

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nepexto 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Nepexto 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Nepexto 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Nepexto 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept.

Nepexto 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg etanercept.

Nepexto 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

Hver ferdigfylte penn inneholder 50 mg etanercept.

Etanercept er et humant tumornekrosefaktor-reseptor p75 Fc fusjonsprotein som produseres ved rekombinant DNA-teknologi i en fremstillingsmodell med mammalske ovarieceller fra kinesiske hamstre. Etanercept er en dimer av et kimært protein som genetisk utvikles ved fusjon av det ekstracellulære ligandbindingsdomenet på human tumornekrosefaktorreseptor-2 (TNFR2/p75) med Fc-domenet på humant IgG1. Denne Fc-komponenten inneholder hengslen, CH₂- og CH₃-regionene, men ikke CH₁-regionen av IgG1. Etanercept inneholder 934 aminosyrer og har en tilsynelatende molekylvekt på ca. 150 kilodalton. Den spesifikke aktiviteten av etanercept er $1,7 \times 10^6$ enheter/mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er klar til opaliserende, fargeløs til gul og formuleres ved pH $6,3 \pm 0,2$. Oppløsningens osmolalitet er 310 ± 30 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Nepexto i kombinasjon med metotreksat er indisert for behandling av moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt hos voksne når responsen på sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler, inkludert metotreksat (hvis ikke kontraindisert), har vært inadekvat.

Nepexto kan gis som monoterapi ved metotreksat-intoleranse eller når fortsatt behandling med metotreksat er uhensiktsmessig.

Nepexto er også indisert for behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat.

Nepexto gitt alene eller i kombinasjon med metotreksat har vist seg å redusere progresjonshastighet av leddskade målt ved røntgen og å bedre fysisk funksjon.

Juvenil idiopatisk artritt

Behandling av polyartritt (revmatoid faktor positiv eller negativ) og utvidet oligoartritt hos barn og ungdom fra 2 års alder som har hatt en utilstrekkelig respons på eller er intolerante overfor metotreksat.

Behandling av psoriasisartritt hos ungdom fra 12 års alder som har hatt en utilstrekkelig respons på eller er intolerante overfor metotreksat.

Behandling av entesittrelatert artritt hos ungdom fra 12 års alder som har hatt en utilstrekkelig respons på eller er intolerante overfor konvensjonell behandling.

Etanercept har ikke blitt undersøkt hos barn under 2 år.

Psoriasisartritt

Behandling av aktiv og progressiv psoriasisartritt hos voksne når respons på tidligere sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddelbehandling ikke har vært tilstrekkelig. Etanercept har vist seg å bedre fysisk funksjon hos pasienter med psoriasisartritt, og å redusere progresjonshastigheten av perifer leddskade målt ved røntgen hos pasienter med polyartikulære, symmetriske undergrupper av sykdommen.

Aksial spondyloartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

Behandling av voksne med alvorlig, aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), som ikke har hatt tilstrekkelig respons på konvensjonell behandling.

Ikke-radiografisk aksial spondyloartritt

Behandling av voksne med alvorlig ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans (MR)-funn, som har hatt en utilstrekkelig respons på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Plakkpsoriasis

Behandling av voksne med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke har respondert på eller er intolerante overfor annen systemisk behandling, inkludert ciklosporin, metotreksat eller psoralen og ultrafiolett-A-lys (PUVA), eller hvor slik behandling er kontraindisert (se pkt. 5.1).

Pediatrik plakkpsoriasis

Behandling av kronisk alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 års alder, som er utilstrekkelig kontrollert av, eller er intolerante overfor andre systemiske behandlinger eller lysterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Nepexto bør initieres og overvåkes av spesialister med erfaring i diagnostisering og behandling av revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), ikke-radiografisk aksial spondyloartritt, plakkpsoriasis eller pediatrik plakkpsoriasis. Pasienter som behandles med Nepexto bør få pasientkortet for Nepexto.

Nepexto er tilgjengelig i styrkene 25 mg og 50 mg.

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose er 25 mg etanercept administrert to ganger per uke. Alternativt er det vist at 50 mg administrert én gang per uke er sikkert og effektivt (se pkt. 5.1).

Psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og ikke-radiografisk aksial spondyloartritt

Anbefalt dose er 25 mg administrert to ganger per uke eller 50 mg administrert én gang per uke.

For alle ovennevnte indikasjoner antyder tilgjengelige data at klinisk respons vanligvis oppnås i løpet av 12 ukers behandling. Hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tidsperioden bør det vurderes nøye om behandlingen skal fortsette.

