfellum.

Upplýsa skal alla sjúklinga um að leita sér læknishjálpar ef einkenni um berkla (t.d. viðvarandi hósti, megrun/þyngdartap, vægur sótthiti) koma fram á meðan eða eftir Nepexto meðferð.

### Endurvakning lifrabólgu B

Greint hefur verið frá endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem höfðu áður sýkst af lifrabólguveiru B og fengið TNF-blokka samhliða, þ. á m. etanercept. Þar á meðal voru tilkynningar um endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem voru anti-HBc jákvæðir en HBsAg-neikvæðir. Framkvæma skal prófanir fyrir lifrabólguveiru B sýkingu hjá sjúklingum áður en meðferð með Nepexto hefst. Hjá sjúklingum sem reynast jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu er mælt með að samráð sé haft við lækni með sérþekkingu á meðferð lifrabólgu B. Gæta skal varúðar þegar Nepexto er gefið sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Fylgjast skal með þessum sjúklingum hvað varðar einkenni virkrar lifrabólguveiru B sýkingar allan meðferðartímann og í nokkrar vikur eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um meðhöndlun sjúklinga sem eru sýktir af lifrabólguveiru B í veirulyfjameðferð samhliða meðferð með TNF-blokkum. Hætta skal meðferð með Nepexto hjá sjúklingum sem þróa með sér lifrabólguveiru B sýkingu og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð ásamt stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

### Versnun lifrabólgu C

Tilkynnt hefur verið um versnun lifrabólgu C hjá sjúklingum sem fá etanercept. Nota skal Nepexto með varúð hjá sjúklingum með sögu um lifrabólgu C.

### Samtímis meðhöndlun með anakinra

Samtímis gjöf etanercept og anakinra hefur verið tengd aukinni hættu á alvarlegum sýkingum og daufkyrningafæð (neutropenia) samanborið við etanercept gjöf eingöngu. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning með þessari samsetningu. Ekki er mælt með samtímis gjöf Nepexto og anakinra (sjá kafla 4.5 og 4.8).

### Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og etanercept í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.5).

### Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð hafa oft verið tengd etanercept gjöf. Ofnæmisviðbrögð hafa m.a. verið ofsabjúgur og ofsakláði; alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir. Hætta skal strax meðferð með Nepexto og hefja viðeigandi meðferð ef upp koma alvarleg ofnæmisviðbrögð eða ofnæmislost.

### Ónæmisbæling

Mögulegt er að TNF blokkar, þar með talið etanercept geti haft áhrif á varnir hýsilsins gegn sýkingum og meinvörpum þar sem TNF hefur áhrif á sýkingar og temprar ónæmissvörun frumna. Í rannsókn sem framkvæmd var á 49 fullorðnum iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með etanercept, kom ekkert fram sem studdi hömlun á seinkomnu ofnæmi, lækun á immúnóglóbúlín styrk eða breytingu á fjölda svarfrumna.

Tveir sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt fengu hlaupabólu og merki um heilahimnubólgu án sýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga. Sjúklingar sem eru í verulegri smíthættu af hlaupabólu eiga að hætta tímabundið á meðferð með Nepexto og huga skal að fyrirbyggjandi meðferð með hlaupabólu immúnóglóbúlíni.

Öryggi og virkni etanercept hjá sjúklingum með ónæmisbælingu hefur ekki verið metin.

### Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

#### *Illkynja æxli og blóðmyndandi (að undanskildu krabbameini í húð)*

Tilkynningar um mismunandi illkynja sjúkdóma (þar með talin brjóst- og lungnakrabbamein og eitilæxli) hafa borist eftir að lyfið var markaðssett (sjá kafla 4.8).

Í samanburðarluta klínískra rannsókna á TNF-blokkandi lyfjum, hafa fleiri tilfelli eitilæxla fundist meðal sjúklinga sem fá TNF blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Tilföllin voru þó fá og eftirlitstímabilið hjá lyfleysusjúklingum var styttra en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-blokka. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik hvítblæðis hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka. Aukin grunnhætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki sem eru með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm sem gerir áhættumatið flóknara.

Byggt á núverandi þekkingu er ekki hægt að útiloka hættu á myndun eitilæxla, hvítblæðis eða annarra illkynja blóðmyndandi sjúkdóma eða illkynja æxla hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-blokkandi lyfi. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga meðferð með TNF-blokka handa sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða þegar verið er að íhuga áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér illkynja sjúkdóm.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um illkynja sjúkdóma, suma banvæna, hjá börnum, unglungum og ungu, fullorðnu fólki (að 22 ára aldri) sem fengu TNF-blokka (upphaf meðferðar ≤ 18 ára aldur), að meðtöldu etanercept. Um helmingur tilvika voru eitilæxli. Önnur tilvik spönnuðu ýmsa illkynja sjúkdóma, þar á meðal mjög sjaldgæf illkynja mein sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á að illkynja sjúkdómar þróist hjá börnum og unglungum sem fá TNF-blokka.

#### *Krabbamein í húð*

Greint hefur verið frá krabbameini í húð, bæði sortuæxli og ekki-sortuæxli (NMSC) hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka, þar með talið etanercept. Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá tilfellum af bjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem fengu etanercept. Mælt er með reglulegri skoðun húðar hjá öllum sjúklingum, sérstaklega hjá þeim sem eru í aukinni hættu á krabbameini í húð.

Með því að sameina niðurstöður úr klínískum rannsóknum komu fram fleiri tilfalli krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu etanercept miðað við samanburðarhóp, sérstaklega hjá sjúklingum með psoriasis.

### Bólusetningar

Lifandi bóluefni á ekki að gefa samtímis Nepexto. Engar upplýsingar eru til um smit frá lifandi bóluefni í sjúklingum sem eru á etanercept. Í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með sóragigt, fengu 184 sjúklingar einnig samtímismeðhöndlun með fleirgildu pneumókokka fjölsykrunga bóluefni í viku fjögur. Í þessari rannsókn gátu flestir sóragigtarsjúklingar sem höfðu fengið etanercept svarað bólusetningu með pneumókokka fjölsykrungum með virku B-frumu ónæmissvari, en samanlagður títer var nokkuð lægri og fáir sjúklingar höfðu tvöfalda hækkun í títer samanborið við sjúklinga sem ekki höfðu fengið etanercept. Klínískt mikilvægi þess er óþekkt.

### Myndun sjálfsmótefnis

Meðferð með Nepexto getur haft í för með sér myndun á sjálfsmótefni (sjá kafla 4.8).

### Breytingar á blóðhag

Skýrt hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum af blóðfrumnafæð og einstaka tilfellum af vanmyndunarblóðleysi, sem sum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum á etanercept meðferð. Viðhafa skal varúð hjá sjúklingum á Nepexto meðferð og hafa sögu um blóðsjúkdóma. Ráðleggja skal öllum sjúklingum og foreldrum/umönnunaraðilum að verði þeir varir við einkenni eða ástand hjá sjúklingi sem veki grunsemdir um blóðsjúkdóma eða sýkingar (t.d. þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar, fölva) á meðan Nepexto meðferð stendur, skuli þeir strax ráðfæra sig við lækni. Þessa sjúklinga skal rannsaka strax, m.a. með blóðrannsókn; ef grunur um blóðsjúkdóm er staðfestur, skal hætta meðferð með Nepexto.

### Áhrif á miðtaugakerfi

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæfar verkanir frá miðtaugakerfi, mergslíðurssviptingu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með etanercept (sjá kafla 4.8). Auk þess hafa verið mjög sjaldgæf tilfalli af útlægum fjöltaugakvilla með mergslíðurssviptingu (þar með talið Guillain Barré heilkenni, krónískur bólgumyndandi fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu, fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli). Þó að engar klínískar rannsóknir hafi verið framkvæmdar til að meta meðferð með etanercept hjá sjúklingum með heila- og mænusigg, hafa klínískar rannsóknir með öðrum TNF blokkum hjá sjúklingum með heila- og mænusigg sýnt aukna virkni sjúkdómsins. Mælt er með að ávinningur/áhætta sé vandlega metin, þar með talið mat á taugasjúkdómum, áður en Nepexto er gefið sjúklingum sem eru með eða hafa nýlega verið greindir með mergslíðurssviptingu eða eru í áhættu á myndun á mergslíðurssviptingu (demyelinating disease).

### Samsett meðferð

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í tvö ár á sjúklingum með iktsýki sem voru á samsettri meðferð með etanercept og metótrexati kom ekkert óvænt fram er varðar öryggi meðferðarinnar. Einnig var öryggisþáttur meðferðar svipaður og skráð hefur verið í rannsóknum sem hafa verið gerðar með etanercept og metótrexati einu sér. Langtímarannsókn er í gangi til að meta öryggi samsettrar meðferðar. Ekki hefur verið sýnt fram á langtíma öryggi etanercept við samtímis notkun annarra sjúkdómstemplandi gigtarlyfja.

Notkun etanercept samtímis öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferð við meðhöndlun á psoriasis hefur ekki verið rannsökuð.



## Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2), er ekki talin þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi, klínísk reynsla í þessum sjúklingum er þó takmörkuð.

## Hjartabilun

Læknum ber að gæta varúðar við notkun Nepexto hjá sjúklingum sem hafa hjartabilun. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um versnun á hjartabilun, með eða án þekktra orsakabátta, hjá sjúklingum sem eru að taka etanercept. Einnig hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum (<0,1%) verið tilkynnt um hjartabilun sem ekki var til staðar áður, þar á meðal hjá sjúklingum sem ekki höfðu þekktan undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóm. Sumir þessara sjúklinga hafa verið yngri en 50 ára. Tvær stórar klínískar rannsóknir sem gerðar voru til að meta notkun etanercept í meðhöndlun á hjartabilun voru stöðvaðar fyrir en áætlað var þar sem virknin var ekki nægjanleg. Niðurstöður, sem eru þó ekkiendanlegar, úr annarri þessara rannsókna benda til hugsanlegrar tilhneigingar til versunar hjartabilunar hjá sjúklingum á etanercept meðferð.

## Lifrabólga vegna áfengisneyslu

Í II. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 48 sjúklingum á sjúkrahúsi sem fengu etanercept eða lyfleysu við frekar svæsinni eða svæsinni lifrabólgu vegna áfengisneyslu gagnaðist etanercept ekki og dánartíðni sjúklinga sem fengu meðferð með etanercept var marktækt hærri eftir 6 mánuði. Því skal ekki nota Nepexto við meðferð sjúklinga með lifrabólgu af völdum áfengisneyslu. Læknar eiga að gæta varúðar þegar Nepexto er notað fyrir sjúklinga sem eru líka með frekar svæsna eða svæsna lifrabólgu vegna áfengisneyslu.

## Wegeners-hnúðabólgur

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem 89 fullorðnir sjúklingar voru meðhöndlaðir með etanercept til viðbótar við hefbundnar meðferðir (sem felur í sér cýklófosfamíd eða metótrexat ásamt glúkókortikóidum) sem stóð yfir í 25 mánuði að miðgildi, sýndi meðferðin ekki fram á virkni etanercept gegn Wegeners-hnúðabólgu. Tíðni illkynja tegunda utan húðar (non-cutaneous) var marktækt hærri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með etanercept borið saman við viðmiðunarhópinn. Ekki er mælt með Nepexto til meðhöndlunar á Wegener-hnúðabólgu.

## Blóðsykurlækkun hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurlækkun eftir upphaf meðferðar með etanercept hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki, sem hefur valdið því að minnka hefur þurft skammta sykursýkilyfja hjá sumum þessara sjúklinga.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

Ekki sást neinn heildarmunur á aukaverkunum, alvarlegum aukaverkunum og alvarlegum sýkingum í fasa 3 rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki, sóragigt og hryggigt, hjá 65 ára eða eldri sem fengu etanercept, borið saman við yngri sjúklinga. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð aldraðra og sýkingum skal veita sérstaka aðgát.

### *Börn*

### Bólusetningar

Mælt er með að börn hafi lokið bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir áður en meðferð með etanercept hefst, ef mögulegt er (sjá Bólusetningar hér að framan).

## Nepexto inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól natríum (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Samtímis meðhöndlun með anakinra

Fullorðnir sjúklingar meðhöndlaðir með etanercept samtímis anakinra höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga samanborið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með etanercept eða anakinra einu sér (sögulegar upplýsingar).

Að auki kom í ljós í tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með metótrexati og fengu etanercept og anakinra að þeir höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga (7%) og dauðkyrningafæðar (neutropenia) en sjúklingar sem voru eingöngu á etanercept meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ekki er mælt með samsettri meðferð með etanercept og anakinra þar sem ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning.

#### Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og etanercept í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.4).

#### Samtímis meðhöndlun með súlfasalazíni

Í klínískri rannsókn þar sem etanercept var bætt við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem tóku venjulega skammta af súlfasalazíni fyrir, sýndu sjúklingar í hópnum sem fékk samsetta meðferð marktæka lækkun á meðalfjölda hvíttra blóðkorna samanborið við hópa sem einungis voru meðhöndlaðir með etanercept eða súlfasalazíni einu sér. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óþekkt. Læknar skulu gæta varúðar þegar þeir íhuga samsetta meðferð með súlfasalazíni.

#### Engar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hafa engar milliverkanir komið í ljós þegar etanercept hefur verið gefið samtímis glúkókortikóíðum, salisýlötum, (nema súlfasalazíni), bólgueyðandi lyfjum (NSAIDs), verkjalyfjum eða metótrexati. Sjá kafla 4.4 um ráðleggingar varðandi bólusetningu.

Í rannsóknum með metótrexati, dígoxíni eða warfaríni komu ekki fram milliverkanir sem skipta máli klínískt.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að íhuga að nota viðeigandi getnaðarvarnir til þess að forðast þungun meðan á Nepexto meðferð stendur og í þrjár vikur eftir að meðferð er hætt.

#### Meðganga

Rannsóknir á eituráhrifum sem framkvæmdar voru í rottum og kaninum í vexti leiddu ekki í ljós neinar sannanir fyrir skaðsemi af völdum etanercept á rottufóstur eða rottuunga. Áhrif etanercept á útkomu meðgöngu hafa verið rannsökuð í tveimur áhorfsrannsóknum (observational cohort studies). Í einni áhorfsrannsókn var tíðni alvarlegra fæðingargalla hærri við þunganir þar sem etanercept var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu miðað við meðgöngu án útsetningar fyrir etanercepti (n<370) eða öðrum TNF-blokka (n=164) (aðlagð líkindahlutfall 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). Tegundir alvarlegra

fæðingargalla sem oftast var tilkynnt um voru í samræmi við þá sem oftast er tilkynnt um í almennu þýði og ekkert sérstakt mynstur fannst á fæðingargöllum. Engin breyting varð á tíðni sjálfkrafa fösturláts, andvana fæðinga eða minniháttar vanskapana. Í annarri áhorfsrannsókn sem fram fór í mörgum löndum þar sem borin var saman áhættan á neikvæðri útkomu á meðgöngu hjá konum sem útsettar voru fyrir etanercepti á fyrsta þriðjungi meðgöngu (n=425) við útkomu hjá konum sem voru útsettar fyrir lyfjum öðrum en líffræðilegum lyfjum (n=3497), kom ekki fram aukin hætta á alvarlegum fæðingargöllum (áhættuhlutfall [OR]= 1,22; 95% CI: 0,79-1,90, leiðrétt áhættuhlutfall = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 eftir leiðréttingu fyrir landi, sjúkdóm móður, samsvörun, aldri móður og reykinga snemma á meðgöngu). Auk þess sýndi rannsóknin ekki fram á aukna áhættu á minniháttar fæðingargöllum, fyrirburafæðingu, andvana fæðingu eða sýkingum á fyrsta aldursári hjá ungbörnum þeirra kvenna sem voru útsettar fyrir etanercepti á meðgöngu. Aðeins skal nota Nepexto á meðgöngu ef brýn nauðsyn krefur.

Etanercept fer yfir fylgju og hefur greinst í sermi hjá ungbörnum mæðra sem fengu etanercept á meðgöngu. Klínísk áhrif þess eru óþekkt en hugsanlega eru ungbörn í meiri sýkingarhættu. Yfirleitt er ekki mælt með því að gefa ungbörnum lifandi bóluefni næstu 16 vikurnar eftir að móðir hefur fengið síðasta skammtinn af Nepexto.

### Brjóstgjöf

Tilkynnt hefur verið um útskilnað etanercepts í brjóstamjólki eftir gjöf undir húð. Etanercept skildist út í mjólk og fannst í sermi unga eftir gjöf þess undir húð hjá mjólkandi rottum. Þar sem immúnóglóbúlín, sem og mörg önnur lyf, geta skilist út með brjóstamjólki, er nauðsynlegt að taka ákvörðun um hvort að hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með Nepexto byggða á ávinningi brjóstgjafarinnar fyrir barnið og ávinningi meðferðarinnar fyrir konuna.

### Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um eitiráhrif etanercepts fyrir og eftir fæðingu og áhrif etanercepts á frjósemi og almenna æxlun.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Nepexto hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru viðbrögð á stungustað (eins og verkur, bólga, kláði, roði og blæðing á stungustað), sýkingar (til dæmis í efri öndurnarvegi, berkjubólga, blöðrubólga og húðsýkingar), höfuðverkur, ofnæmisviðbrögð, myndun mót efna, kláði og sótthiti.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum við notkun etanercept. TNF-blokkar, eins og etanercept, hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini. Alvarlegar sýkingar koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum sem fá meðferð með etanercept. Greint hefur m.a. verið frá banvænum og lífshættulegum sýkingum og sýklasótt. Einnig hefur verið greint frá ýmsum illkynja sjúkdómum við notkun etanercept, þar á meðal krabbameini í brjósti, lungum, húð og eitlum (eitilæxli).