Plakkpsoriasis

Anbefalt dose av etanercept er 25 mg administrert to ganger per uke eller 50 mg administrert én gang per uke. Alternativt kan 50 mg gis to ganger per uke i opptil 12 uker, om nødvendig, etterfulgt av en dose på 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke. Behandling med Nepexto bør fortsette til remisjon oppnås, i opptil 24 uker. Kontinuerlig behandling utover 24 uker kan være nødvendig hos enkelte voksne pasienter (se pkt. 5.1). Behandlingen bør seponeres hos pasienter som ikke responderer etter 12 uker. Dersom gjentatt behandling med Nepexto er indisert, bør ovennevnte retningslinjer med hensyn til behandlingsvarighet følges. Dosen bør være 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Dosetilpasning er ikke nødvendig.

Eldre

Dosetilpasning er ikke nødvendig. Dosering og administrasjonsmåte er den samme som for voksne i alderen 18–64 år.

Pediatrik populasjon

Nepexto er bare tilgjengelig som 25 mg ferdigfylt sprøyte, 50 mg ferdigfylt sprøyte og 50 mg ferdigfylt penn.

Det er derfor ikke mulig å administrere Nepexto til pediatrike pasienter som trenger mindre enn en full dose på 25 mg eller 50 mg. Pediatrike pasienter som trenger en annen dose enn en full dose på 25 mg eller 50 mg skal ikke få Nepexto. Ved behov for en alternativ dose skal det brukes andre legemidler med etanercept som er tilgjengelig i slike doser.

For pediatriske pasienter er dosering av etanercept basert på kroppsvekt. For pasienter som veier mindre enn 62,5 kg skal dosen kalkuleres nøyaktig basert på mg/kg ved bruk av formuleringer med pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning eller pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (se under for dosering ved spesifikke indikasjoner). Pasienter som veier 62,5 kg eller mer kan få faste doser med ferdigfylt sprøyte eller penn.

Juvenil idiopatisk artritt

Anbefalt dose er 0,4 mg/kg (opptil maksimalt 25 mg per dose), gitt to ganger per uke som en subkutan injeksjon med et 3–4 dagers intervall mellom dosene, eller 0,8 mg/kg (opptil maksimalt 50 mg per dose) gitt én gang per uke. Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 4 måneder.

Styrken 10 mg i hetteglass kan være bedre egnet for administrering til barn under 25 kg som har JIA.

Det er ikke utført formelle kliniske studier med barn i alderen 2 til 3 år. Begrensede sikkerhetsdata fra et pasientregister tyder imidlertid på at sikkerhetsprofilen hos barn i alderen 2 til 3 år er omtrent som hos voksne og barn i alderen 4 år og eldre, ved ukentlig subkutan administrering av 0,8 mg/kg (se pkt. 5.1).

Etanercept er vanligvis ikke egnet for bruk hos barn yngre enn 2 år ved indikasjonen juvenil idiopatisk artritt.

Pediatrisk plakkpsoriasis (6 år og eldre)

Anbefalt dose er 0,8 mg/kg (opptil maksimalt 50 mg per dose) én gang per uke i inntil 24 uker. Behandlingen bør avsluttes hos pasienter som ikke viser respons etter 12 uker.

Hvis gjentatt behandling med Nepexto er indisert, bør ovennevnte veiledning for behandlingsvarighet følges. Dosen bør være 0,8 mg/kg (opptil maksimalt 50 mg per dose) én gang per uke.

Etanercept er vanligvis ikke egnet for bruk hos barn yngre enn 6 år ved indikasjonen plakkpsoriasis.

Administrasjonsmåte

Nepexto er til subkutan bruk (se pkt. 6.6).

Instruksjoner for administrering er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, avsnitt 7 «Bruksanvisning».

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Sepsis eller risiko for utvikling av sepsis.

Behandling med Nepexto skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner, inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler bør handelsnavn og produktionsnummer (batch-/lot-nummer) til det administrerte produktet loggføres (eller noteres) i pasientjournalen.

Infeksjoner

Pasienter skal utredes for infeksjoner før, under og etter behandling med Nepexto, tatt i betraktning at gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid for etanercept er omtrent 70 timer (intervall 7–300 timer).

Det er rapportert om alvorlige infeksjoner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infeksjoner, inkludert invasive soppinfeksjoner, listeriose og legionellose, ved bruk av etanercept (se pkt. 4.8). Disse infeksjonene skyldtes bakterier, mykobakterier, sopp, virus og parasitter (inkludert protozoer). I enkelte tilfeller har bestemte sopp- og andre opportunistiske infeksjoner ikke blitt gjenkjent, dette har resultert i forsinket behandling og av og til død. Pasientens risiko for relevante opportunistiske infeksjoner (f.eks. eksponering for endemiske mykoser) bør vurderes ved infeksjonsevaluering av pasienter.

Pasienter som utvikler en ny infeksjon under behandling med Nepexto må overvåkes nøye. Dersom pasienten utvikler en alvorlig infeksjon, bør behandlingen med Nepexto avsluttes. Sikkerhet og effekt av etanercept hos pasienter med kroniske infeksjoner har ikke blitt undersøkt. Forsiktighet bør utvises når Nepexto vurderes til pasienter som tidligere har hatt gjentatte eller kroniske infeksjoner eller som har underliggende tilstander som kan disponere for infeksjoner, som for eksempel fremskreden eller dårlig kontrollert diabetes.

Tuberkulose

Det har vært rapportert om tilfeller av aktiv tuberkulose, inkludert miliærtuberkulose og tuberkulose med ekstra-pulmonal lokalisering hos pasienter behandlet med etanercept.

Før oppstart av behandling med Nepexto skal alle pasienter utredes for både aktiv og inaktiv («latent») tuberkulose. Denne utredningen skal inkludere en detaljert anamnese med tidligere tuberkulose eller mulig tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller nåværende immunosuppressiv behandling. Adekvate screeningtester, for eksempel tuberkulin hudtest og røntgenbilde av brystet, bør utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan forekomme). Det er anbefalt at det noteres på pasientkortet at disse testene er utført. Leger gjøres oppmerksom på risikoen for falske negative resultater av tuberkulin hudtest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunosupprimerte.

Hvis aktiv tuberkulose diagnostiseres, skal behandling med Nepexto ikke igangsettes. Hvis inaktiv («latent») tuberkulose diagnostiseres, må behandling for latent tuberkulose startes med antituberkulosebehandling før oppstart med Nepexto, og i overensstemmelse med lokale retningslinjer. I denne situasjonen skal nytte/risiko-forholdet av behandling med Nepexto vurderes nøye.

Alle pasienter skal oppfordres til å søke råd fra lege dersom det oppstår tegn/symptomer som antyder tuberkulose (for eksempel vedvarende hoste, svinn/vekttap, svak feber) under eller etter behandling med Nepexto.

Reaktivering av hepatitt B

Det har vært rapportert om reaktivering av hepatitt B hos pasienter som tidligere har blitt smittet av hepatitt B-virus (HBV) og som samtidig fikk TNF-antagonister, inkludert etanercept. Dette inkluderer rapporter om reaktivering av hepatitt B hos pasienter som var anti-HBc-positive, men HbsAg-negative. Pasienter skal testes for HBV-infeksjon før behandling med Nepexto initieres. For pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon, anbefales konsultasjon hos lege som har ekspertise i behandling av hepatitt B. Forsiktighet skal utvises når Nepexto gis til pasienter som tidligere har blitt smittet av HBV. Disse pasientene skal overvåkes med hensyn til tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under hele behandlingen og i flere uker etter avsluttet behandling. Det finnes ikke tilstrekkelig data fra behandling av pasienter som er smittet med HBV og som får antiviral behandling sammen med TNF-antagonistbehandling. Hos pasienter som utvikler HBV-infeksjon skal behandling med Nepexto stoppes og effektiv antiviral behandling med egnet støttebehandling initieres.

Forverring av hepatitt C

Det har vært rapportert om forverring av hepatitt C hos pasienter som bruker etanercept. Nepexto bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt hepatitt C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrasjon av etanercept og anakinra har vært assosiert med økt risiko for alvorlige infeksjoner og nøytropeni sammenlignet med bruk av etanercept alene. Denne kombinasjonen har ikke vist økt klinisk nytte. Av den grunn anbefales ikke bruk av Nepexto og anakinra i kombinasjon (se pkt. 4.5 og 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

Samtidig bruk av abatacept og etanercept i kliniske studier medførte økt nyforekomst av alvorlige uønskede hendelser. Denne kombinasjonen har ikke vist økt klinisk nytte. Slik bruk er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Allergiske reaksjoner

Allergiske reaksjoner assosiert med administrasjon av etanercept har vært rapportert som vanlige. Allergiske reaksjoner har inkludert angioødem og urtikaria. Alvorlige reaksjoner har forekommet. Dersom alvorlig allergisk eller anafylaktisk reaksjon oppstår, bør Nepexto-behandlingen avbrytes umiddelbart og nødvendig behandling igangsettes.