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum á blóðmynd, taugakerfi og ónæmiskerfi. Þar með talið mjög sjaldgæfar tilkynningar um blóðfrumnafæð og örsjaldan tilkynningar um vanmyndunarblóðleysi. Mjög sjaldan hafa sést tilvik mergslíðurssviptingar í miðtaugakerfi og örsjaldan í úttaugakerfi við etanercept notkun. Mjög sjaldan hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og æðabólgu.

## Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi upptalning aukaverkana er byggð á reynslu frá klínískum rannsóknum hjá fullorðnum og á reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkunum er skipt upp eftir líffærakerfi og tíðni (fjöldi sjúklinga sem búast má við að fá aukaverkunina). Flokkunin er eins og hér segir: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (þ.m.t. sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, blöðrubólga, húðsýking)*		Alvarlegar sýkingar (þ.m.t. lungnabólga, netjubólga, liðbólga vegna bakteríusýkingar, sýklasótt og sýkingar af völdum sníkjudýra)*	Berklar, tækifærissýking (þ.m.t. djúpar sveppa-, frumdýra-, bakteríu-, ódæmigerðar mýkóbakteríu-, veirusýkingar og sýkingar af völdum Legionella)*		Endurvakning lifrabólgu B, listería
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)			Krabbamein í húð sem eru ekki sortuæxli* (sjá kafla 4.4)	Illkynja sortuæxli (sjá kafla 4.4), eitilæxli, hvítblæði		Bjálkakrabba mein (Merkel cell carcinoma) (sjá kafla 4.4), Kaposi-sarkmein
Blóð og eitlar			Blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumna-fæð, daufkyrningafæð	Blóðfrumna-fæð*	Vanmyndunar-blóðleysi*	Traffrumnager með rauðkornaáti, (stórátfrumuvirkjunarheilkenni)*
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrögð (sjá Húð og undirhúð), sjálfsmótefnamyndun*	Æðabólga (þ.m.t. ANCA-jákvæð æðabólga (anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis))	Alvarleg ofnæmis/ofnæmislosts-viðbrögð (þ.m.t. ofsabjúgur, berkjukrampi), sarklíki (sarcoidosis)		Versnun á einkennum húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis)

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1,000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10,000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Taugakerfi	Höfuðverkur			Mergslíðursvipting í miðtaugakerfi sem bendir til heila- og mænusiggs eða staðbundin mergslíðursvipting eins og sjóntaugarþroti og þverrofsmænu-bólga (transverse myelitis) (sjá kafla 4.4), mergslíðursvipting í úttaugakerfi, þ.m.t. Guillain-Barré heilkenni, krónískur bólgumyndandi fjöлтаugakvilli í með mergslíðursviptingu, fjöлтаugakvilli í með mergslíðursviptingu og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (sjá kafla 4.4), flog		
Augu			Æðahjúpsbólga, hvítubólga			
Hjarta			Versnun hjartabilunar (sjá kafla 4.4)	Hjartabilun sem ekki var til staðar áður (sjá kafla 4.4)		

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1,000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10,000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				Millivefs-lungnasjúkdómur (þ.m.t. lungnabólga og bandvefsaukning í lungum)*		
Meltingarfæri			Bólugsjúkdómur í meltingarveg			
Lifur og gall			Hækkuð lifrarendím*	Sjálfsnæmis-lifrabólga*		
Húð og undirhúð		Kláði, útbrot	Ofsabjúgur, psoriasis (þ.m.t. ný og versnandi tilvik og með graftarbólum, aðallega í lófum og á iljum), ofsakláði, psoriasis-lík útbrot	Stevens-Johnson heilkenni, æðabólga í húð (þ.m.t. æðabólga vegna ofnæmis (hypersensitivity vasculitis)), regnbogaróði, húðskæningsviðbrögð	Eitrunardreplos í húðþekju	
Stoðkerfi og bandvefur				Rauðir úlfar í húð, meðalbráðir rauðir úlfar í húð, rauðra úlfa heilkenni		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. blæðing, marblettir, hörundsroði, kláði, verkur, bólga)*	Hiti				

\*sjá Lýsingu á völdum aukaverkunum hér fyrir neðan.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun*

Eitthundrað tuttugu og níu (129) ný illkynja mein af mismunandi gerðum komu í ljós í þeim 4.114 iktsýkisjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á etanercept sem stóðu yfir í allt að um það bil 6 ár, þar með talinn 231 sjúklingur sem fékk samsetta meðferð með etanercept og metótrexati í 2 ára rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð. Skráð hlutfall og tilfelli í þessum klínísku rannsóknum var líkt og búist var við miðað við þann hóp sem rannsóknin náði yfir. Í heildina voru 2 illkynja mein skráð í klínískri rannsókn sem stóð yfir í um það bil 2 ár með 240 sjúklingum með

sóragigt í etanercept meðferð. Skráð hafa verið sex tilfelli illkynja sjúkdóma hjá þeim 351 sjúklingum með hryggigt sem meðhöndlaðir voru með etanercept, í klínískri rannsókn sem stóð yfir í meira en tvö ár. Greint hefur verið frá 30 tilfellum illkynja meina og 43 tilfellum krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli í hópi 2.711 sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu etanercept í tvíblindri og opinni rannsókn sem stóð í allt að 2,5 ár.

Í hópi 7.416 sjúklinga í klínískri rannsókn þar sem etanercept var notað í meðhöndlun á iktsýki, sóragigt, hryggigt og psoriasis var greint frá 18 eitilæxlum.

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá ýmsum illkynja meinum (þar með talið brjóst- og lungnakrabbameini og eitilæxli) (sjá einnig kafla 4.4).

#### *Aukaverkanir á stungustað*

Talsvert hærri tíðni aukaverkana á stungustað kom fram hjá þeim sjúklingum með gigtarsjúkdóma sem meðhöndlaðir voru með etanercept en hjá þeim sem fengu lyfleysu, (36% gegn 9%). Aukaverkanirnar á stungustað komu venjulega fram á fyrsta mánuði meðferðar. Meðallengd aukaverkana var um það bil 3-5 dagar. Í flestum tilfellum voru aukaverkanirnar sem komu fram í etanercept hópnum ekki meðhöndlaðar, en þeir sem voru meðhöndlaðir fengu í flestum tilfellum útvortis lyf svo sem barkstera eða andhistamín til inntöku. Auk þess fengu sumir sjúklingarnir aukaverkanir, sem lýstu sér sem útbrot á nýjasta stungustaðnum og með samtímis svörum á eldri stungustöðum. Þessi viðbrögð voru venjulega skammvinn og endurtóku sig ekki á meðan á meðferðinni stóð.

Í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með skellupsoriasis, mynduðu um það bil 13,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með etanercept viðbrögð á stungustað borið saman við 3,4% af lyfleysu sjúklingum á fyrstu 12 vikum meðferðar.

#### *Alvarlegar sýkingar*

Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu kom ekki fram aukin tíðni alvarlegra sýkinga (sem leiddu til dauða, voru lífshættulegar eða kröfðust innlagnar á spítala eða sýklalyfja í æð). Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 6,3% iktsýkisjúklinga sem meðhöndlaðir voru í allt að 48 mánuði með etanercept. Þær náðu yfir ígerð (á ýmsum stöðum), blóðeitrun, berkjubólgu, belgbólgu, húðbeðsbólgu, gallblöðrubólgu, niðurgang, sarpbólgu, grun um hjartapelsbólgu, bólgur í meltingarvegi, lifrabólgu B, ristil, fótasár, sýkingar í munni, bein- og mergbólgu, eyrnabólgu (otitis), lífhimnubólgu, lungnabólgu, nýrna- og skjóðubólgu, sýklasótt, blóðeitrunar liðbólgu, skútabólgu, sýkingar í húð, sár á húð, þvagfærasýkingar, æðabólgu og sárasýkingar. Í tveggja ára rannsókninni þar sem borið var saman við virka meðferð, þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með etanercept einu sér eða metótrexati einu sér eða etanercept og metótrexati í samsettri meðferð, var tíðni alvarlegra sýkinga svipuð hjá öllum meðferðahópnum. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka að samsett meðferð með etanercept og metótrexati geti tengst aukningu á tíðni sýkinga.

Enginn munur var á tíðni sýkinga hjá sjúklingum er meðhöndlaðir voru með etanercept og sjúklingum sem fengu lyfleysu við skellupsoriasis í allt að 24 vikna samanburðarrannsóknnum með lyfleysu. Alvarlegar sýkingar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með etanercept voru meðal annars húðbeðsbólga, maga- og garnabólga, lungnabólga, gallblöðrubólga, bein- og mergbólga, magabólga, botnlangabólga, fellsbólga af völdum streptókokka, vöðvaþroti, sýklasóttarlost, sarpbólga og ígerð. Í tvíblindri og opinni rannsókn á sóragigt tilkynnti einn sjúklingur um alvarlega sýkingu (lungnabólgu).

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og banvænar sýkingar við notkun etanercept; meðal skráðra sjúkdómsvalda eru bakteríur, mýkóbakteríur (þar með taldar berklabakteríur), veirur og sveppir. Sumar sýkingarnar hafa komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð hófst með etanercept í sjúklingum sem hafa verið með undirliggjandi ástand (t.d. sykursýki, hjartabilun, sögu um langvarandi sýkingar) til viðbótar við iktsýkina (sjá kafla 4.4). Meðferð með Nepexto geti aukið dánartíðni hjá sjúklingum með sýklasótt.

Tilkynnt hefur verið um tækifærissýkingar í tengslum við etanercept, þar með talið djúpar sveppa-, sníkjudýra- (þ.m.t. frumdýrasýkingar), veiru- (þ.m.t. ristill (herpes zoster)), bakteríu- (þar með talið *Listeria* og *Legionella*) og ódæmigerðar mýkóbakteríusýkingar. Í samansafni niðurstaðna úr klínískum

rannsóknnum var heildar hlutfall tækifærissýkinga 0,09% hjá þeim 15.402 þátttakendum sem fengu etanercept. Þegar leiðrétt hefur verið fyrir hversu lengi sjúklingarnir höfðu notað lyfið var fjöldi slíkra tilvika 0,06 fyrir hver 100 sjúklingsár. Eftir markaðssetningu var um það bil helmingur af tilkynntum tækifærissýkingum á heimsvísu vegna djúpra sveppasýkinga. Algengustu djúpu sveppasýkingarnar sem tilkynnt var um voru m.a. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Meðal þeirra sjúklinga sem fengu tækifærissýkingu mátti rekja meira en helming dauðsfalla til djúprar sveppasýkingar. Meirihluti tilfella sem enduðu með dauða var hjá sjúklingum með lungnabólgu af völdum *Pneumocystis*, ótilgreinda sveppasýkingu sem tók til alls líkamans og aspergillosis (sjá kafla 4.4).

#### *Sjálfsmótefni*

Sermi fullorðinna sjúklinga var prófað fyrir sjálfsmótefni við mismunandi tímapakka. Af þeim iktsýkisjúklingum sem voru prófaðir fyrir andkjarna mótefnum (ANA = antinuclear antibodies) var hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð ANA ( $\geq 1:40$ ) hærra í etanercept hópnum (11%) samanborið við lyfleysu hópinn (5%). Hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð tvíþátta DNA mótefni reyndist einnig hærra við mælingu við geislaónæmismælingu (15% þeirra sjúklinga sem fengu etanercept samanborið við 4% sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu) og með *Crithidia luciliae* prófi (3% sjúklinga á etanercept á móti engu tilfelli í lyfleysuhópnum). Aukning á fjölda þeirra sjúklinga sem mynduðu mótefni við anticardiolipini var svipuð í báðum hópnum. Áhrif langtíma meðferðar á myndun sjálfsónæmis er ekki þekkt.

Greint hefur verið frá örfáum sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum með iktarþátt, sem hafa myndað önnur sjálfsmótefni í tengslum við heilkenni rauðra úlfa eða útbrotum sem líkjast meðalbráðum húð- eða staðbundnum rauðum úlfum (subacute cutaneous lupus or discoid lupus) metið eftir útliti og vefjasýnum.

#### *Blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)*

Eftir markaðssetningu hafa verið skráð tilfelli af blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi sem sum hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.4).

#### *Millivefslungnasjúkdómur*

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,06% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms 0,47% (tíðni sjaldgæf). Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi eftir markaðssetningu lyfsins (þar með talið lungnabólgu og bandvefsaukningu í lungum), sem í sumum tilfellum hefur valdið dauða.

#### *Samtímis meðhöndlun með anakinra*

Í rannsóknum á fullorðnum sjúklingum sem fengu samtímis meðhöndlun með etanercept og anakinra, var tíðni alvarlegar sýkingar hærra en hjá sjúklingum sem fengu etanercept eitt sér, 2% af sjúklingum (3/139) fengu daufkyrningafæð (neutropenia) (heildarfjöldi daufkyrninga  $< 1.000/\text{mm}^3$ ). Einn sjúklingur með daufkyrningafæð fékk netjubólgu (cellulitis) sem lagaðist eftir innlögn á spítala (sjá kafla 4.4 og 4.5).

#### *Hækkuð lifrarendím*

Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarendím hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,54% (tíðni sjaldgæfar). Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarendím 4,18% (tíðni algengar).

#### *Sjálfsnæmislifrabólga*

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrabólgu hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,02%



(tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarránsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrabólgu 0,24% (tíðni sjaldgæf).

## Börn

### *Aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt*

Almennt voru aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt svipaðar hvað varðar tíðni og tegund og hjá fullorðnum sjúklingum. Fjallað er um mismun milli barna og fullorðinna ásamt öðrum sértækum íhugunarefnum í eftirfarandi málsgreinum.

Sýkingar sem sáust í klínískum tilraunum hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 2 til 18 ára voru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar og í samræmi við það sem algengt er að sjá hjá göngudeildarsjúklingum á barnsaldri. Alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars hlaupabóla með einkenni um heilahimnubólgu án bakteríusýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga (sjá einnig kafla 4.4), botnlangabólga, maga- og garnabólga, þunglyndi/persónuleikatruflanir, sár á húð, vélindisbólga/magabólga, sýklasóttarlost af völdum streptókokka af flokki A, sykursýki af gerð I, sýking í mjúkvef eða sýking eftir skurðaðgerð.

Í einni ránsókn hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára, fengu 43 af 69 börnum (62%) sýkingu meðan á 3 mánaða meðferð með etanercept stóð yfir (hluti 1 í opinni ránsókn) og tíðni og alvarleiki á sýkingum svipaður hjá 58 sjúklingum sem luku 12 mánaða opinni framhaldsmeðferð. Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt voru svipaðar og þær sem höfðu sést í klínískum ránsóknum á etanercept hjá fullorðnum iktsýkisjúklingum og voru aukaverkanirnar flestar vægar. Tilkynningar um nokkrar aukaverkanir voru algengari hjá 69 sjúklingum með barnaliðagigt af óþekktum orsökum (juvenile idiopathic arthritis) sem fengu etanercept í 3 mánuði en hjá 349 fullorðnum iktsýkisjúklingum. Þar á meðal voru, höfuðverkur (19% sjúklinga, 1,7 atburður á meðferðarár), ógleði (9%, 1,0 atburður á meðferðarár), kviðverkir (19%, 0,74 atburðir á meðferðarár), og uppköst (13%, 0,74 atburðir á meðferðarár).

Fjórar tilkynningar bárust um stórátfrumuvirkjunarheilkenni í klínískum ránsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

### *Aukaverkanir hjá börnum með skellupsoriasis*

Í 48 vikna ránsókn á 211 börnum á aldrinum 4 til 17 ára með skellupsoriasis, voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar og sáust í fyrri ránsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Engin skammtatakmarkandi eitrunaráhrif komu fram í klínískum ránsóknum hjá iktsýkisjúklingum. Stærsti skammturinn sem lagt var mat á var 32 mg/m<sup>2</sup> hleðsluskammtur gefinn í bláæð, sem fylgt var eftir með 16 mg/m<sup>2</sup> skammti sem gefinn var undir húð tvisvar sinnum í viku. Fyrir mistök gaf einn iktsýkisjúklingurinn sér 62 mg af etanercept undir húð tvisvar í viku í 3 vikur án þess að fá neinar aukaverkanir. Móteitur við etanercept er ekki þekkt.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf. TNF-alfa tálmar (Tumor necrosis factor alpha), ATC-flokkur: L04AB01.

Nepexto er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Tumor necrosis factor (TNF) er áhrifamikið cýtókín í bólguferli iktsýki. Hækkuð gildi á TNF finnast einnig í liðvökva og psoriasis blettum hjá sjúklingum með sóragigt og í sermi og liðvökva sjúklinga með hryggigt. Í skellupsoriasis leiðir íferð bólgufruma, þar með talinna T-fruma, til hækkunar á TNF gildum í psoriasis skemmdum borið saman við gildi í heilbrigðri húð. Etanercept keppir við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka þess og blokkar við það líffræðilega virkni TNF. TNF og lymfotóxin eru bólguörvandi cýtókín sem bindast við tvo mismunandi yfirborðsviðtaka: þ.e. 55-kílódalton (p55) og 75-kílódalton (p75) TNF viðtaka. Báðir TNF viðtakarnir eru til himnubundnir og óbundnir. Talið er að óbundnu TNF viðtakarnir stjórni líffræðilegri virkni TNF.

TNF og lymfotóxin eru aðallega til sem einsleit þrennd og er líffræðileg virkni þeirra háð krossbindingu milli TNF yfirborðsviðtaka. Óbundnir tvenndar viðtakar eins og etanercept bindast betur við TNF heldur en einliða viðtakar og eru talsvert virkari í keppni við TNF um bindingu við viðtaka þess. Auk þess þá hefur notkun á immúnóglóbúlín Fc svæðinu sem samrunaþáttur í byggingu á tvenndarviðtökum í för með lengri helmingunartíma í sermi.

#### Verkunarháttur

Meingerð í liðum vegna iktsýki og hryggiktar og í húð vegna skellupsoriasis er að miklu leyti stjórnað af sameindum sem valda forstigi bólgu og eru tengdar með kerfi sem er stjórnað af TNF.

Verkunarmáti etanercept er talinn vera tengdur keppni þess við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka TNFR og kemur þannig í veg fyrir TNF-svörunina með því að gera TNF líffræðilega óvirkt. Etanercept getur einnig dregið úr líffræðilegri svörun sem stjórnað af öðrum sameindum (t.d. cýtókínar, viðloðunar sameindir eða próteinasar) sem myndast eða er stjórnað af TNF.

#### Verkun og öryggi

Þessi kafli kynnir niðurstöður úr fjórum slembiröðduðum samanburðarrannsóknum á iktsýki hjá fullorðnum, einni rannsókn hjá fullorðnum með sóragigt, einni rannsókn hjá fullorðnum með hryggigt, tveimur rannsóknum á fullorðnum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu, fjórum rannsóknum hjá fullorðnum með skellupsoriasis, þremur rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt og einni rannsókn á börnum með skellupsoriasis.

#### *Fullorðnir sjúklingar með iktsýki*

Lagt var mat á verkun etanercept í tvíblindri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Lagt var mat á 234 fullorðna iktsýkisjúklinga sem höfðu ekki svarað meðferð við a.m.k. einu en ekki fleirum en 4 sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum. 10 mg af etanercept, 25 mg af etanercept eða lyfleysa voru gefin undir húð tvisvar í viku í samfelld 6 mánuði. Niðurstöður úr þessari samanburðarrannsókn voru settar fram sem % bati á iktsýkinni með því að nota ACR-(American College of Rheumatology) mælikvarða á svörun.

ACR 20 og 50 svörun var hærrí eftir 3 og 6 mánuði í etanercept hópnum en í lyfleysuhópnum (ACR 20: etanercept 62% og 59%, lyfleysa 23% og 11% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð: ACR 50: etanercept 41% og 40%, lyfleysa 8% og 5% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð;  $p < 0,01$  etanercept borið saman við lyfleysu á öllum tímupunktum fyrir bæði ACR 20 og ACR 50 svörun).

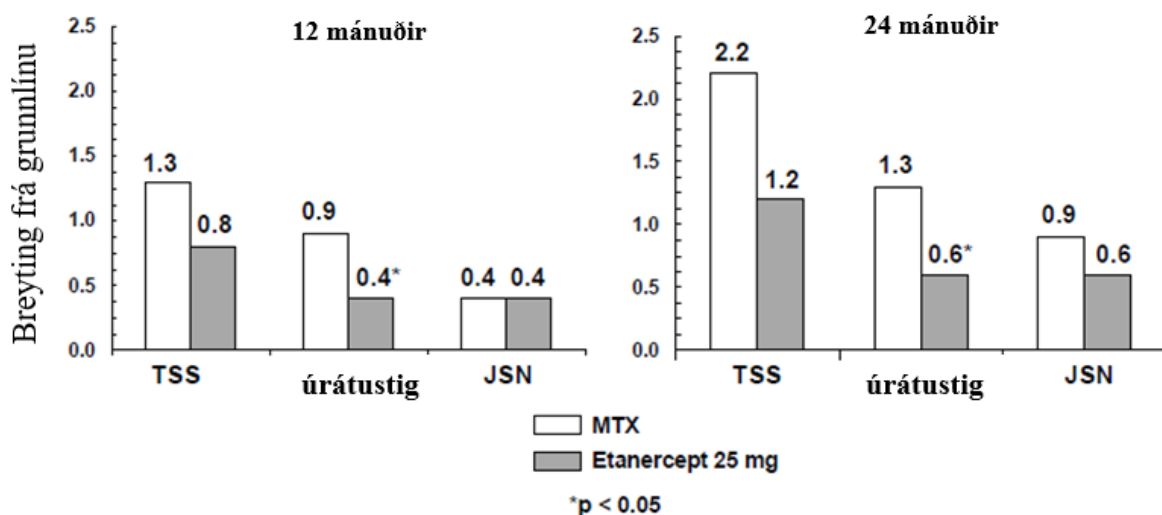
Um það bil 15% af þátttakendum sem fengu etanercept náðu ACR 70 svörun eftir 3 mánuði og 6 mánuði samanborið við minna en 5% þátttakenda í lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum í etanercept hópnum kom klínísk svörun venjulega fram 1 til 2 vikum eftir að meðferð hófst og næstum því allir höfðu svarað meðferð eftir 3 mánuði. Svörun var háð skammtastærð, svörun við 10 mg skammtinum lá á milli svörunar við lyfleysu og við 25 mg skammtinum. Etanercept var verulega betra en lyfleysa í öllum þáttum sem ACR mælikvarði tekur til, sem og öðrum þáttum iktsýki sem ACR tekur ekki tillit til, svo sem morgunstirðleika. Á þriggja mánaða fresti var spurningalisti lagður fyrir sjúklinga til að meta heilsu þeirra (HAQ, Health Assessment Questionnaire). Spurt var um fötlun, lífsþrótt, geðheilsu, almennt heilsuástand og ýmsa heilsufarsþætti tengda iktsýki. Eftir 3 og 6 mánuði höfðu orðið framfarir hjá þátttakendum í etanercept hópnum í öllum undirflokkum HAQ í samanburði við þá sem fengið höfðu lyfleysu.

Eftir að meðhöndlun með etanercept var hætt, komu almenn gigtareinkenni venjulega upp innan mánaðar. Samkvæmt niðurstöðum úr opinni rannsókn, var sama svörun við etanercept hjá sjúklingum sem hófu meðferð að nýju eftir allt að 24 mánaða hlé og hjá sjúklingum sem höfðu fengið samfellda meðferð með etanercept. Áframhaldandi svörun hefur sést í allt að 10 ár í opinni framlengdri rannsókn, þegar sjúklingar fengu samfellda meðferð með etanercept.

Virgni etanercept var borin saman við metótrexat í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með blindað mat á röntgenmyndum sem aðal endapunktur hjá 632 fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (< 3 ára sjúkdómstími), sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður með metótrexati. Skammtarnir 10 eða 25 mg etanercept voru gefnir undir húð tvisvar í viku í allt að 24 mánuði. Skammtar af metótrexati voru frá 7,5 mg/viku og aukið smám saman upp í allt að 20 mg/viku á fyrstu 8 vikunum og meðferð var haldið áfram í allt að 24 mánuði. Bati var í samræmi við niðurstöður úr fyrri rannsóknum og hélst í allt að 24 mánuði og etanercept 25 mg byrjaði að verka innan tveggja vikna. Í upphafi var meðalútkoma úr HAQ spurningalistanum 1,4 – 1,5 sem gefur til kynna nokkra fötlun. Meðhöndlun með etanercept 25 mg sýndi áberandi bata eftir 12 mánuði, þar sem um 44% af sjúklingunum hafði náð eðlilegri heilsu miðað við svörun spurningalistans (minna en 0,5 stig á HAQ kvarða). Þessi bati hélst á seinna ári rannsóknarinnar.

Í rannsókninni voru liðbreytingar metnar með röntgenmynd og gefið upp sem breyting á TSS (Total Sharp Score) og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og minnkuðu liðbili (Joint Space Narrowing; JSN). Röntgen var tekið af höndum/úlnliðum og fótum í upphafi og eftir 6, 12 og 24 mánaða meðhöndlun. Skammtur af etanercept 10 mg hafði að meðaltali minni verkun á liðskemmdir en 25 mg skammtur. Etanercept 25 mg skammtur hafði mun meiri áhrif en metótrexat á úrátustig miðað við 12 og 24 mánaða tímabil. Munurinn á TSS og minnkuðu liðbili var ekki tölfræðilega marktækur milli metótrexats og etanercept 25 mg. Niðurstöður eru sýndar á mynd hér fyrir neðan.

### Röntgenbreytingar: etanercept borið saman við metótrexat hjá sjúklingum með iktsýki í < 3 ár



Í annarri slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð voru bornir saman eftirfarandi þættir; klínísk virgni, öryggi og framvinda sjúkdóms eins og birtist á röntgenmynd

hjá iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með etanercept einu sér (25 mg tvisvar í viku), metótrexati einu sér (7,5 til 20 mg á viku, miðgildi 20 mg) eða bæði með etanercept og metótrexati sem byrjað var að nota á sama tíma. Bornir voru saman 682 fullorðnir sjúklingar sem höfðu haft virka iktsýki frá 6 mánuðum til 20 ára (miðgildi 5 ár) og höfðu áður sýnt ófullnægjandi svörun við a.m.k. einu sjúkdómstemplandi gigtarlyfi, öðru en metótrexati.

Sjúklingahópurinn sem var samtímis meðhöndlaður með etanercept og metótrexati hafði marktækt hærri ACR 20, ACR 50, ACR 70 svörun og framfarir metnar með DAS og HAQ gildum bæði eftir 24 og 52 vikur, en sjúklingar sem einungis fengu annað lyfið (sjá töflu hér að neðan).

Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður etanercept í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með etanercept eða metótrexati.

### Klínísk virkni eftir 12 mánuði: samanburður á etanercept, metótrexati og samsettri meðferð með etanercept og metótrexati hjá sjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár.

Endapunktur (endpoint)	Metótrexat (n = 228)	Etanercept (n=223)	Etanercept + Metótrexat (n=231)
<b>ACR svörun<sup>a</sup></b>			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% <sup>†,φ</sup>
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% <sup>†,φ</sup>
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% <sup>†,φ</sup>
<b>DAS</b>			
Upphaflegt mat <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
Mat gert í viku 52 <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,φ</sup>
Rénun <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,φ</sup>
<b>HAQ</b>			
Upphafsgildi	1,7	1,7	1,8
Gildi í viku 52	1,1	1,0	0,8 <sup>†,φ</sup>

<sup>a</sup>: Sjúklingar sem luku ekki 12 mánuðum í rannsókninni voru ekki taldir svara meðferð.

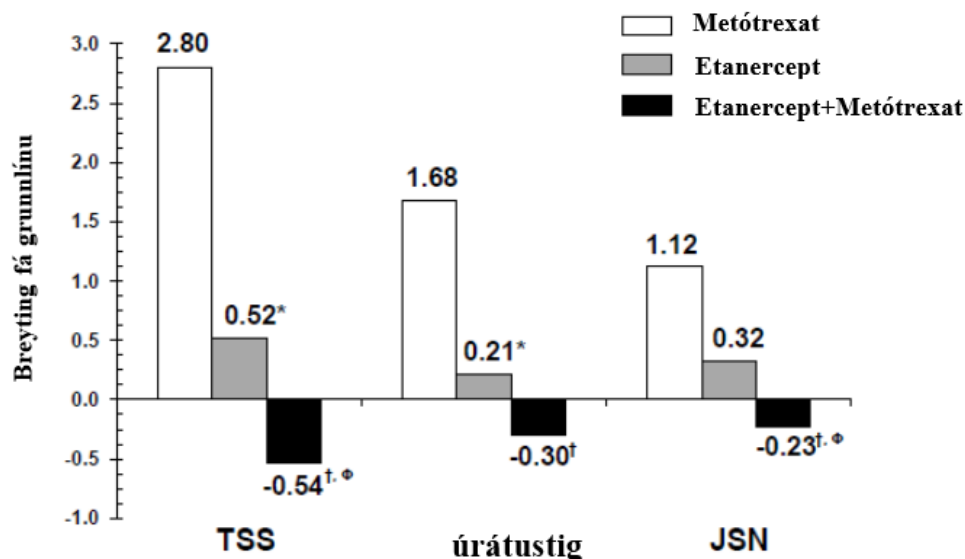
<sup>b</sup>: Gildi fyrir DAS (disease activity score) eru meðaltöl.

<sup>c</sup>: Rénun skilgreind sem DAS <1,6.

Pör borin saman, p-gildi: † = p < 0,05 þegar etanercept + metótrexat er borið saman við metótrexat og φ = p < 0,05 þegar etanercept + metótrexat er borið saman við etanercept.

Liðbreytingar metnar með röntgenmyndum eftir 12 mánuði voru marktækt minni hjá etanercept hópnunum en hjá þeim sem tóku metótrexat, en meðhöndlun samtímis með báðum lyfjum var marktækt betri til að hægja á liðskemmdum en einlyfjameðferð með hvoru lyfi fyrir sig (sjá mynd að neðan).

**Röntgenbreytingar: Samanburður á etanercept, metótrexati og samsettri meðferð með etanercept og metótrexati hjá gigtarsjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár (niðurstöður fyrir 12 mánuði)**



Pör borin saman, p-gildi: \* =  $p < 0,05$  etanercept borið saman við metótrexat, † =  $p < 0,05$  etanercept + metótrexat borið saman við metótrexat og Φ =  $p < 0,05$  etanercept + metótrexat borið saman við etanercept

Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður etanercept í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með etanercept eða metótrexati. Á svipaðan hátt komu yfirburðir etanercept einlyfjameðferðar samanborið við metótrexat einlyfjameðferð einnig fram eftir 24 mánuði.

Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting  $\leq 0,5$ ) eftir 24 mánuði, hærra hjá þeim sem fengu etanercept samtímis metótrexati en hjá þeim sem fengu etanercept eitt sér eða metótrexat eitt sér (62%, 50% og 36%, í sömu röð;  $p < 0,05$ ). Munurinn á etanercept einlyfjameðferð og metótrexat einlyfjameðferð var einnig marktækur ( $p < 0,05$ ). Meðal þeirra sjúklinga í rannsókninni sem luku að fullu 24 mánaða meðferð var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði 78%, 70% og 61%, í sömu röð.

Öryggi og virkni 50 mg etanercept (tvær 25 mg inndælingar undir húð) gefið einu sinni í viku voru metin í tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 420 sjúklingum með virka iktsýki. Í þessari rannsókn fengu 53 sjúklingar lyfleysu, 214 sjúklingar fengu 50 mg etanercept einu sinni í viku og 153 sjúklingar fengu 25 mg etanercept tvisvar í viku. Öryggi og virkni etanercept sem gefið var á þessa tvo mismunandi vegu var sambærilegt hvað varðar áhrif á einkenni iktsýki eftir 8 vikur: gögn eftir 16 vikur sýndu hins vegar ekki fram á að aðferðirnar væru sambærilegar.

*Fullorðnir sjúklingar með sóragigt*

Virkni etanercept var metin í tilviljunarkenndri tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 205 sjúklingum með sóragigt. Sjúklingar voru á aldrinum 18 – 70 ára og með virka sóragigt ( $\geq 3$  bólgur liðir og  $\geq 3$  aumur liðir) og með a.m.k. eina af eftirfarandi sjúkdómsmyndun: (1) gigt í miðjukjúku (DIP) til staðar; (2) fjölliðagigt (gigtarhnútar ekki til staðar en psoriasis til staðar); (3) eyðingarliðbólga (arthritis mutilans); (4) ósamhverf sóragigt, (5) hryggigt (spondylitis like ankylosis). Sjúklingar höfðu einnig skellupsoriasis með mild yfirborðssár  $\geq 2$  cm í þvermál.

Sjúklingar sem áður höfðu hlotið NSAIDs meðferð (86%), DMARDs (80%), og barkstera (24%). Sjúklingar á metótrexat meðferð (stöðugt í  $\geq 2$  mánuði) gátu haldið áfram á viðhaldsskammti, þ.e.a.s. metótrexat  $\leq 25$  mg/viku. Tvisvar í viku í 6 mánuði, var 25 mg skammtur af etanercept eða lyfleysu gefinn undir húð (byggt á rannsóknum til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki). Við lok

tvíblindu rannsóknarinnar, gátu sjúklingar tekið þátt í langtíma opinni framhaldsrannsókn þannig að heildarlengd rannsóknar var allt að 2 ár.

Klínísk viðbrögð voru kynnt sem hlutfall sjúklinga sem fengu 20, 50 og 70 skv. ACR og sem hlutfall þeirra sem sýndu bata skv. Psoriatic Arthritis Response Criteria. Samantekt á niðurstöðum má sjá í töflu hér á eftir.

### Svörun hjá sóragigtar sjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu

Svörun hjá sóragigt		% sjúklinga	
		Lyfleysa n = 104	Etanercept <sup>a</sup> n = 101
ACR 20	Mánuður 3	15	59 <sup>b</sup>
	Mánuður 6	13	50 <sup>b</sup>
ACR 50	Mánuður 3	4	38 <sup>b</sup>
	Mánuður 6	4	37 <sup>b</sup>
ACR 70	Mánuður 3	0	11 <sup>b</sup>
	Mánuður 6	1	9 <sup>c</sup>
PsARC	Mánuður 3	31	72 <sup>b</sup>
	Mánuður 6	23	70 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: 25 mg etanercept undir húð tvisvar í viku

<sup>b</sup>: p < 0,001, etanercept vs. lyfleysu

<sup>c</sup>: p < 0,01, etanercept vs. lyfleysu

Meðal sjúklinga með sóragigt sem fengu etanercept var klínísk svörun augljós í fyrsta viðtalstímanum (4 vikur) og viðhélst alla meðhöndlunina þ.e.a.s. í 6 mánuði. Etanercept var marktækt betra en lyfleysa í öllum mælingum á virkni sjúkdómsins (p<0,001) og svörunin var svipuð hvort sem það var með eða án samtímis meðhöndlun á metótrexati. Lífsgæði psoriasis sjúklinga var metin á hverjum tímapunkti út frá fötlunarstuðli HAQ. Á hverjum tímapunkti var marktækur bati á fötlunarstigi hjá sjúklingum með sóragigt sem fengu meðferð með etanercept samanborið við lyfleysu (p<0,001).