Immunsuppresjon

Siden TNF medierer inflammasjon og modulerer cellulære immunresponser, eksisterer muligheten for at TNF-antagonister, inkludert etanercept, påvirker vertens forsvar mot infeksjoner og malignitet. I en studie med 49 voksne revmatoid artritt-pasienter behandlet med etanercept, var det ingen bevis på depresjon av forsinket hypersensitivitet, depresjon av immunglobulinnivåer eller endring i telling av effektorcellepopulasjoner.

To pasienter med juvenil idiopatisk artritt utviklet varicella-infeksjon samt tegn og symptomer på aseptisk meningitt, som gikk tilbake uten sekvele. Pasienter med en signifikant eksponering for varicella-virus bør avslutte Nepexto-behandlingen midlertidig, og vurderes for profylaktisk behandling med Varicella Zoster Immunglobulin.

Sikkerhet og effekt av etanercept hos immunsupprimerte pasienter har ikke blitt undersøkt.

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Solide og hematopoietiske maligniteter (med unntak av hudkreft)

Det er i perioden etter markedsføring mottatt rapporter om forskjellige maligniteter (inkludert bryst- og lungekarsinom og lymfom) (se pkt. 4.8).

I de kontrollerte delene av kliniske studier med TNF-antagonister ble det observert flere tilfeller av lymfom hos pasienter som fikk en TNF-antagonist, sammenlignet med kontrollpasienter. Forekomsten var riktignok sjelden, og oppfølgingsperioden for pasientene som fikk placebo var kortere enn for pasienter som fikk behandling med TNF-antagonister. Tilfeller av leukemi er rapportert etter markedsføring hos pasienter som får behandling med TNF-antagonister. Pasienter med revmatoid artritt med langvarig, svært aktiv, inflammatorisk sykdom, har økt underliggende risiko for lymfom og leukemi, hvilket kompliserer risikoestimeringen.

Mulig risiko for å utvikle lymfom, leukemi eller andre hematopoietiske eller solide maligniteter hos pasienter som behandles med en TNF-antagonist, kan ikke utelukkes basert på nåværende kunnskap.

Det bør utvises forsiktighet når behandling med TNF-antagonister vurderes til pasienter som tidligere har hatt maligniteter eller når fortsatt behandling av pasienter som utvikler maligniteter vurderes.

Etter markedsføring er det rapportert om maligniteter, som enkelte ganger kan være dødelige, hos barn, ungdom og unge voksne (opptil 22 år) behandlet med TNF-antagonister (behandlingsinitiering ≤ 18 år), inkludert etanercept. Omtrent halvparten av disse tilfellene var lymfomer. De andre tilfellene representerte en rekke forskjellige maligniteter, inkludert sjeldne maligniteter som typisk forbindes med immunsuppresjon. En risiko for utvikling av maligniteter hos barn og ungdom behandlet med TNF-antagonister kan ikke utelukkes.

Hudkreft

Melanom og non-melanom hudkreft (NMSC) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med TNF-antagonister, inkludert etanercept. Tilfeller av Merkelcellekarsinom er svært sjeldent rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med etanercept. Periodiske hudundersøkelser anbefales for alle pasienter, spesielt dem som har økt risiko for hudkreft.

De kombinerte resultatene fra kontrollerte kliniske studier viser at det ble observert flere tilfeller av NMSC hos pasienter som fikk etanercept sammenlignet med kontrollpasienter, særlig hos pasienter med psoriasis.

Vaksinasjoner

Levende vaksiner bør ikke gis samtidig med Nepexto. Det foreligger ingen tilgjengelige data på sekundær overføring av infeksjoner med levende vaksiner hos pasienter som får etanercept. I en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med voksne pasienter med psoriasisartritt, mottok 184 pasienter også en multivalent pneumokokkpolysakkaridvaksine i uke 4. I denne studien var de fleste psoriasisartrittpasientene som mottok etanercept, i stand til å aktivere effektiv B-celleimmunrespons mot pneumokokkpolysakkaridvaksinen, men aggregattitre var moderat lavere, og sammenlignet med pasienter som ikke fikk etanercept, oppnådde få pasienter dobbel økning i titre. Den kliniske signifikansen av dette er ikke kjent.