Breytingar á röntgenmynd voru metnar í rannsókn á sóragigt. Í upphafi voru teknar röntgenmyndir af höndum og úlnliðum og síðan eftir 6, 12 og 24 mánuði. Breytingar á TSS (Total sharp score) eftir 12 mánuði sjást í töflunni hér að neðan. Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting ≤ 0,5) eftir 12 mánuði, hærra hjá þeim sem fengu etanercept en hjá þeim sem fengu lyfleysu, (73% vs. 47%, í sömu röð; p≤0,001). Áhrif etanercept á versnun samkvæmt röntgenmynd, héldust hjá sjúklingum sem héldu áfram í meðferð á öðru ári. Í ljós kom að það hægðist á liðskemmdum í útlimum hjá sjúklingum með sjúkdómseinkenni í mörgum samhverfum liðum.

### Meðal (SF) árlegar breytingar frá upphafi á TSS

Tími	Lyfleysa (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Mánuður 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

SF = staðalfrávik

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

Etanercept meðferð leiddi til bættrar hreyfingu á meðan á tvíblindu rannsókninni stóð og sá ávinningur var til staðar við langtímameðferð upp í 2 ár.

Ónógar sannanir eru fyrir virkni etanercept hjá sjúklingum með liðsjúkdóm sem líkist hryggikt og psoriasis eyðingarliðbólgu (ankylosing spondylitis-like and arthritis mutilans psoriatic arthropathies) vegna þess hve fáir sjúklingar hafa verið rannsakaðir.

Engin rannsókn hefur verið gerð á gjöf 50 mg einu sinni í viku hjá sjúklingum með sóragigt. Staðfesting á virkni með gjöf einu sinni í viku hjá þessum sjúklingahópi er byggð á gögnum sjúklinga með hryggigt.

#### Fullorðnir sjúklingar með hryggigt

Virkni etanercept við hryggigt var metin í þremur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum þar sem borin var saman gjöf 25 mg af etanercept tvisvar í viku, við lyfleysu. Heildarfjöldi sjúklinga sem tóku þátt var 401 sjúklingur og af þeim voru 203 meðhöndlaðir með etanercept. Stærsta rannsóknin (n=277) var gerð á sjúklingum á aldrinum 18-70 ára, sem höfðu virka hryggigt skilgreinda á sjónrænum kvarða (visual analogue scale) (VAS) með gildi  $\geq 30$  fyrir meðaltal af því hversu lengi morgunstirðleiki stóð yfir og hversu mikill hann var og VAS gildi  $\geq 30$  í a.m.k. tveimur af eftirfarandi þremur þáttum: heildarmat sjúklingsins; meðal VAS gildi fyrir bakverk að nóttu og heildarbakverk; meðaltal 10 spurninga á kvarða sem metur hryggigt (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Sjúklingar sem voru í meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum, bólgueyðandi verkjalyfjum eða barksterum gátu haldið áfram þeirri meðferð á stöðugum skammti. Sjúklingar með hryggigt í allri hryggjarsúlunni voru ekki með í rannsókninni. 25 mg skammti af etanercepti (byggt á rannsókn til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki) eða lyfleysu, var sprautað undir húð tvisvar í viku í 6 mánuði hjá 138 sjúklingum.

Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 20) var  $\geq 20\%$  framför í að minnsta kosti 3 af hinum 4 flokkum sem notaðir voru við matið (heildarmat sjúklings, bakverkur, BASFI og bólgur) og að sá flokkur sem eftir væri hefði ekki versnað. Svörunirnar ASAS 50 og 70 voru metnar á sama hátt nema að miðað var við 50% og 70% framför.

Samanborið við lyfleysu leiddi meðhöndlun með etanercept til marktæks bata skv. ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 strax eftir 2 vikna meðferð.

#### Svörun hjá hryggiktarsjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu

Svörun hjá hryggiktarsjúklingum	% sjúklinga	
	Lyfleysa n = 139	Etanercept N = 138
<b>ASAS 20</b>		
2 vikur	22	46 <sup>a</sup>
3 mánuðir	27	60 <sup>a</sup>
6 mánuðir	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50</b>		
2 vikur	7	24 <sup>a</sup>
3 mánuðir	13	45 <sup>a</sup>
6 mánuðir	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70</b>		
2 vikur	2	12 <sup>b</sup>
3 mánuðir	7	29 <sup>b</sup>
6 mánuðir	5	28 <sup>b</sup>

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

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

Meðal sjúklinga með hryggigt sem fengu etanercept, var klínísk svörun greinileg við fyrstu heimsókn (2 vikur) og hélst í þá 6 mánuði sem rannsóknin stóð yfir. Svörun var svipuð í sjúklingum hvort sem þeir fengu samhliða meðferð í upphafi eða ekki.

Svipaðar niðurstöður fengust úr hinum hryggiktar rannsóknunum tveimur sem voru minni.

Í fjórðu rannsókninni var öryggi og virkni 50 mg etanercept (tveir 25 mg skammtar undir húð) gefið einu sinni í viku samanborið við 25 mg etanercept gefið tvisvar í viku, metið í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 356 sjúklingum með virka hryggigt. Öryggi og virkni við gjöf 50 mg einu sinni í viku og 25 mg tvisvar í viku voru svipuð.

## Fullorðnir sjúklingar með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu

### Rannsókn 1

Virgni etanercept hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu (non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-AxSpa)) var metin í 12 vikna slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í rannsókninni var lagt mat á 215 fullorðna sjúklinga, aðlagð meðferðarþýði (modified intent-to-treat population) með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára að aldri), sem skilgreindir voru sem þeir sjúklingar sem uppfylltu skilyrði ASAS flokkunar á áslægum hryggbólgujúkdómi en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði sjúkdómsins. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs). Á tvíblindu tímabilinu fengu sjúklingar 50 mg etanercept einu sinni í viku eða lyfleysu í 12 vikur. Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 40) var 40% framför í a.m.k. þremur af hinum fjórum flokkum ASAS og að ekki hafði orðið afturför í hinum flokkunum. Í kjölfar tvíblindu tímabilsins tók við opið tímabil, þar sem allir sjúklingar fengu etanercept 50 mg einu sinni í viku í allt að 92 vikur til viðbótar. Segulómun var gerð á spjaldlið og hrygg til að meta bólgu við upphaf meðferðar og eftir 12 og 104 vikur.

Í samanburði við lyfleysu varð tölfræðilega marktæk framför skv. ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6 við meðferð með etanercept. Marktæk framför kom einnig fram skv. ASAS sjúkdómshléi að hluta til (ASAS partial remission) og BASDAI 50. Niðurstöður í viku 12 koma fram í töflunni hér fyrir neðan.

### Virknisvörun á nr-AxSpa í samanburðarrannsókn með lyfleysu: Hlutfall sjúklinga sem náðu endapunktum

Tvíblind klínísk svörun í viku 12	Lyfleysa N=106 til 109*	Etanercept N=103 to 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 sjúkdómshlé að hluta til	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Hjá sumum sjúklingum fengust ekki fullkomin gögn fyrir hvern endapunkt

\*\*ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

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

<sup>a</sup>: p<0,001, <sup>b</sup>:<0,01 og <sup>c</sup>:<0,05 fyrir etanercept annars vegar og lyfleysu hins vegar

Í viku 12 var tölfræðilega marktæk framför í SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) skori fyrir spjaldlið samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu etanercept. Leiðrétt meðaltalsbreyting frá upphafsgildi var 3,8 fyrir sjúklinga sem fengu etanercept (n=95) samanborið við 0,8 hjá þeim sem fengu lyfleysu (n=105) (p<0,001). Í viku 104 var meðaltalsbreyting frá upphafsgildi í SPARCC skori 4,64 fyrir spjaldlið (n=153) og 1,40 fyrir hrygg (n=154) samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu etanercept.

Hjá sjúklingum sem fengu etanercept var framför frá upphafsgildi fram í viku 12 marktækt meiri en hjá þeim sem fengu lyfleysu, samkvæmt flestum greiningum á heilsutengdum lífsgæðum og líkamlegri færni, þ.m.t. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score og SF-36 Physical Component Score.

Klínísk svörun hjá sjúklingum með nr-AxSpa sem fengu etanercept var greinileg við fyrstu skoðun (2 vikur) og var viðvarandi í meðferð sem stóð í 2 ár. Framfarir á heilsutengdum lífsgæðum og líkamsfærni héldust einnig við meðferð sem stóð í 2 ár. Engar nýjar öryggisupplýsingar komu fram á þessu 2 ára tímabili. Í viku 104 sýndi röntgenmynd á hrygg að sjúkdómurinn var kominn á annað stig báðum megin hjá 8 einstaklingum samkvæmt aðlöguðu New York Radiological Grade, sem bendir til áslægs hryggbólgujúkdóms.



## Rannsókn 2

Í þessari fjölsetra, opinni 4. stigs, 3-tímabila rannsókn voru metin tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt og meðferð með etanercept hafin á ný hjá sjúklingum með virkan nr-AxSpa sem náðu viðunandi svörum (óvirkur sjúkdómur eins og skilgreint er með ASDAS-skori (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)) fyrir C reactive prótein (CRP) lægra en 1,3) eftir 24 vikna meðferð.

209 fullorðnir sjúklingar með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára), skilgreindir sem þeir sjúklingar sem uppfylltu Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) flokkunarviðmið fyrir áslægan hryggbólusjúkdóm (en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði fyrir hryggikt), sem fengu jákvæðar niðurstöður í segulómsskoðun (virk bólga samkvæmt segulómsskoðun sem bendir sterklega til spjaldliðsbólgu í tengslum við hryggikt) og/eða jákvætt hsCRP (skilgreint sem mjög næmt C-reactive prótein [hsCRP] > 3 mg/l) og virk einkenni skilgreind með C-reactive prótein skori skv. ASDAS hærra eða jafnt og 2,1 í skimunarheimsókn, fengu etanercept 50 mg vikulega í opinni rannsókn ásamt stöðugri meðhöndlun með bólgueyðandi gigtarlyfjum í ákjósanlegustu þolanlegu bólgueyðandi skömmtum í 24 vikur á 1. tímabilinu. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörum eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum. Í viku 24, voru 119 (57%) sjúklingar með óvirkan sjúkdóm og hófu þeir 2. tímabilið með 40-vikna fasa þar sem þeim var ekki gefið etanercept en þeir fengu áfram meðhöndlun með bólgueyðandi gigtarlyfjum. Aðalmælikvarði á virkni var endurkoma sjúkdómsins (skilgreint sem sökk skv. ASDAS hærra eða jafnt og 2,1) innan 40 vikna eftir að meðferð með etanercept var hætt. Sjúklingar með endurkomu sjúkdóms fengu aftur meðferð með etanercept 50 mg vikulega í 12 vikur (3. tímabil).

Á 2. tímabilinu hækkaði hlutfall sjúklinga sem fengu  $\geq 1$  endurkomu úr 22% (25/112) í viku 4 í 67% (77/115) í viku 40. Í heild fengu 75% (86/115) sjúklinga endurkomu á einhverjum tíma innan 40 vikna eftir að meðferð með etanercept var hætt.

Lykilaukamarkmið rannsóknar 2 var að meta tíma fram að endurkomu eftir að meðferð með Enbrel var hætt og auk þess að bera tíma fram að endurkomu saman við það sem kom fram hjá sjúklingum í rannsókn 1 sem uppfylltu þáttökuskilyrði fyrir fasann þar sem lyfjagjöf var hætt í rannsókn 2 en héldu áfram etanercept meðferð.

Miðgildistími fram að endurkomu eftir að meðferð með etanercept var hætt var 16 vikur (95% CI: 13-24 vikur). Færri en 25% sjúklinga í rannsókn 1 þar sem meðferð var ekki hætt fengu endurkomu á því sem jafngildir 40-vikum eins og á 2. tímabilinu í rannsókn 2. Tími fram að endurkomu var tölfraðilega marktækt styttri hjá einstaklingum sem hættu meðferð með etanercept (rannsókn 2) samanborið við einstaklinga sem fengu samfellda meðferð með etanercept (rannsókn 1),  $p < 0,0001$ .

Af þeim 87 sjúklingum sem tóku þátt í 3. tímabilinu og fengu aftur meðferð með etanercept 50 mg vikulega í 12 vikur, náðu 62% (54/87) aftur óvirkum sjúkdómi og 50% þeirra náðu því aftur innan 5 vikna (95% CI: 4-8 vikur).

## Fullorðnir sjúklingar með skellupsoriasis

Etanercept er ráðlagt fyrir sjúklinga sem eru skilgreindir í kafla 4.1. Sjúklingar í markhópnum sem „hafa ekki svarað“ eru skilgreindir þannig að þeir hafi sýnt ófullnægjandi svörum (PASI <50 eða PGA minna en gott) eða að sjúkdómurinn hafi versnað meðan á meðferð stóð þar sem gefnir voru fullnægjandi skammtar í nægjanlega langan tíma til að meta svörum með í það minnsta 3 aðal óstaðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans sem í boði eru.

Virgni etanercept miðað við aðrar meðferðir er taka til alls líkamans hjá sjúklingum með meðalsvæsinum til svæsinum psoriasis (sem svarar öðrum óstaðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans) hefur ekki verið metin með rannsóknunum sem bera etanercept beint saman við aðrar óstaðbundnar meðferðir er taka til alls líkamans. Í staðinn hefur öryggi og virkni etanercept verið metið í fjórum slembivals, tvíblindum, samanburðarrannsóknunum við lyfleysu. Í öllum fjórum rannsóknunum var fyrsti endapunktur hlutfall sjúklinga með  $\geq 75\%$  bata mælt með PASI kvarða (Psoriasis Area and Severity Index Score (PASI 75 svörum)) miðað við grunnildi eftir 12 vikna meðferð.

Rannsókn 1 var annars stigs rannsókn á sjúklingum með virkan en klínískt stöðugan skellupsoriasis sem náði til  $\geq 10\%$  af líkamsyfirborði. Sjúklingarnir voru  $\geq 18$  ára. 112 sjúklingum var slembiraðað í hópa sem fengu etanercept 25 mg (n=57) eða lyfleysu (n=55) tvisvar í viku í 24 vikur.

Rannsókn 2 mat 652 sjúklinga með langvarandi skellupsoriasis og notað var sama viðmið til þess að velja sjúklinga og í rannsókn 1 að viðbættu því að gildi á PASI kvarða (psoriasis svæði og alvarleika gildi) varð að vera að lágmarki 10 þegar matið fór fram.

Etanercept var gefið í skömmtunum 25 mg einu sinni í viku, 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg tvisvar í viku samfelldt í 6 mánuði. Fyrstu 12 vikurnar á tvíblinda meðhöndlunar tímabilinu fengu sjúklingar lyfleysu eða einn af áður nefndum þremur etanercept skömmtum. Eftir 12 vikna meðhöndlun byrjuðu sjúklingar í lyfleysuhópnum að fá etanercept (25 mg tvisvar í viku) blint. Sjúklingar í hópnum þar sem var virk meðhöndlun héldu áfram í 24 vikur á þeim skammti sem þeir byrjuðu á í upphafi.

Rannsókn 3 náði yfir 583 sjúklinga og sjúklingar voru valdir inn á sama hátt og í rannsókn 2. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 25 mg eða 50 mg etanercept skammt eða lyfleysu tvisvar í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 25 mg etanercept tvisvar í viku óblindað í 24 vikur í viðbót.

Rannsókn 4 náði yfir 142 sjúklinga sem valdir voru inn á svipaðan hátt og í rannsókn 2 og 3. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 50 mg etanercept skammt eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 50 mg etanercept einu sinni í viku óblindað í 12 vikur í viðbót.

Eftir 12 vikur sýndu niðurstöður úr rannsókn 1 að marktækt fleiri sjúklingar voru með PASI 75 svörun í hópnum sem meðhöndlaður var með etanercept (30%) en í lyfleysu hópnum (2%) ( $p < 0,0001$ ). Eftir 24 vikur höfðu 56% sjúklinganna í etanercept hópnum náð PASI 75 borið saman við 5% í lyfleysu hópnum. Mikilvægustu niðurstöður úr rannsóknum 2, 3 og 4 eru sýndar í töflu hér að neðan

#### Svörun hjá sjúklingum með psoriasis í rannsóknum 2, 3 og 4

Svörun (%)	Rannsókn 2					Rannsókn 3			Rannsókn 4		
	Lyfleysa	Etanercept				Lyfleysa	Etanercept		Lyfleysa	Etanercept	
		25 mg 2x í viku	50 mg 2x í viku	25 mg 2x í viku	50 mg 2x í viku		50 mg 1x í viku	50 mg 1x í viku			
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
vika 12	vika 12	vika 24 <sup>a</sup>	vika 12	vika 24 <sup>a</sup>	vika 12	vika 12	vika 12	vika 12	vika 12	vika 24 <sup>a</sup>	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA <sup>b</sup> hreint eða svo til hreint	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

\* $p \leq 0,0001$  borið saman við lyfleysu

<sup>a</sup>Enginn tölfraðilegur samanburður við lyfleysu var gerður í viku 24 í rannsóknum 2 og 4 vegna þess að upphafs lyfleysuhópur fékk etanercept 25 mg tvisvar sinnum í viku eða 50 mg einu sinni frá viku 13 til 24.

<sup>b</sup>Heildarmat húðlæknis (Dermatologist Static Global Assessment): Hreint eða svo til hreint er skilgreint sem 0 eða 1 á kvarðanum 0 til 5.

Meðal sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu etanercept kom fram marktæk svörun miðað við lyfleysu strax í fyrstu skoðun (2 vikur) og hélst hún í þær 24 vikur sem meðhöndlunin stóð yfir.

Í rannsókn 2 var einnig tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt, þar sem sjúklingar sem höfðu fengið bata í PASI um að minnsta kosti 50% í viku 24, voru látnir hætta meðferð. Fylgst var með sjúklingum eftir að meðferð var hætt, með tilliti til mikillar versnunar (PASI  $\geq 150\%$  frá grunnlínu) og tíma fram að bakslagi (skilgreint sem minnkun um a.m.k. helming batans sem náðist frá grunnlínu til viku 24). Á tímabilinu sem lyfjagjöf var hætt, komu einkenni psoriasis smám saman til baka og var miðgildis tími bakslags sjúkdóms 3 mánuðir. Hvorki varð vart við afturkast sjúkdómsins né alvarlegar psoriasis-

tengdar aukaverkanir. Vísendingar voru um að endurmeðhöndlun með etanercept hjá sjúklingum sem upphaflega svöruðu meðferð gæfi ávinning.

Af sjúklingunum í rannsókn 3 sem í upphafi var slembiraðað til að fá 50 mg tvisvar í viku og höfðu síðan fengið lækkaðan etanercept skammt niður í 25 mg tvisvar í viku eftir 12 vikur héldu flestir (77%) PASI 75 svörun sinni í 36 vikur. Hjá sjúklingum sem fengu 25 mg tvisvar í viku yfir allt rannsóknartímabilið, hélt PASI 75 svörun áfram að aukast milli viku 12 og viku 36.

Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk etanercept í rannsókn 4 var með PASI 75 í viku 12 (38%) borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu (2%) ( $p < 0,0001$ ). Sjúklingum sem fengu 50 mg einu sinni í viku alla rannsóknina, hélt áfram að batna og 71% náðu PASI 75 í viku 24.

Í langtíma (allt að 34 mánaða) opinni rannsókn þar sem etanercept var gefið án hlés, hélst klínísk svörun og öryggi var sambærilegt og í styttri rannsóknum.

Greining á gögnum úr klínískum rannsóknum sýndi engin lágmarkseinkenni sjúkdóms sem hjálpað gæti læknum í að velja hentugasta skammt (tímabundinn eða langtíma). Því skal byggja val um tímabundna eða langtíma meðferð á mati læknis og þörfum einstakra sjúklinga.

#### *Mótefni gegn etanercept*

Mótefni gegn etanercept hafa fundist í sermi einstaklinga sem meðhöndlaðir voru með etanercept. Þessi mótefni voru yfirleitt skammvinn og ekki hlutleysandi. Ekkert sambengi virðist vera á milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

#### Börn

##### *Börn með sjálfvakta barnaliðagigt*

Lagt var mat á öryggi og verkun etanercept í tveggja hluta rannsókn hjá 69 börnum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð og margs konar gerðir barnaliðagigtar (fjölliðagigt, fáliðagigt, almenn upphafseinkenni). Sjúklingar á aldrinum 4 til 17 ára með meðal til svæsna sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð með óþol fyrir metótrexati tóku þátt í rannsókninni. Sjúklingar héldu áfram að taka staðlaðan skammt af bólgueyðandi lyfi (ekki stera) og/eða prednisoni ( $< 0,2$  mg/kg/dag eða hámark 10 mg). Í fyrsta hluta rannsóknarinnar fengu allir sjúklingarnir 0,4 mg/kg (hámark 25 mg skammt) af etanercept gefið undir húð tvisvar sinnum í viku. Í öðrum hluta rannsóknarinnar, var sjúklingum sem svöruðu klínískt á degi 90, slembiraðað í annaðhvort áframhaldandi meðferð með etanercept eða lyfleysu í 4 mánuði og síðan var lagt mat á endurkomu sjúkdómsins. Lagt var mat á svörun með því að nota ACR Pedi 30, sem er skilgreint sem  $\geq 30\%$  bati í að minnsta kosti 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og  $\geq 30\%$  afturför í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildunum, þar með talið fjöldi bólginna liða, hreyfihömlun og alhliðamat læknis og sjúklings/foreldris, mat á starfshæfni, og sökk. Endurkoma sjúkdóms var skilgreind sem  $\geq 30\%$  afturför í 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og  $\geq 30\%$  bati í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og í að minnsta kosti tveimur bólgnum liðum.

Í hluta 1 af rannsókninni, svöruðu 51 af 69 (74%) sjúklingum meðferð og héldu áfram í hluta 2 rannsóknarinnar. Í hluta 2, fengu 6 af 25 (24%) sjúklingum sem héldu áfram á etanercept aftur einkenni samanborið við 20 af 26 (77%) í lyfleysuhópnum ( $p=0,007$ ). Miðgildi endurkomutíma sjúkdómsins var  $\geq 116$  dagar frá byrjun hluta 2 rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu etanercept en 28 dagar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sumir sjúklingar sem svöruðu meðferð á degi 90 og fóru inn í hluta 2 rannsóknarinnar og héldu áfram á etanercept héldu áfram að batna frá þriðja mánuði fram yfir 7. mánuð meðan sjúklingar sem fengu lyfleysu urðu ekki betri.

Í opinni framhaldsrannsókn á öryggi lyfsins héldu 58 börn sem tekið höfðu þátt í fyrri rannsókninni (frá 4 ára aldri þegar þau hófu þátttöku) áfram að fá etanercept í allt að 10 ár. Tíðni alvarlegra aukaverkana og alvarlegra sýkinga jókst ekki við langtímanotkun.

Langtímaöryggi einlyfjameðferðar með etanercept ( $n=103$ ), meðferðar með etanercept ásamt metótrexati ( $n=294$ ) og einlyfjameðferðar með metótrexati ( $n=197$ ) var metið í allt að 3 ár í skrá yfir

594 börn á aldrinum 2 til 18 ára með sjálfvakta barnaliðagigt og voru 39 þeirra 2 til 3 ára. Í heild voru sýkingar algengari hjá sjúklingum sem fengu etanercept en hjá þeim sem aðeins fengu metótrexat (3,8% borið saman við 2%) og sýkingar sem tengdust notkun etanercepts voru alvarlegri.

Í annarri opinni rannsókn (n=127), þar sem allir fengu sömu meðferð, fengu 60 sjúklingar með margliðagigt (extended oligoarthritis, EO) (15 sjúklingar á aldrinum 2 til 4 ára, 23 sjúklingar á aldrinum 5 til 11 ára og 22 sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára), 38 sjúklingar með festumeinstengda liðagigt (enthesitis-related arthritis) (á aldrinum 12 til 17 ára) og 29 sjúklingar með sóragigt (á aldrinum 12 til 17 ára) etanercept í skömmtum sem námu 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) vikulega í 12 vikur. Meirihluti sjúklinga með hverja undirgerð sjálfvakinnar barnaliðagigtar náði ACR Pedi 30 viðmiðum og sýndi klínískar framfarir í viðbótarmælibreytum svo sem fjölda aumra liða og heildarmati læknis. Öryggisnið var sambærilegt og í öðrum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Af þeim 127 sjúklingum sem tóku þátt í aðalrannsókninni tóku 109 þátt í opnu framhaldsrannsókninni og var fylgt eftir í 8 ár. Í lok framhaldsrannsóknarinnar höfðu 84/109 (77%) sjúklingar lokið rannsókninni; 27 (25%) á meðan þeir voru að taka etanercept, 7 (6%) höfðu hætt meðferð vegna lítils/óvirks sjúkdóms; 5 (5%) höfðu byrjað aftur að nota etanercept eftir að hafa áður hætt meðferðinni og 45 (41%) höfðu hætt notkun etanercept (en voru áfram undir eftirliti); 25/109 (23%) sjúklinga hættu þátttöku í rannsókninni fyrir fullt og allt. Framförum á klínísku ástandi sem náðust í aðalrannsókninni var almennt viðhaldið með tilliti til allra endapunkta verkunar allt eftirlitstímabilið. Sjúklingar sem voru að taka etanercept gátu annaðhvort farið í valkvætt tímabil þar sem meðferðinni var hætt eða meðferðin var hafin á ný einu sinni meðan á framhaldsrannsókninni stóð, byggt á mat rannsakanda á klínískri svörum. 30 sjúklingar voru skráðir í tímabilið þar sem meðferð var hætt. Tilkynnt var að 17 sjúklingar voru með endurkomu (skilgreint sem  $\geq 30\%$  versnun a.m.k. 3 af 6 ACR Pedi þáttum með  $\geq 30\%$  framför hjá ekki fleiri en 1 af þeim 6 þáttum sem eftir eru og í að minnsta kosti 2 bólgnum liðum); miðgildistími fram að endurkomu eftir að notkun etanercept var hætt var 190 dagar. Hjá 13 sjúklingum var meðferð hafin á ný og miðgildistími fram að því að meðferð var hafin á ný frá því að meðferð var hætt var metinn 274 dagar. Vegna lítils gagnafjölda þarf að gæta varúðar við túlkun þessara niðurstaðna.

Öryggisnið var sambærilegt og í aðalrannsókninni.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem leggja mat á áhrif á áframhaldandi meðferð með etanercept hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð eftir 3 mánuði frá því meðferðin með etanercept hófst. Ekki hafa heldur verið gerðar rannsóknir til að leggja mat á áhrif þess að minnka ráðlagða skammta af etanercept eftir langtímanotkun lyfsins hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

#### *Börn með skellupsoriasis*

Virgni etanercept var metin með slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem 211 börn á aldrinum 4 -17 ára með meðalsvæsinn til svæsinn skellupsoriasis (skilgreint með sPGA stigafjölda  $\geq 3$  sem felur í sér  $\geq 10\%$  af BSA (yfirborðsflatarmáli líkamans) og PASI  $\geq 12$ ). Hæfir sjúklingar voru þeir sem höfðu sögu um ljósameðferð, meðferð sem tók til alls líkamans eða fengu ekki viðunandi svörum með staðbundinni meðferð.

Sjúklingar fengu etanercept 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur. Fleiri sjúklingar sem slembiraðað var í etanercept hópinn höfðu fengið jákvæða svörum í viku 12 (t.d. PASI 75) miðað við þá sem slembiraðað var í lyfleysuhópinn.

## Skellupsoriasis hjá börnum - niðurstöður eftir 12 vikur

	<b>Etanercept 0,8 mg/kg einu sinni í viku (N = 106)</b>	<b>Lyfleysa (N = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA „ekki til staðar“ eða “minniháttar”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Skammtstöfun: sPGA – static Physician Global Assessment

<sup>a</sup> p < 0,0001 miðað við lyfleysu.

Eftir 12 vikna tvíblindað meðferðartímabil fengu allir sjúklingar etanercept 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku í 24 vikur til viðbótar. Svörun sem sást á opna tímabilinu var svipuð þeirri sem sást á tvíblinda tímabilinu.

Á slembiröðuðu tímabili (þar sem sjúklingum var endurslembiraðað til að fá etanercept eða lyfleysu, withdrawal period) voru marktækt fleiri sjúklingar í lyfleysuhópnum með sjúkdómsbakslag (tap á PASI 75 svörun) samanborið við sjúklinga í etanercept hópnum. Með áframhaldandi meðferð var svörun viðhaldið í allt að 48 vikur.

Langtímaöryggi og virkni etanercept 0,8 mg/kg (allt að 50 mg) einu sinni í viku var metið í opinni framhaldsrannsókn á 181 barni með skellupsoriasis í allt að 2 ár umfram 48 vikna rannsóknartímabilið sem lýst er hér að ofan. Langtímareynsla af etanercept var almennt sambærileg við það sem sást í 48 vikna rannsókninni og engin ný öryggisatriði komu í ljós.

## 5.2 Lyfjahvörf

Gildi etanercepts í sermi voru ákvörðuð með ELISA aðferð, sem einnig getur greint ELISA næm umbrotsefni etanercepts.

### Frásög

Etanercept frásogast hægt frá stungustað þegar það er gefið undir húð, hámarksþéttni næst 48 klst. eftir einstakan skammt. Aðgengi lyfsins (absolute bioavailability) er 76%. Gert er ráð fyrir að þéttni í blóði við jafnvægi eftir gjöf lyfsins tvisvar í viku sé um það bil tvisvar sinnum hærra en eftir staka skammta. Hámarksþéttni í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum mældist að meðaltali  $1,65 \pm 0,66$   $\mu\text{g/ml}$ , og flatarmálið undir blóðþéttnikúrfunni mældist  $235 \pm 96,6$   $\mu\text{g} \times \text{klst./ml}$  eftir gjöf eins 25 mg skammts af etanercept undir húð.

Meðalþéttni í sermi við jafnvægi hjá iktsýkisjúklingum í meðferð með 50 mg etanercept einu sinni í viku (n=21) var  $C_{\text{max}}$  2,4 mg/l,  $C_{\text{min}}$  1,2 mg/l og AUC var  $297$   $\text{mg} \times \text{klst./l}$  og hjá iktsýkisjúklingum á meðferð með 25 mg etanercept tvisvar í viku (n=16) var  $C_{\text{max}}$  2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  1,4 mg/l og AUC var  $316$   $\text{mg} \times \text{klst./l}$ . Í opinni, stakskammta víxlunarrannsókn (crossover study) á heilbrigðum sjálfboðaliðum í tveimur meðhöndlunarhópum kom fram að etanercept 50 mg/ml inndæling í eitt skipti jafngilti tveimur samtímis inndælingum með 25 mg/ml.

Í þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með hryggikt var AUC fyrir etanercept við jafnvægi  $466$   $\mu\text{g} \times \text{klst./ml}$  fyrir 50 mg etanercept einu sinni í viku (N=154) og  $474$   $\mu\text{g} \times \text{klst./ml}$  fyrir 25 mg tvisvar í viku (N=148).

### Dreifing

Blóðþéttnikúrfa etanercepts er tvíveldisfallkúrfa. Dreifingarrúmmál eftir einstakan skammt af etanercept er 7.6 l, á meðan dreifingarrúmmálið við jafnvægi eftir endurtekna skammta er 10,4 l.

## Brotthvarf

Etanercept skilst hægt út úr líkamanum. Helmingunartími er langur, u.þ.b. 70 klst. Úthreinsun er u.þ.b. 0,066 l/klst. hjá sjúklingum með iktsýki, aðeins lægri en hjá heilbrigðum, en þar er hún 0,11 l/klst. Auk þess eru lyfjahvörf etanercept svipuð í iktsýkisjúklingum, hryggiktarsjúklingum og sjúklingum með skellupsoriasis.

Ekki er munur á lyfjahvörfum í konum og körlum.

## Línulegt samband

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif skammtastærðar á lyfjahvörfin, en engar vísbendingar eru um metnun á útskilnaði á skammtabilinu.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Skert nýrnastarfsemi*

Þó útskilnaður á geislavirkni eigi sér stað með þvagi hjá sjúklingum og sjálfboðaliðum sem fengu geislamerkt etanercept, kom ekki í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun. Skert nýrnastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

### *Skert lifr starfsemi*

Ekki kom í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða lifrabilun. Skert lifr starfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

### *Aldraðir*

Áhrif aldurs á lyfjahvörf voru rannsökuð í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með því að leggja mat á styrk etanercepts í sermi hjá þátttakendum í klínískum rannsóknunum. Áætluð úthreinsun og dreifingarrúmmál hjá 65 til 87 ára sjúklingum var svipað og áætluð gildi hjá sjúklingum yngri en 65 ára.

## Börn

### *Sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt*

Í klínískri rannsókn á etanercept á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð, fengu 69 sjúklingar (á aldrinum 4 til 17 ára) 0,4 mg etanercept/kg tvisvar í viku í þrjá mánuði. Blóðþéttiferlar voru svipaðir og hjá fullorðnum iktsýkisjúklingum. Úthreinsun hjá yngstu börnunum (4 ára) var minni (meiri úthreinsun ef tekið er tillit til þyngdar) en hjá eldri börnum (12 ára) og fullorðnum. Líkan fyrir skammtastærðir gefur til kynna að eldri börn (á aldrinum 10-17 ára) muni sýna svipuð gildi í sermi og fullorðnir en yngri börnin muni sýna umtalsvert lægri gildi.

### *Börn með skellupsoriasis*

Börn með skellupsoriasis (á aldrinum 4-17 ára) fengu 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg á viku) af etanercept einu sinni í viku í allt að 48 vikur. Meðalþéttni lágstyrks í sermi við jafnvægi var á bilinu 1,6 til 2,1 mcg/ml í vikum 12, 24 og 48. Þessi meðalþéttni hjá börnum með skellupsoriasis var svipuð þeirri þéttni sem kom fram hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (meðhöndlaðir með 0,4 mg/kg etanercept tvisvar í viku, að hámarki 50 mg á viku). Þessi meðalþéttni var svipuð þeirri sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis sem fengu 25 mg etanercept tvisvar í viku.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í rannsóknum til að meta eituráhrif af völdum etanercept var ekki hægt að ákveða þann skammt sem orsakaði eituráhrif og ekki var hægt að sýna fram á eituráhrif í einstökum líffærum. Niðurstöður úr fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna gefa til kynna að etanercept sé ekki skaðlegt fyrir erfðaefni (non-genotoxic). Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum etanercept og staðlað mat á frjósemi og eiturverkunum eftir burð hafa ekki verið framkvæmdar þar sem hjá nagdýrunum mynduðust hlutleysandi mótefni.

etanercept fjölgaði ekki dauðsföllum eða sýndi aukin merki um eitúráhrif í músum og rottum eftir einstakan skammt undir húð upp á 2.000 mg/kg eða einstakan skammt í æð upp á 1.000 mg/kg. Ekki var hægt að ákvarða þann skammt sem olli eitúráhrifum eða sýna fram á að eitúráhrif í einstökum marklíffærum í cynomolgus öpum við gjöf lyfsins í 4 eða 26 vikur samfelld, gefið undir í húð í 15 mg/kg skömmtum, sem gáfu styrk í sermi sem var meira en 27 sinnum hærri en styrkurinn sem fæst í mönnum eftir 25 mg skammt eins og mælt er með.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Natríumsítrat  
Natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat  
Glýsín  
Súkrósa  
Natríumklóríð  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltar sprautur og lyfjapenna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Það má geyma Nepexto við allt að 25°C hita í samfelldan tíma allt að fjórar vikur eftir það má ekki setja lyfið í kæli á ný. Farga á Nepexto ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli.