Dannelse av autoantistoffer

Behandling med Nepexto kan føre til dannelse av autoimmune antistoffer (se pkt. 4.8).

Hematologiske reaksjoner

Sjeldne tilfeller av pancytopeni og svært sjeldne tilfeller av aplastisk anemi, noen med dødelig utfall, er rapportert hos pasienter behandlet med etanercept. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som behandles med Nepexto og som tidligere har hatt bloddyskrasi. Alle pasienter og foreldre/foresatte skal informeres om at hvis pasienten utvikler tegn og symptomer som kan tyde på bloddyskrasi eller infeksjoner (f.eks. vedvarende feber, sår hals, blåmerker, blødning, blekhet) mens de behandles med Nepexto, skal de omgående ta kontakt med lege. Slike pasienter bør undersøkes øyeblikkelig, inkludert full blodtelling. Hvis bloddyskrasi bekreftes, bør Nepexto seponeres.

Nevrologiske forstyrrelser

Det har vært sjeldne rapporter om CNS demyeliniseringsforstyrrelser hos pasienter som behandles med etanercept (se pkt. 4.8). Det har i tillegg blitt rapportert sjeldne tilfeller av perifere demyeliniserende polynevropatier (inkludert Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati, demyeliniserende polynevropati og multifokal motor nevropati). Selv om ingen kliniske studier er utført for å evaluere etanercept-behandling hos pasienter med multippel sklerose, har kliniske studier med andre TNF-antagonister hos pasienter med multippel sklerose vist økning i sykdomsaktivitet. En nøye vurdering av risiko/nytte, inkludert en nevrologisk vurdering, er anbefalt når Nepexto forskrives til pasienter med eksisterende eller begynnende

demyeliniseringssykdommer eller til pasienter med antatt økt risiko for utvikling av demyeliniseringssykdommer.

Kombinasjonsbehandling

I en kontrollert klinisk studie av to års varighet hos pasienter med revmatoid artritt, resulterte ikke kombinasjonsbehandling med etanercept og metotreksat i noen uventede sikkerhetsobservasjoner, og sikkerhetsprofilen for etanercept gitt i kombinasjon med metotreksat var tilsvarende som de profiler som er rapportert i studier med etanercept eller metotreksat alene. Langtidsstudier for å vurdere sikkerheten av denne kombinasjonen pågår. Langvarig sikkerhet av etanercept i kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) er ikke fastslått.

Bruk av etanercept i kombinasjon med andre systemiske behandlinger eller lysbehandling for psoriasis har ikke blitt undersøkt.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

På bakgrunn av farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) er ingen dosejusteringer nødvendige hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Klinisk erfaring med slike pasienter er begrenset.

Kongestiv hjertesvikt (stuvningssvikt)

Det bør utvises forsiktighet når Nepexto brukes hos pasienter som også har kongestiv hjertesvikt (CHF). Det foreligger rapporter etter markedsføring om forverring av CHF, med og uten identifiserbare utløsende faktorer hos pasienter som tar etanercept. Det har også vært sjeldne (< 0,1 %) rapporter om nye tilfeller av CHF, inkludert CHF hos pasienter uten kjent eksisterende kardiovaskulær sykdom. Noen av disse pasientene var yngre enn 50 år. To store kliniske studier som evaluerte bruken av etanercept i behandling av CHF ble avsluttet tidlig grunnet mangel på effekt. En av disse studiene indikerer en mulig tendens til forverring av CHF hos pasienter behandlet med etanercept, selv om det ikke kan trekkes konklusjoner på grunnlag av dataene.

Alkoholisk hepatitt

I en randomisert placebokontrollert fase II-studie med 48 hospitaliserte pasienter behandlet med etanercept eller placebo for moderat til alvorlig alkoholisk hepatitt, var etanercept ikke effektiv, og mortalitetsraten hos pasienter som ble behandlet med etanercept var signifikant høyere etter 6 måneder. Som en følge av dette skal Nepexto ikke brukes hos pasienter for behandling av alkoholisk hepatitt. Leger bør utvise forsiktighet ved bruk av Nepexto hos pasienter som også har moderat til alvorlig alkoholisk hepatitt.