### 6.5 Gerð fláts og innihald

#### Nepexto 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Sprautan er gerð úr glæru gleri af gerð 1 með nál úr ryðfríu stáli af nálarstærð 27 með harðri nálarhlíf og stimpli úr brómóbútýlgúmmíi, húðuðum með FluroTec, og inniheldur 0,5 ml af lausn.

Nepexto er fáanlegt í pakkningum með 4 áfylltum sprautum, pakkningum með 12 áfylltum sprautum, fjölpakkningu sem inniheldur 8 áfylltar sprautur (2 pakkningar með 4 áfylltum sprautum) og fjölpakkningu sem inniheldur 24 áfylltar sprautur (2 pakkningar með 12 áfylltum sprautum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### Nepexto 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Sprautan er gerð úr glæru gleri af gerð 1 með nál úr ryðfríu stáli af nálarstærð 27 með harðri nálarhlíf og stimpli úr brómóbútýlgúmmíi, húðuðum með FluroTec, og inniheldur 1 ml af lausn.

Nepexto er fáanlegt í pakkningum með 4 áfylltum sprautum og pakkningum með 12 áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## Nepexto 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Áfylltur lyfjapenni inniheldur áfyllta Nepexto sprautu. Sprautan inni í pennanum er gerð úr glæru gleri af gerð 1 með nál úr ryðfríu stáli af nálarstærð 27 með harðri nálarhlíf og simpli úr brómóbútýlgúmí, húðuðum með FluroTec, og inniheldur 1 ml af lausn.

Nepexto er fáanlegt í pakkningum með 4 áfylltum lyfjapenum og pakkningum með 12 áfylltum lyfjapenum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

#### 25 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu og 50 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu

Áður en Nepexto er gefið á að leyfa Nepexto einnota áfylltu sprautunni að ná stofuhita (um það bil 30 mínútur). Lausnina á ekki að hita á neinn annan hátt. Eftir það er mælt með að nota lyfið strax. Ekki á að fjarlægja nálarhulstrið á meðan áfyllta sprautan nær stofuhita. Lausnin skal vera tær eða ópalgljáandi, litlaus eða gul og kann að innihalda litlar hálf gagnsæjar eða hvítar prótein agnir.

Leiðbeiningar um gjöf má sjá í kafla 7 í fylgiseðli „Notkunarleiðbeiningar“.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

#### 50 mg stungulyf, lausn, í áfylltum lyfjapenna

Áður en Nepexto er gefið á að leyfa Nepexto einnota áfyllta lyfjapennanum að ná stofuhita (um það bil 30 mínútur). Ekki á að fjarlægja nálarhulstrið á meðan áfyllti lyfjapenninn nær stofuhita. Í gegnum gluggann á pennanum á að sjást að lausnin sé tær eða ópalgljáandi, litlaus eða gul og kann að innihalda litlar hálf gagnsæjar eða hvítar prótein agnir.

Leiðbeiningar um gjöf má sjá í kafla 7 í fylgiseðli „Notkunarleiðbeiningar“.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. maí 2020

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

McDermott Laboratories Ltd T/A Mylan Dublin Biologics  
Newenham Court  
Northern Cross  
Malahide Road  
Dublin 17  
ÍRLAND

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir notkun etanercepts í hverju aðildarlandi skal markaðsleyfishafi gera samkomulag við lyfjafirvöld um innihald og útlit fræðsluefnis, þ.m.t. kynningarefni, dreifingarleiðir og aðra þætti áætlunarinnar.

Fræðsluefninu er ætlað að draga úr hættu á alvarlegum sýkingum og hjartabilun.

Markaðsleyfishafi skal einnig tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn sem búast má við að ávísi etanercept í hverju aðildarlandi þar sem etanercept er sett á markað hafi aðgang að eða fái afhent eftirtalið fræðsluefni:

Sjúklingakort

- Upplýsingar um að meðferð með etanercepti geti aukið hættu á sýkingum og hjartabilun hjá fullorðnum.
- Upplýsingar um ummerki og einkenni þessara kvilla og hvenær eigi að leita til læknis.
- Upplýsingar um hvernig hægt sé að hafa samband við lækinn sem ávísaði etanercepti.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU 25 MG – PAKKING MEÐ 4 OG 12**

**1. HEITI LYFS**

Nepexto 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.  
etanercept

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur 25 mg etanercept.

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni: natríumsítrat, natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat, glýsín, súkrósa, natríum klóríð og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

4 áfylltar sprautur

12 áfylltar sprautur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1436/001 4 áfylltar sprautur  
EU/1/20/1436/002 12 áfylltar sprautur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nepexto 25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.



**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**INNRA ASKJA FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU 25 MG – (ÁN BLUE BOX) ÍHLUTUR Í FJÖLPAKKNINGU – 12 EÐA 4 ÁFYLLTAR SPRAUTUR**

**1. HEITI LYFS**

Nepexto 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.  
etanercept

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur 25 mg etanercept.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: natríumsítrat, natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat, glýsín, súkrósa, natríum klóríð og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

12 áfylltar sprautur

4 áfylltar sprautur

Hluti af fjölpakkningu, er ekki hægt að selja sérstaklega.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/20/1436/007 24 (2 pakkningar með 12 áfylltum sprautum)  
EU/1/20/1436/008 8 (2 pakkningar með 4 áfylltum sprautum)

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nepexto 25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Ekki viðeigandi

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Ekki viðeigandi

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU 25 MG – (MEÐ BLUE BOX) FJÖLPAKKNING – 24 (2X12 ÁFYLLTAR SPRAUTUR) EÐA 8 (2X4 ÁFYLLTAR SPRAUTUR)**

### 1. HEITI LYFS

Nepexto 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.  
etanercept

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 25 mg etanercept.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumsítrat, natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat, glýsín, súkrósa, natríum klóríð og vatn fyrir stungulyf.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

Fjölþakning: 24 (2 þakningar með 12 áfylltum sprautum)

Fjölþakning: 8 (2 þakningar með 4 áfylltum sprautum)

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1436/007 24 (2 pakkningar með 12 áfylltum sprautum)  
EU/1/20/1436/008 8 (2 pakkningar með 4 áfylltum sprautum)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nepexto 25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI (25 MG ÁFYLLT SPRAUTA)**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Nepexto 25 mg stungulyf  
etanercept  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,5 ml

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU 50 MG**

**1. HEITI LYFS**

Nepexto 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.  
etanercept

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur 50 mg etanercept

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni: natríumsítrat, natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat, glýsín, súkrósa, natríum klóríð og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

4 áfylltar sprautur

12 áfylltar sprautur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP



**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1436/003 4 áfylltar sprautur  
EU/1/20/1436/004 12 áfylltar sprautur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nepexto 50 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI (50 MG ÁFYLLT SPRAUTA)**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Nepexto 50 mg stungulyf  
etanercept  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 ml

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR ÁFYLLTAN LYFJAPENNA 50 MG**

**1. HEITI LYFS**

Nepexto 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna etanerecept

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 50 mg etanerecept.

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni: natríumsítrat, natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat, glýsín, súkrósa, natríum klóríð og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

4 áfylltir lyfjapennar

12 áfylltir lyfjapennar

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Geymið áfylltu lyfjapennana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1436/005 4 áfylltir lyfjapennar  
EU/1/20/1436/006 12 áfylltir lyfjapennar

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nepexto 50 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI (50 MG ÁFYLLTUR LYFJAPENNI)**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Nepexto 50 mg stungulyf  
etanercept  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

50 mg/1 ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Nepexto 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu Nepexto 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu etanercept

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá Sjúklingakort, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og á meðan á Nepexto meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá þér eða barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Nepexto og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nepexto
3. Hvernig nota á Nepexto
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nepexto
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiddbeiningar

### 1. Upplýsingar um Nepexto og við hverju það er notað

Nepexto inniheldur virka efnið etanercept.

Nepexto er lyf sem búið er til úr tveimur próteinum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteins í líkamanum sem veldur bólgu. Lyfið verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

Hægt er að nota Nepexto hjá fullorðnum (18 ára og eldri) við meðferð á:

- meðal svæsinni til svæsinni **iktsýki** (langvinnur sjálfsofnæmissjúkdómur sem hefur aðallega áhrif á liði);
- **sóragigt** (gerð bólgusjúkdóms sem getur haft áhrif á alla liði í líkamanum);
- svæsnum **áslægum hryggbólgujúkdómi** (gerð langvinnu bólgusjúkdóms sem hefur áhrif á hrygg og/eða spjalds- og mjaðmarliði), þ.m.t. **hryggigt** (tegund gigtar sem hefur áhrif á hrygginn);
- meðal svæsnum til svæsnum **psoriasis** (upphækkaðir, rauðir, hreistraðir húðfletir).

Yfirleitt er Nepexto notað í öllum tilfellum þegar aðrar mikið notaðar meðferðir hafa verið án fullnægjandi árangurs eða henta ekki.

Nepexto er venjulega notað í samsettri meðferð með metótrexati við **iktsýki**, þó svo einnig sé hægt að nota það eitt sér ef metótrexat meðferð hentar ekki. Hvort sem það er notað eitt sér eða ásamt metótrexati, getur Nepexto dregið úr liðskemmdum af völdum sjúkdómsins og aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með **sóragigt** í mörgum liðum, getur lyfið aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með **marga samhverfa sársaukafulla eða bóligna liði** (t.d. hendur, úlnliðir og fætur), getur lyfið hægt á skemmdum á liðum vegna sjúkdómsins.

Nepexto er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglingum.

- Eftirtaldar gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:
  - Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri og eru 62,5 kg eða meira
  - Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri og eru 62,5 kg eða meira
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri og eru 62,5 kg eða meira þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki
- Svæsinn psoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri og eru 62,5 kg eða meira sem ekki hafa fengið næga svörun með (eða geta ekki notað) ljósameðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

## 2. Áður en byrjað er að nota Nepexto

### Ekki má nota Nepexto

- ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með, eruð með **ofnæmi fyrir etanercept** eða einhverju **öðru innihaldsefni Nepexto** (talin upp í kafla 6). Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af Nepexto og hafa samband við lækni strax.
- ef þú eða barnið, hafið fengið eða átt á hættu að fá **alvarlega blóðsýkingu** sem kölluð er blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef þú eða barnið, hafið **einhvers konar sýkingu**. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Nepexto er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef þú eða barnið fáið ofnæmisviðbrögð eins og þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleika, sundl eða útbrot, sprautaðu þig ekki með meira af Nepexto og hafðu strax samband við lækinn.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef þú eða barnið fáið sýkingu eða eruð að fara í stóra skurðaðgerð, gæti læk'nirinn viljað fylgjast með meðferðinni með lyfinu.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið, hafið átt það til að fá endurteknar sýkingar eða eruð með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega ferðast út fyrir Evrópu. Ef þú eða barnið þitt sýnið merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldaþroll eða hósta skaltu strax hafa samband við lækinn. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með hvort þú eða barnið fáið sýkingu eftir að þú eða barnið eruð hætt að nota Nepexto.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Nepexto, verður læk'nirinn að athuga hvort þú hefur teikn eða einkenni um berkla, áður en þú byrjar á meðferð með Nepexto. Það getur falið í sér nákvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjósthóli og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófana á að skrá á Sjúklingakortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú eða barnið hafið fengið berkla, eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur sótthiti) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja læknum frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu B eða hafið einhvern tímann fengið hana. Læknirinn á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en þú eða barnið hefjið meðferð með Nepexto. Meðferð með Nepexto getur leitt til endurvakningar á

lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun Nepexto.

- **Lifrabólga C:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu C. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með Nepexto meðferðinni ef til þess kemur að sýkingin versni.
- **Truflanir á blóðmynd:** Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú eða barnið hafið einhver teikn eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölv. Slík einkenni geta bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva Nepexto meðferðina.
- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með MS sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugapötra (bólgu í augntaugum) eða þverrofsmænuþólgu (sérstök tegund bólgu í mænu). Læknirinn mun ákvarða hvort Nepexto sé ákjósanleg meðferð.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sjúkdómssögu um hjartabilun (þegar hjarta þitt dælir ekki jafn miklu blóði og það ætti að gera), þar sem gæta þarf varúðar við notkun á Nepexto við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins) eða annars konar krabbamein áður en þú færð Nepexto. Sjúklingar með svæsna iktýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið í meiri hættu en almennt er á að fá eitilæxli. Börn og fullorðnir sem taka Nepexto geta verið í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða annars konar krabbamein. Sum börn og ungmenni sem hafa fengið Nepexto eða önnur lyf sem verka á sama hátt og Nepexto hafa fengið krabbamein, þar með taldar óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða. Sumir sjúklingar sem fá Nepexto hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá þér eða barninu.
- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð útsett fyrir hlaupabólu meðan á Nepexto meðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvort beita skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota Nepexto við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú eða barnið í umsjá þinni hafið sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegener hnúðabólgu:** Nepexto er ekki ætlað til notkunar á Wegener hnúðabólgu (sjaldgæfum bólgusjúkdómi). Ef þú eða barnið sem er í þinni umsjá eruð með Wegener hnúðabólgu, hafðu samband við læknum.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sykursýki eða takið lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að þú eða barnið þurfið minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan Nepexto er notað.

## Börn og unglingar

- **Bólusetningar:** Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar Nepexto. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænuþólgu á ekki að gefa á meðan á Nepexto meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni áður en þú eða barnið eruð bólusett.

Ekki á að nota Nepexto handa börnum og unglingum sem eru léttari en 62,5 kg.

Nepexto á ekki að nota hjá börnum með fjöllíðagigt eða marglíðagigt yngri en 2 ára, hjá börnum með festumeinstengda líðagigt eða sóragigt yngri en 12 ára eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára.

## Notkun annarra lyfja samhliða Nepexto

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talið súlfasalazín), einnig þau sem læknirinn hefur ekki ávísað.

Þú eða barnið eigið **ekki að nota** Nepexto ásamt lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

## Meðganga og brjóstgjöf

Aðeins skal nota Nepexto meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur. Hafið samband við lækni við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð.

Ef þú hefur fengið Nepexto meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýkingarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir hafði fengið etanercept á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið lyfið eða svipuð lyf (TNF-tálma) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í annarri rannsókn kom engin aukin áhætta á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið etanercept á meðgöngu. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðru heilbrigðisstarfsfólki um notkun Nepexto á meðgöngu, áður en ungbarnið fær einhver bóluefni (sjá frekari upplýsingar í kafla 2, „Bólusetningar“).

Konur eiga ekki að hafa barn á brjósti þar sem Nepexto skilst út í brjóstamjólk.

## Akstur og notkun véla

Ekki er talið að notkun á Nepexto hafi áhrif á hæfni til aksturs eða til stjórnunar á tækjum og vélum.

## Nepexto inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól natríum (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig nota á Nepexto

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Nepexto of mikil eða lítil.

### Skammtastærðir fyrir fullorðna

#### Iktsýki, sóragigt og áslægur hryggbólgujúkdómur, þ.m.t. hryggigt

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku sem inndæling undir húð. Læknirinn gæti þó ákveðið aðra tíðni á skömmun á Nepexto.

#### Skellupsoriasis

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Einnig getur verið að þér séu gefin 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur og síðan 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú átt að nota Nepexto og hvort þörf er á endurmeðhöndlun byggd á svörun þinni. Ef Nepexto hefur ekki haft neina virkni hjá þér eftir 12 vikna meðferð, getur verið að læknirinn hætti meðhöndlun með þessu lyfi.

### Notkun handa börnum og unglíngum

Hentug skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglínginn er háð líkamsþyngd og sjúkdómnum. Læknirinn mun ákveða hæfilegan skammt fyrir barnið og ávísa viðeigandi styrkleika af etanercept.

Ekki á að nota Nepexto handa börnum og unglíngum sem eru léttari en 62,5 kg.

Önnur etanercept lyf eru fánleg í lyfjaformum sem henta fyrir börn.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölíðagigt eða marglíðagigt frá 2 ára aldri eða festumeinstengda líðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri er 0,4 mg af etanercept á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 25 mg) tvisvar í viku, eða 0,8 mg af etanercept á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri er 0,8 mg etanercept á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) og á að gefa einu sinni í viku. Hafi Nepexto engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti lækningin ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

### Aðferð við lyfjagjöf

Nepexto er gefið með því að sprauta því undir húð.

**Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að undirbúa og sprauta Nepexto eru gefnar í kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“.**

Ekki skal blanda lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrifa í dagbók hvaða vikudaga á að nota Nepexto.

### Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar meira af Nepexto en þú ættir (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) **skaltu tala strax við lækni eða lyfjafræðing**. Taktu alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

### Ef gleymist að nota Nepexto

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta honum um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir, en þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að nota lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrr en komið er að næsta skammti, ekki nota tvöfaldan skammt (tveir skammtar sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

### Ef hætt er að nota Nepexto

Einkenni geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### Ofnæmi

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, ekki sprauta þig með meiru af Nepexto. **Segðu lækningum strax frá því eða farðu á næstu bráðamóttöku.**

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Þroti í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Ef þér finnst þú taugaóstyrkur eða kvíðinn, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/eða hitatilfinning

- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphækkaðir blettir þar sem húðin er rauð eða fól og oft kláði)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofannefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða við Nepexto, svo þú skalt leita strax læknishjálpar.

### Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju af eftirfarandi, getur þú eða barnið þurft á bráðri læknishjálpi að halda.

- Merki um **alvarlega sýkingu** eins og háan hita, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt, viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum;
- Merki um **truflun á blóðmynd** eins og blæðingar, marblettir eða fölvi;
- Merki um **taugatruflanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti;
- Merki um **hjärtabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreyta eða mæði við áreynslu, bólgnir ökkjar, tilfinning um fyllingu í hálsi eða kvið, mæði eða hósti að nóttu, blámi á nögglum eða vörum;
- **Merki um krabbamein:** Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. húð og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir gerð þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útvöxtur í húð;
- Merki um **sjálfofnæmisviðbrögð** (þar sem sjálfsmótefni myndast og geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón;
- Merki um rauða úlfa (lupus) eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið- eða vöðvaverkir eða þreyta;
- Merki um **bólgu í æðum** svo sem verkur, hiti, roði eða hiti í húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef þessi einkenni koma fram, segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Meðal þekktra aukaverkana etanercept eru eftirtaldar, þær algengustu eru taldar fyrst:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):  
Sýkingar (þar með talið kvef, skútabólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð); sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga) (koma sjaldnar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar, sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur nýlega verið notaður); og höfuðverkur.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):  
Ofnæmisviðbrögð; hiti; kláði, mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (mótefnamyndun).
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):  
Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði (hækkaðir rauðir eða fölir blettir á húð sem oft valda kláða); augnbólga, psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkun lifrarendis (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarendis algeng), krampar og verkir í kviðarholi, niðurgangur, þyngdartap eða blóð í hægðum (merki um meltingarfærakvilla).
- **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):  
Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar með taldar alvarlegar staðbundnar bólgur í húð og öngljóð); eítillæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun á blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafeð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og

einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum eða í mænu); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (einkenni geta meðal annars verið viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og flögnun húðarinnar; húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); bólga í lifur fyrir tilstilli eigin ónæmiskerfis (sjálfsonæmislifrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni sjaldgæf), ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki); bólga eða bandvefsmyndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexati er tíðni bólgu eða bandvefsmyndunar í lungum sjaldgæf).

- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur.
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Bjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); Kaposi-sarkmei, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmei kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir; ofvirkjun hvítra blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni), endurvakning lifrabólgu B (sýking í lifur); versnun á einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þróttleysi ásamt húðútbrotum).

### Viðbótaraukaverkanir hjá börnum og unglingum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglingum eru svípaðar því sem lýst er hér að ofan.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Nepexto

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og áfylltu sprautunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðunum til varnar gegn ljósi.

Geyma má Nepexto utan kælikáps við hitastig að hámarki allt að 25°C í samfelldan tíma allt að fjórum vikum; eftir það á ekki að geyma lyfið í kæli á ný. Farga á Nepexto ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli. Mælt er með því að skrá dagsetninguna sem Nepexto er tekið úr kæli og dagsetninguna sem á að farga Nepexto (ekki seinna en 4 vikum eftir að lyfið er tekið úr kæli).

Skoðið lausnina í sprautunni. Hún á að vera tær eða ópálgljáandi, litlaus eða gul og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálfagnsæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit. Ekki má nota lausnina ef hún er upplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitið til lyfjafræðings ef þú hefur áhyggjur af útliti lausnarinnar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Nepexto inniheldur

- Virka innihaldsefnið er etanercept. Hvert áfyllt sprauta af Nepexto inniheldur 25 mg eða 50 mg af etanercepti.
- Önnur innihaldsefni eru natriúmsítrat, natriúm fosfat tvíbasískt tvíhýdrat, glýsín, súkrósa, natriúmklóríð and vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Nepexto og pakkningastærðir

Nepexto er afhent sem áfyllt sprauta með tærri eða ópalgljáandi, litlausri eða gulri lausn til inndælingar (stungulyf, lausn).

Nepexto 25 mg er fáanlegt í pakkningastærðum með 4 eða 12 áfylltum sprautum og í fjölpakkningu sem inniheldur 2 pakkningar með 4 áfylltum sprautum eða fjölpakkningu sem inniheldur 2 pakkningar með 12 áfylltum sprautum.

Nepexto 50 mg er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 4 eða 12 áfylltar sprautur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

McDermott Laboratories Ltd T/A Mylan Dublin Biologics  
Newenham Court  
Northern Cross  
Malahide Road  
Dublin 17  
Írland

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Þýskaland

### Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

### Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.



## 7. Notkunarleiðbeiningar

Þessum kafla er skipt upp í eftirfarandi undirkafla:

### Inngangur

1. skref: Undirbúningur fyrir inndælingu
2. skref: Val á stungustað
3. skref: Inndæling á Nepexto lausninni
4. skref: Förgun

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig skal standa að undirbúningi og inndælingu á Nepexto. Vinsamlega lestu þessar leiðbeiningar áður en þú byrjar að nota Nepexto og í hvert sinn sem þú færð nýjan skammt afhentan. Það kunna að vera komnar nýjar upplýsingar.

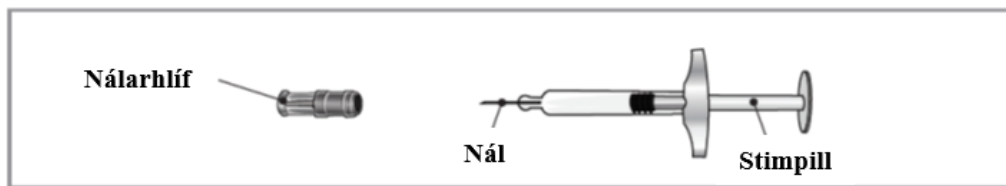
- Reyndu ekki að sprauta þig eða barnið þitt fyrr en lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sýnt þér hvernig á að gefa stungulyf.

Ekki má blanda lausninni við önnur lyf fyrir notkun.

Eftirfarandi fylgir ekki með í pakkningunni:

- Sprittklútur
- Grisja og plástur
- Nálabox

### Samsetning tækis



### Skref 1: Undirbúningur fyrir inndælingu

Veljið hreint, vel upplýst og slétt vinnusvæði og taktu til allt sem þú þarft fyrir fyrir inndælinguna.

1. Takið öskjuna með áfylltu sprautunum út úr ísskápnum og setjið á slétt vinnusvæði. Takið eina áfyllta sprautu og setjið á vinnusvæðið. Ekki hrista áfylltu Nepexto sprautuna. Setjið öskjuna sem inniheldur þær áfylltu sprautur sem eftir eru aftur inn í ísskápinn. Varðandi leiðbeiningar um geymslu Nepexto, sjá kafla 5. Ef þú hefur einhverjar spurningar um geymslu, hafðu samband við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing varðandi frekari leiðbeiningar.
2. Skoðið lausnina:
  - Skoðið lyfið gegnum sprautuna.
  - Lausnin á að vera tær eða ópálgljáandi, litlaus eða gul og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálfagnsæjar próteinagnir.
  - Ekki má nota lausnina ef hún er upplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar.
3. Leyfið lyfinu að ná stofuhita:

Takið eina áfyllta sprautu úr öskjunni sem var geymd í ísskápnum og látið hana ná stofuhita í 15 til 30 mínútur fyrir inndælingu.

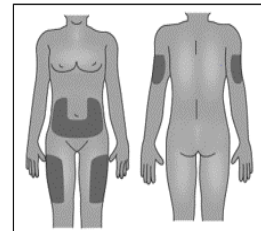
Þetta er mikilvægt til að gera inndælinguna auðveldari og þægilegri.

  - Ekki fjarlægja nálarhlífina fyrr en þú er tilbúin(n) fyrir inndælingu.
  - Ekki nota hitagjafa s.s. örbylgjuofn eða heitt vatn til að hita lausnina fyrir inndælingu.

4. Taktu saman annað sem þarf fyrir inndælinguna. Þar á meðal sprittklút og bómullarhnoðra eða grisju.
5. Þvoið hendurnar með sápu og volgu vatni.

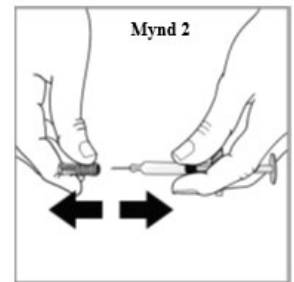
### Skref 2: Val á stungustað

1. Stungustaðirnir þrír sem mælt er með eru: (1) framan á miðju læri; (2) á kvið og (3) á afturhluta upphandleggs (sjá mynd 1). Ef sprautað er í kviðinn skal velja stungustað sem er a.m.k. 5 cm frá nafla. Ef þú ert sjálf(ur) að sprauta þig, skaltu ekki nota afturhluta upphandleggs.
2. Veldu nýjan stungustað fyrir hverja nýja inndælingu. Nýr stungustaður skal vera að minnsta kosti 3 cm frá eldri stungustað. Gefðu ekki lyfið á stað þar sem húðin er viðkvæm, marin, rauð eða hörð. Forðastu svæði með örur eða sliti. (Það getur verið gagnlegt að skrá niður fyrri stungustaði).
3. Ef þú eða ert með sóra (psoriasis), skaltu reyna að sprauta ekki beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti („psoriasisbletti“).



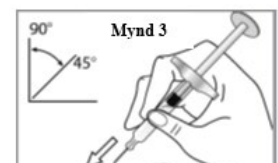
### Skref 3: Inndæling á lausninni

1. Strjúktu stungustaðinn með sprittklút, með hringlaga hreyfingum. Snertu **EKKI** aftur þetta svæði fyrir en búið er að gefa lyfið.
2. Taktu áfylltu sprautuna af slétta vinnusvæðinu. Fjarlægðu nálarhlífina með því að draga hana ákveðið beint af sprautunni (sjá mynd 2). **Gættu þess vandlega að beygja ekki, eða snúa hlífinni á meðan þú fjarlægir hana, til að forðast að skemma nálina.**

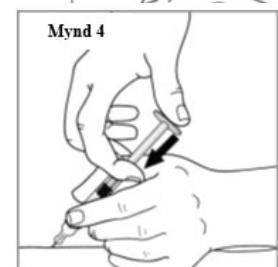


Þegar þú fjarlægir nálarhulstrið, getur verið dropi á enda nálarinnar; það er eðlilegt. Snertu ekki nálina og gættu þess að hún komist ekki í snertingu við neitt. Ekki koma við eða slá í stimpilinn. Ef þú gerir það, getur vökvi lekið út.

3. Þegar sótthreinsað húðsvæðið hefur þornað notaðu aðra höndina til að klípa varlega saman húðsvæðið og haltu fast á sprautunni eins og blýanti.
4. Þrýstu nálinni alla leið inn í húðina með snöggri lítilli hreyfingu undir 45° til 90° horni (sjá mynd 3). Með aukinni reynslu kemurðu til með að finna undir hvaða horni er þægilegast að sprauta þig eða barnið. Varast skal að stinga nálinni of hægt eða af of miklum krafti inn í húðina.



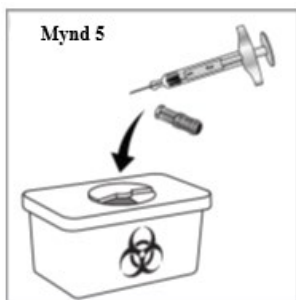
5. Þegar nálinni hefur verið stungið alveg inn í húðina, slepptu takinu á húðinni. Haltu á sprautunni með lausu hendinni, sem næst húðinni til að halda henni stöðugri. Þrýstu síðan varlega á stimpilinn til þess að sprauta inn lausninni hægt og með jöfnum hraða (sjá mynd 4).



6. Þegar sprautan hefur verið tæmd, fjarlægðu nálina úr húðinni og gættu þess vandlega að halda henni í sömu stöðu og við inndælinguna. Smá blæðing getur átt sér stað. Þrýsta má bómullarhnoðra eða grisju yfir stungustaðinn í 10 sekúndur. Ekki nudda stungustaðinn. Ef nauðsynlegt er, má setja plástur á stungustaðinn.

### Skref 4: Förgun

Áfyllta sprautan er einnota. ALDREI má nota aftur sprautu og nál. Settu ALDREI lokið aftur á nálina. Gakktu frá nálum og sprautum samkvæmt leiðbeiningunum frá læknum, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi (sjá mynd 5).



**Ef þú hefur einhverjar spurningar, ræddu við læknum, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðinginn.**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Nepexto 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna etanercept

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá Sjúklingakort, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og á meðan á Nepexto meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá þér eða barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Nepexto og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nepexto
3. Hvernig nota á Nepexto
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nepexto
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

#### 1. Upplýsingar um Nepexto og við hverju það er notað

Nepexto inniheldur virka efnið etanercept.

Nepexto er lyf sem búið er til úr tveimur próteinum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteins í líkamanum sem veldur bólgu. Lyfið verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

Hægt er að nota Nepexto hjá fullorðnum (18 ára og eldri) við meðferð á:

- meðal svæsinni til svæsinni **iktsýki** (langvinnur sjálfsofnæmissjúkdómur sem hefur aðallega áhrif á liði);
- **sóragigt** (gerð bólgusjúkdóms sem getur haft áhrif á alla liði í líkamanum);
- svæsum **áslægum hryggbólgujúkdómi** (gerð langvinnu bólgusjúkdóms sem hefur áhrif á hrygg og/eða spjalds- og mjaðmarliði), þ.m.t. **hryggigt**
- meðal svæsum til svæsum **psoriasis** (upphækkaðir, rauðir, hreistraðir húðfletir).

Yfirleitt er Nepexto notað í öllum tilfellum þegar aðrar mikið notaðar meðferðir hafa verið án fullnægjandi árangurs eða henta ekki.

Nepexto er venjulega notað í samsettri meðferð með metótrexati við **iktsýki**, þó svo einnig sé hægt að nota það eitt sér ef metótrexat meðferð hentar ekki. Hvort sem það er notað eitt sér eða ásamt metótrexati, getur Nepexto dregið úr liðskemmdum af völdum iktsýki og aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með **sóragigt** í mörgum liðum, getur lyfið aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með **marga samhverfa sársaukafulla eða bóligna liði** (t.d. hendur, úlnliðir og fætur), getur lyfið hægt á skemmdum á liðum vegna sjúkdómsins.

Nepexto er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglingum.

- Eftirtaldar gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:
  - Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri og eru 62,5 kg eða meira
  - Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri og eru 62,5 kg eða meira
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri og eru 62,5 kg eða meira þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki
- Svæsinn psoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri og eru 62,5 kg eða meira sem ekki hafa fengið næga svörun með (eða geta ekki notað) ljósameðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

## 2. Áður en byrjað er að nota Nepexto

### Ekki má nota Nepexto

- ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með, eruð með **ofnæmi fyrir etanercept** eða einhverju **öðru innihaldsefni Nepexto** (talin upp í kafla 6). Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af Nepexto og hafa samband við lækni strax.
- ef þú eða barnið, hafið fengið eða átt á hættu að fá **alvarlega blóðsýkingu** sem kölluð er blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef þú eða barnið, hafið **einhvers konar sýkingu**. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Nepexto er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef þú eða barnið fáið ofnæmisviðbrögð eins og þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleika, sundl eða útbrot, sprautaðu þig ekki með meira af Nepexto og hafðu strax samband við læknum.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef þú eða barnið fáið sýkingu eða eruð að fara í stóra skurðaðgerð, gæti læknum viljað fylgjast með meðferðinni með lyfinu.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið, hafið átt það til að fá endurteknar sýkingar eða eruð með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega ferðast út fyrir Evrópu. Ef þú eða barnið þitt sýnið merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldaþroll eða hósta skaltu strax hafa samband við læknum. Læknum getur ákveðið að fylgjast með hvort þú eða barnið fáið sýkingu eftir að þú eða barnið eruð hætt að nota Nepexto.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfinu, verður læknum að athuga hvort þú hefur einkenni um berkla, áður en þú byrjar á meðferð með Nepexto. Það getur falið í sér nákvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjósthóli og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófana á að skrá á Sjúklingakortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú eða barnið hafið fengið berkla, eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur sótthiti) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja læknum frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu B eða hafið einhvern tímann fengið hana. Læknum á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en þú eða barnið hefjið meðferð með lyfinu. Meðferð með Nepexto getur leitt til endurvakningar á

lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun lyfsins.

- **Lifrabólga C:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu C. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með lyfjameðferðinni ef til þess kemur að sýkingin versni.
- **Truflanir á blóðmynd:** Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú eða barnið hafið einhver merki eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölvá. Slík einkenni geta bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva Nepexto meðferðina.
- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með MS sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugapötru (bólgu í augntaugum) eða þverrofsmænuþólgu (sérstök tegund bólgu í mænu). Læknirinn mun ákvarða hvort Nepexto sé ákjósanleg meðferð.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sjúkdómssögu um hjartabilun (þegar hjarta þitt dælir ekki jafn miklu blóði og það ætti að gera), þar sem gæta þarf varúðar við notkun á lyfinu við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins) eða annars konar krabbamein áður en þú notar lyfið. Sjúklingar með svæsna iktsýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið í meiri hættu en almennt er á að fá eitilæxli. Börn og fullorðnir sem taka lyfið geta verið í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða annars konar krabbamein. Sum börn og ungmenni sem hafa fengið etanercept eða önnur lyf sem verka á sama hátt hafa fengið krabbamein, þar með taldar óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða. Sumir sjúklingar sem fá Nepexto hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá þér eða barninu.
- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð útsett fyrir hlaupabólu meðan á lyfjameðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvort beita skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota lyfið við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú eða barnið í umsjá þinni hafið sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegener hnúðabólgu:** Lyfið er ekki ætlað til notkunar á Wegener hnúðabólgu, sjaldgæfum bólgusjúkdómi. Ef þú eða barnið sem er í þinni umsjá eruð með Wegener hnúðabólgu, hafðu samband við læknum.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sykursýki eða takið lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að þú eða barnið þurfið minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan lyfið er notað.