Wegeners granulomatose

Etanercept har ikke vist seg å være effektiv behandling for Wegeners granulomatose i en placebo-kontrollert studie med 89 voksne pasienter som fikk etanercept i tillegg til standardbehandling (inkludert cyklofosamid eller metotreksat og glukokortikoider) med median varighet på 25 måneder. Nyforekomst av ikke-kutane maligniteter av ulike typer var signifikant høyere hos pasienter som ble behandlet med etanercept, sammenlignet med kontrollgruppen. Nepexto anbefales ikke til behandling av Wegeners granulomatose.

Hypoglykemi hos pasienter som får behandling for diabetes

Hypoglykemi har blitt rapportert etter initiering av etanercept hos pasienter som får behandling for diabetes, noe som nødvendigvis gjør en reduksjon i den antidiabetiske behandlingen hos enkelte av disse pasientene.

Spesielle populasjoner

Eldre

I fase 3-studiene med revmatoid artritt, psoriasisartritt og Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) ble det ikke observert noen generelle forskjeller i uønskede hendelser, alvorlige uønskede hendelser og alvorlige infeksjoner hos pasienter på 65 år eller eldre som fikk etanercept, sammenlignet med yngre pasienter. Forsiktighet anbefales imidlertid ved behandling av eldre pasienter, og det bør rettes spesiell oppmerksomhet mot forekomsten av infeksjoner.

Pediatrik populasjon

Vaksinasjoner

Det anbefales at pediatrike pasienter om mulig immuniseres i henhold til gjeldende retningslinjer for immunisering før behandling med etanercept igangsettes (se avsnittet «Vaksinasjoner» ovenfor).

Inflammatorisk tarmsykdom (IBD) og uveitt hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (JIA)

Det er rapportert om IBD og uveitt hos pasienter med JIA som behandles med etanercept (se pkt. 4.8).

Nepexto inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjonsbehandling med anakinra

Det ble observert større forekomst av alvorlige infeksjoner blant voksne pasienter behandlet med etanercept og anakinra i kombinasjon sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun etanercept eller anakinra (historiske data).

I tillegg ble det i en dobbeltblind placebokontrollert studie av voksne pasienter som fikk metotreksat som grunnbehandling, observert større forekomst av alvorlige infeksjoner (7 %) og nøytropeni blant pasienter som ble behandlet med etanercept og anakinra sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun etanercept (se pkt. 4.4 og 4.8). Kombinasjonen av etanercept og anakinra har ikke vist økt klinisk nytte og anbefales derfor ikke.

Kombinasjonsbehandling med abatacept

Samtidig bruk av abatacept og etanercept i kliniske studier medførte økt nyforekomst av alvorlige uønskede hendelser. Denne kombinasjonen har ikke vist økt klinisk nytte. Slik bruk er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Kombinasjonsbehandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med voksne pasienter som fikk etanercept som tilleggsbehandling til et regime med stabil dosering av sulfasalazin, opplevde pasienter i kombinasjonsgruppen en statistisk signifikant nedgang i gjennomsnittlig antall hvite blodceller sammenlignet med pasienter i de gruppene som ble behandlet med kun etanercept eller sulfasalazin. Den kliniske signifikansen av dette er ikke kjent. Leger bør utvise forsiktighet når kombinasjonsbehandling med sulfasalazin vurderes.

Ikke-interaksjoner

I kliniske studier ble det ikke observert interaksjoner da etanercept ble gitt sammen med glukokortikoider, salisylater (med unntak av sulfasalazin), ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), analgetika eller metotreksat. Se pkt. 4.4 for råd om vaksinasjoner.

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner ble observert i studier med metotreksat, digoksin eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under behandling med Nepexto og i tre uker etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det er ikke vist fosterskade eller skade på neonatal rotte grunnet etanercept i utviklings- toksisitetstudier med rotte og kanin. Effektene av etanercept på svangerskapsutfall er undersøkt i to observasjons- og kohortstudier. Det ble observert en høyere frekvens av alvorlige medfødte misdannelser i én observasjonsstudie. Studien sammenlignet alle graviditeter hvor mor ble eksponert for etanercept ($n < 370$) i første trimester med alle graviditeter uten eksponering for etanercept eller andre TNF-antagonister ($n = 164$) (justert odds ratio 2,4, 95 % KI: 1,0–5,5). Typene av alvorlige medfødte misdannelser var sammenfallende med de som ble hyppigst rapportert i den generelle populasjonen, og det ble ikke påvist noe bestemt mønster av misdannelser. Studien fant ikke noen høyere frekvens av spontanabort, dødfødsel eller mindre misdannelser. I en annen observasjons- og registerstudie som ble utført i flere land, der risikoen for uønskede svangerskapsutfall hos kvinner som var eksponert for etanercept i de første 90 dagene av graviditeten ($n = 425$) ble sammenlignet med de som ble eksponert for ikke-biologiske legemidler ($n = 3497$), ble det ikke sett noen økt risiko for alvorlige medfødte misdannelser (odds ratio [OR] = 1,22, 95 % KI: 0,79–1,90; justert OR = 0,96, 95 % KI: 0,58–1,60 etter justering for land, morens sykdom, paritet, morens alder og røyking tidlig i svangerskapet). Denne studien viste heller ingen økt risiko for mindre medfødte misdannelser, for tidlig fødsel, dødfødsel eller infeksjoner i det første leveåret til spedbarn født av mødre som ble eksponert for etanercept under graviditeten. Nepexto skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig.

Etanercept krysser placenta og har blitt påvist i serum hos spedbarn født av kvinner som har blitt behandlet med etanercept under graviditeten. Den kliniske betydningen av dette er ukjent, men spedbarn kan ha en høyere risiko for infeksjon. Det er generelt ikke anbefalt å administrere levende vaksiner til spedbarn hvor mor har fått Nepexto før det har gått 16 uker etter morens siste dose med Nepexto.

Amming

Det er rapportert at etanercept utskilles i morsmelk hos mennesker etter subkutan administrasjon. Etter subkutan administrasjon i diegivende rotter ble etanercept utskilt i melken og påvist i serum hos avkom. Ettersom immunglobuliner, i likhet med mange legemidler, utskilles i morsmelk, må man, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, ta en beslutning om enten å avslutte ammingen eller avbryte behandlingen med Nepexto.

Fertilitet

Prekliniske data om peri- og postnatal toksisitet av etanercept og effekter av etanercept på fertilitet og generell reproduksjonsevne er ikke tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er reaksjoner på injeksjonsstedet (slik som smerte, hevelse, kløe, rødhet og blødning ved innstikksstedet), infeksjoner (slik som infeksjoner i øvre luftveier, bronkitt, blæreinfeksjoner og hudinfeksjoner), allergiske reaksjoner, utvikling av antistoff, kløe og feber.

Det er også rapportert alvorlige bivirkninger for etanercept. TNF-antagonister, slik som etanercept, påvirker immunsystemet, og bruken av slike legemidler kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Alvorlige infeksjoner rammer færre enn 1 av 100 pasienter som behandles med etanercept. Rapportene har omfattet fatale og livstruende infeksjoner og sepsis. Det er også rapportert forskjellige kreftformer i forbindelse med bruk av etanercept, og disse omfatter kreft i bryst, lunge, hud og lymfekjertler (lymfom).

Det er også rapportert alvorlige hematologiske, nevrologiske og autoimmune reaksjoner. Disse omfatter sjeldne rapporter om pancytopeni og svært sjeldne rapporter om aplastisk anemi. Sentrale og perifere demyeliniserende hendelser sees henholdsvis sjeldent og svært sjeldent ved bruk av etanercept. Det er også sjeldne rapporter om lupus, lupusrelaterte tilstander og vaskulitt.

Bivirkningstabell

Følgende liste over bivirkninger er basert på kliniske studier på voksne og spontanrapportering etter markedsføring.

For hver organsystemklasse er bivirkninger inndelt etter frekvens (antall pasienter som forventes å oppleve reaksjoner), kategorisert etter: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasse-system	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$	Svært sjeldne $< 1/10\ 000$	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (inkludert øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, cystitt, hudinfeksjon)*		Alvorlige infeksjoner (inkludert pneumoni, cellulitt, bakteriell artritt, sepsis og parasittinfeksjon)*	Tuberkulose, opportunistiske infeksjoner (inkludert invasive sopp-, protoz-, bakterielle, atypiske mykobakterielle, virale infeksjoner og Legionella)*		Reaktivering av hepatitt B, listeria