## Börn og unglingar

- **Bólusetningar:** Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar Nepexto. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænuþólgu á ekki að gefa á meðan á Nepexto meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni áður en þú eða barnið eruð bólusett.

Ekki á að nota Nepexto handa börnum og unglingum sem eru léttari en 62,5 kg.

Nepexto á ekki að nota hjá börnum með fjöllidagigt eða marglidagigt yngri en 2 ára, hjá börnum með festumeinstengda lidagigt eða sóragigt yngri en 12 ára eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára.

## Notkun annarra lyfja samhliða Nepexto

Látið læknum eða lyfjafraeðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talið súlfasalazín), einnig þau sem læknirinn hefur ekki ávísað.

Þú eða barnið eigið **ekki að nota** Nepexto ásamt lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

## Meðganga og brjóstgjöf

Aðeins skal nota Nepexto meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur. Hafið samband við lækni við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð.

Ef þú hefur fengið Nepexto meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýkingarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir hafði fengið etanercept á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið lyfið eða svipuð lyf (TNF-tálma) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í annarri rannsókn kom engin aukin áhætta á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið etanercept á meðgöngu. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðru heilbrigðisstarfsfólki um notkun Nepexto á meðgöngu, áður en ungbarnið fær einhver bóluefni (sjá frekari upplýsingar í kafla 2, „Bólusetningar“).

Konur eiga ekki að hafa barn á brjósti þar sem etanercept skilst út í brjóstamjólki.

## Akstur og notkun véla

Ekki er talið að notkun á Nepexto hafi áhrif á hæfni til aksturs eða til stjórnunar á tækjum og vélum.

## Nepexto inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól natríum (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig nota á Nepexto

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Nepexto of mikil eða lítil.

### Skammtastærðir fyrir fullorðna

#### Iktsýki, sóragigt og áslægur hryggbólgujúkdómur, þ.m.t. hryggigt

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku sem inndæling undir húð. Læknirinn gæti þó ákveðið aðra tíðni á skömmtun á Nepexto.

#### Skellupsoriasis

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Einnig getur verið að þér séu gefin 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur og síðan 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú átt að nota Nepexto og hvort þörf er á endurmeðhöndlun byggd á svörun þinni. Ef Nepexto hefur ekki haft neina virkni hjá þér eftir 12 vikna meðferð, getur verið að læknirinn hætti meðhöndlun með þessu lyfi.

### Notkun handa börnum og unglíngum

Hentug skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglínginn er háð líkamsþyngd og sjúkdómnum. Læknirinn mun ákveða hæfilegan skammt fyrir barnið og ávísa viðeigandi styrkleika af etanercept.

Ekki á að nota Nepexto handa börnum og unglíngum sem eru léttari en 62,5 kg.

Önnur etanercept lyf eru fánleg í lyfjaformum sem henta fyrir börn.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölíðagigt eða marglíðagigt frá 2 ára aldri eða festumeinstengda líðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri er 0,4 mg af etanercept á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 25 mg) tvisvar í viku, eða 0,8 mg af etanercept á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri er 0,8 mg etanercept á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) og á að gefa einu sinni í viku. Hafi Nepexto engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti lækurinn ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

### **Aðferð við lyfjagjöf**

Nepexto er gefið með því að sprauta því undir húð.

**Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að undirbúa og sprauta Nepexto eru gefnar í kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“.**

Ekki skal blanda lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrifa í dagbók hvaða vikudaga á að nota Nepexto.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú notar meira af Nepexto en þú ættir (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) **skaltu tala strax við lækni eða lyfjafræðing**. Taktu alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

### **Ef gleymist að nota Nepexto**

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta honum um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir, en þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að nota lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrr en komið er að næsta skammti, ekki nota tvöfaldan skammt (tveir skammtar sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

### **Ef hætt er að nota Nepexto**

Einkenni geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### **Ofnæmi**

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, ekki sprauta þig með meiru af Nepexto. **Segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðamóttöku.**

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Þroti í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Ef þér finnst þú taugaóstyrkur eða kvíðinn, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/eða hitatilfinning



- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphækkaðir blettir þar sem húðin er rauð eða fól og oft kláði)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofannefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða við lyfinu, svo þú skalt leita strax læknishjálpar.

### Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju af eftirfarandi, getur þú eða barnið þurft á bráðri læknishjálp að halda.

- Merki um **alvarlega sýkingu** eins og háan hita, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt, viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum;
- Merki um **truflun á blóðmynd** eins og blæðingar, marblettir eða fölvi;
- Merki um **taugatruflanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti;
- Merki um **hjärtabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreyta eða mæði við áreynslu, bólgnir ökkjar, tilfinning um fyllingu í hálsi eða kvið, mæði eða hósti að nóttu, blámi á nögglum eða vörum;
- **Merki um krabbamein:** Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. húð og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir gerð þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útvöxtur í húð;
- Merki um **sjálfofnæmisviðbrögð** (þar sem sjálfsmótefni myndast og geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón;
- Merki um rauða úlfa (lupus) eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið- eða vöðvaverkir eða þreyta;
- Merki um bólgu í æðum svo sem verkur, hiti, roði eða hiti í húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef þessi einkenni koma fram, segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Meðal þekktra aukaverkana etanerecept eru eftirtaldar, þær algengustu eru taldar fyrst:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):  
Sýkingar (þar með talið kvef, skútabólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð); sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga) (koma sjaldnar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar, sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur nýlega verið notaður); og höfuðverkur.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):  
Ofnæmisviðbrögð; hiti; kláði, mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (mótefnamyndun).
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):  
Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði (hækkaðir rauðir eða fölir blettir á húð sem oft valda kláða); augnbólga, psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkun lifrarendis (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarendis algeng), krampar og verkir í kviðarholi, niðurgangur, þyngdartap eða blóð í hægðum (merki um meltingarfærakvilla).
- **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):  
Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar með taldar alvarlegar staðbundnar bólgu í húð og öngljóð); eítillæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun á blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafeð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og

einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum eða í mænu); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (einkenni geta meðal annars verið viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og flögnun húðarinnar; húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); bólga í lifur fyrir tilstilli eigin ónæmiskerfis (sjálfsonæmislifrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðnin sjaldgæf), ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki); bólga eða bandvefsmýndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexati er tíðni bólgu eða bandvefsmýndunar í lungum sjaldgæf).

- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur.
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum): Bjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); Kaposi-sarkmei, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmei kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir; ofvirkjun hvítra blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni), endurvakning lifrabólgu B (sýking í lifur); versnun á einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þróttleysi ásamt húðútbrotum).

### Viðbótaraukaverkanir hjá börnum og unglingum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglingum eru svipaðar því sem lýst er hér að ofan.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Nepexto

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og áfyllta lyfjapennanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðunum til varnar gegn ljósi.

Eftir að áfyllti lyfjapenninn hefur verið tekinn úr kælinum, **bíðið í um það bil 30 mínútur til að leyfa Nepexto lausninni í lyfjapennanum að ná stofuhita**. Hitið ekki upp á neinn annan hátt. Eftir það er mælt með að nota lyfið strax.

Geyma má Nepexto utan kælisástands við hitastig að hámarki allt að 25°C í samfelldan tíma allt að fjórum vikum; eftir það á ekki að geyma lyfið í kæli á ný. Farga á Nepexto ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli. Mælt er með því að skrá dagsetninguna sem Nepexto er tekið úr kæli og dagsetninguna sem á að farga Nepexto (ekki seinna en 4 vikum eftir að lyfið er tekið úr kæli).

Skoðið lausnina í lyfjapennanum. Hún á að vera tær eða ópálgjáandi, litlaus eða gul og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálfagagnsæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit Nepexto. Ekki má nota lausnina ef hún er upplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitið til lyfjafræðings ef þú hefur áhyggjur af útliti lausnarinnar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Nepexto inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er etanercept. Hvert áfylltur lyfjapenni af Nepexto inniheldur 50 mg af etanercepti.
- Önnur innihaldsefni eru natríumsítrat, natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat, glýsín, súkrósa, natríum klóríð and vatn fyrir stungulyf.

### **Lýsing á útliti Nepexto og pakkningastærðir**

Nepexto er afhent sem áfylltur lyfjapenni með tærri eða ópalgljáandi, litlausri eða gulri lausn til inndælingar (stungulyf, lausn).

Nepexto er fáanlegt sem pakkningar sem innihalda 4 eða 12 áfyllta lyfjapenna. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

McDermott Laboratories Ltd T/A Mylan Dublin Biologics  
Newenham Court  
Northern Cross  
Malahide Road  
Dublin 17  
Írland

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Þýskaland

### **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

### **Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Notkunarleiðbeiningar

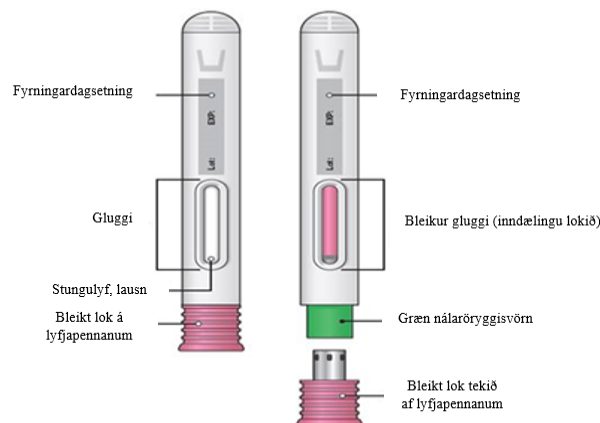
Vinsamlega lestu þessar leiðbeiningar áður en þú byrjar að nota Nepexto og í hvert sinn sem þú færð nýjan skammt afhentan. Það kunna að vera komnar nýjar upplýsingar.

- Reyndu ekki að sprauta þig þitt fyrr en læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sýnt þér hvernig á að gefa stungulyf.

Eftirfarandi fylgir ekki með í pakkningunni:

- Sprittklútur
- Grisja og plástur
- Nálabox

### Samsetning tækis



### A: Undirbúningur fyrir inndælingu

Veljið hreint, vel upplýst og slétt vinnusvæði.

1. Takið öskjuna með áfylltu pennunum út úr ísskápnum og setjið á slétt vinnusvæði. Takið einn áfylltan lyfjapenna og setjið á vinnusvæðið. Ekki hrista áfyllta lyfjapennann. Setjið pakkann sem inniheldur þá áfyllta lyfjapenna sem eftir eru aftur inn í ísskápinn. Aldrei skal setja nálarhlífina (lokið) aftur á.

Varðandi leiðbeiningar um geymslu Nepexto, sjá kafla 5. Ef þú hefur einhverjar spurningar um geymslu, hafðu samband við lækninn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing varðandi frekari leiðbeiningar.

- Ekki nota áfyllta lyfjapennann eftir fyrningardagsetninguna.
- Ekki nota áfyllta lyfjapennann ef hann hefur dottið á hart yfirborð (hlutar inni í áfyllta lyfjapennanum gætu hafa brotnað).
- Ekki nota áfyllta lyfjapennann ef að nálarhlífina (lokið) vantar eða er ekki vandlega fest á lyfjapennann.

2. Skoðið lausnina:

Skoðið lyfið gegnum gluggann á lyfjapennanum.

- Lausnin á að vera tær eða ópálgljáandi, litlaus eða gul og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálfagnsæjar próteinagnir.
- Ekki má nota lausnina ef hún er upplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar.

3. Leyfið lyfinu að ná stofuhita:

Takið einn áfylltan lyfjapenna úr öskjunni sem var geymd í ísskápnum og látið hana ná stofuhita í a.m.k. 30 mínútur fyrir inndælingu.

Þetta er mikilvægt til að gera inndælinguna auðveldari og þægilegri.

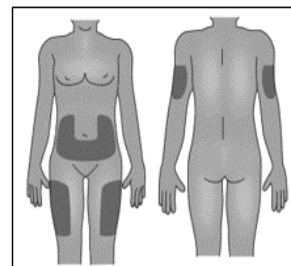
- Ekki fjarlægja nálarhlífina (lokið) fyrr en þú er tilbúin(n) fyrir inndælingu.
- Ekki nota hitagjafa s.s. örbylgjuofn eða heitt vatn til að hita Nepexto.

#### 4. Veldu stungustað:

Áfyllti lyfjapenninn er ætlaður til inndælingar undir húð.

Inndælingin ætti að vera í læri, kvið eða á afturhluta upphandleggs (sjá mynd til hægri).

Veldu nýjan stungustað fyrir hverja inndælingu.



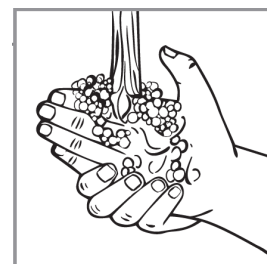
Ef sprautað er í kviðinn, skal velja stungustað sem er a.m.k. 5 cm frá nafla.

- Gefðu ekki lyfið á stað þar sem húðin er viðkvæm, marín, rauð eða hörð.
- Forðastu svæði með örum eða sliti.
- Ef þú eða ert með psoriasis, skaltu reyna að sprauta ekki beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti („psoriasisbletti“).

### B: Inndæling á lausninni

#### Skref 1:

Þvoðu hendurnar með sápu og vatni.

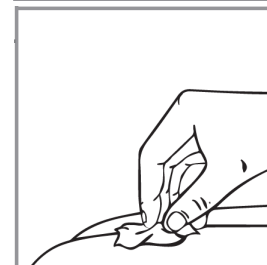


#### Skref 2:

Hreinsaðu stungustaðinn með sprittklútum.

Sjá „4. Veldu stungustað“ fyrir leiðbeiningar varðandi val á stungustað.

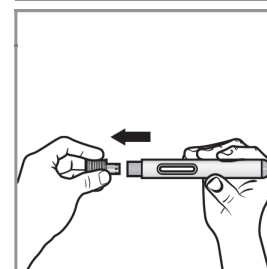
- Snertu ekki aftur þetta svæði áður en sprautað er.



#### Skref 3:

Fjarlægðu nálarhlífina (lokið) beint af og hentu henni í nálarboxið.

- Ekki snúa eða beygja nálarhlífina (lokið) þegar hún er fjarlægð, þar sem að þetta getur skemmt nálina.
- Aldrei skal setja nálarhlífina (lokið) aftur á.

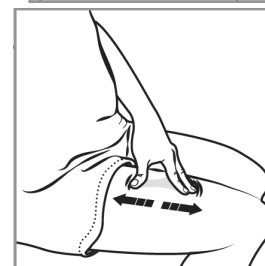


#### Skref 4:

Teygðu varlega á húðinni á hreinsuðum stungustaðnum.

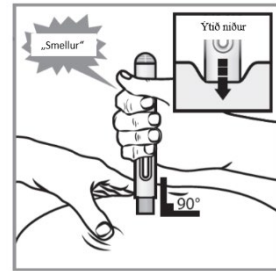
Beindu áfyllta lyfjapennanum að húðinni með u.þ.b. 90° horni.

- Ekki klípa í húðina.
- Yfirborðið verður fastara fyrir ef teygt er á húðinni.



### Skref 5:

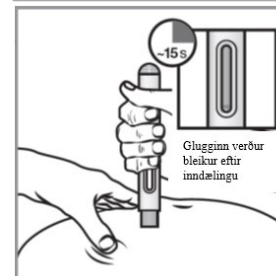
Ýttu áfyllta lyfjapennanum ákveðið niður á stungustaðinn til að hefja inndælinguna. Smellur mun heyrast í tækinu þegar inndæling hefst. Haltu lyfjapennanum áfram ákveðið að stungustaðnum. Smellur mun heyrast í annað sinn.



### Skref 6:

Eftir seinni smellinn skaltu telja rólega að 15 til að ganga úr skugga um að inndælingunni sé lokið.

- Ekki minnka þrýstinginn við stungustaðinn fyrir en inndælingunni er lokið.
- Ekki færa til áfyllta lyfjapennann meðan á inndælingu stendur.



### Skref 7:

Fjarlægðu tóma lyfjapennann frá húðinni.

Nálaröryggisvörnin mun hylja nálina algjörlega.

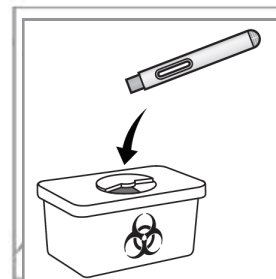
Athugið hvort að bleiki stimpillinn sjáist í glugganum til að ganga úr skugga um að fullum skammti hafi verið dælt inn.

### Förgun:

Fleygðu notaða lyfjapennanum í nálarboxið. Fáðu leiðbeiningar frá heilbrigðisstarfsfólki um hvernig á að farga fullu nálarboxi.

Nálarbox gætu fengist í apótekinu þínu.

- Ekki fleygja nálarboxinu með heimilissorpi.
- Ekki endurvinnna.
- Hafið nálarboxið alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.



### C. Umönnun á stungustað

Ef þú verður var við blóðblett á stungustað, áttu að þrýsta bómullarhnoðra eða grisju yfir.

- Ekki nudda stungustaðinn.

Ef nauðsynlegt er, má setja plástur á stungustaðinn.

**Ef þú hefur einhverjar spurningar, ræddu við lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðinginn.**