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Non-melanom hudkreft* (se pkt. 4.4)	Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukemi		Merkelcelle-karsinom (se pkt. 4.4) Kaposi sarkom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytopeni, anemi, leukopeni, nøytropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hemofagocytisk histiocytose (makrofag aktiverings-syndrom)*
Forstyrrelser i immun-systemet		Allergiske reaksjoner (se Hud- og underhudssykdommer), dannelse av auto-antistoffer *	Vaskulitt (deriblant antinøytrofil cytoplasma-antistoff-positiv vaskulitt)	Alvorlige allergiske/ anafylaktiske reaksjoner (inkludert angioødem, bronkospasmer), sarkoidose		Forverring av symptomer på dermatomyositt
Nevrologiske sykdommer				CNS-demyeliniseringstilfeller som minner om multippel sklerose eller lokaliserte demyeliniseringstilstander, som f.eks. optikusnevritt og transvers myelitt (se pkt. 4.4), perifere demyeliniseringstilfeller, inkludert Guillain-Barré-syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati		

				i og multifokal motor-nevropati (se pkt. 4.4), kramper		
Øye-sykdommer			Uveitt, skleritt			
Hjerte-sykdommer			Forverring av kongestiv hjertesvikt (se pkt. 4.4)	Nytt utbrudd av kongestiv hjertesvikt (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Interstitiell lungesykdom (inkludert pneumonitt og pulmonal fibrose)*		
Gastro-intestinale sykdommer			Inflammatorisk tarm-sykdom			
Sykdommer i lever og galleveier			Økte nivåer av lever-enzymmer*	Autoimmun hepatitt*		
Hud- og underhuds-sykdommer		Kløe, utslett	Angioødem, psoriasis (inkludert nytt utbrudd eller forverring og pustuløs, primært i håndflater og fotsåler), urtikaria, psoriasis-lignende utslett	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vaskulitt (inkludert hypersensitivitetsvaskulitt), erythema multiforme, lichenoid reaksjoner	Toksisk epidermal nekrolyse	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Kutan lupus erythematosus, subakutt kutan lupus erythematosus, lupuslignende syndrom		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert blødninger,	Pyreksi				

	hematom, erytem, kløe, smerte, hevelse)*					
--	--	--	--	--	--	--

* se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Etthundre og tjue (129) nye maligniteter av ulike typer, ble observert hos 4114 pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med etanercept i opptil omtrent 6 år i kliniske studier, deriblant 231 pasienter behandlet med etanercept i kombinasjon med metotreksat i den toårige aktiv-kontrollerte studien. Observerte rater og nyforekomster i disse kliniske studiene var som forventet for den studerte populasjonen. Det ble rapportert om totalt to maligniteter i kliniske studier av omtrent to års varighet, som involverte 240 etanercept-behandlede pasienter med psoriasisartritt. I kliniske studier av mer enn to års varighet hos 351 pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), ble det rapportert 6 maligniteter hos etanercept-behandlede pasienter. Det er blitt rapportert 30 maligniteter og 43 tilfeller av non-melanom hudkreft hos en gruppe på 2711 pasienter med plakkpsoriasis som ble behandlet med etanercept i åpne og dobbeltblinde studier i opptil 2,5 år

Av en gruppe på 7416 pasienter som ble behandlet med etanercept i kliniske studier på revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og psoriasis, er det blitt rapportert 18 lymfomer.

Det har i perioden etter markedsføring også blitt rapportert om ulike maligniteter (inkludert bryst- og lungekarinom og lymfom) (se pkt. 4.4).

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Sammenlignet med placebo hadde pasienter med revmatiske lidelser som ble behandlet med etanercept en høyere nyforekomst av reaksjoner på injeksjonsstedet (36 % vs. 9 %). Reaksjoner på injeksjonsstedet oppstod vanligvis i første måned. Gjennomsnittlig varighet var ca. 3 til 5 dager. Flesteparten av reaksjonene på injeksjonsstedet i behandlingsgruppen ble ikke behandlet, men hoveddelen av pasientene som ble behandlet, fikk lokale preparater som kortikosteroider eller perorale antihistaminer. I tillegg utviklet noen pasienter tilbakevendende reaksjoner på injeksjonsstedet karakterisert ved en hudreaksjon på det siste injeksjonsstedet i tillegg til en simultan reaksjon på tidligere injeksjonssteder. Disse reaksjonene var vanligvis forbigående og kom ikke tilbake i løpet av behandlingen.

I kontrollerte studier med pasienter med plakkpsoriasis, utviklet ca. 13,6 % av pasientene som ble behandlet med etanercept, reaksjoner på injeksjonsstedet i løpet av de 12 første ukene av behandlingen, sammenlignet med 3,4 % av de placebobehandlede pasientene.

Alvorlige infeksjoner

Placebokontrollerte studier viste ingen økning i forekomsten av alvorlige infeksjoner (fatale, livstruende, som krevde hospitalisering eller antibiotika gitt intravenøst). Alvorlige infeksjoner oppsto hos 6,3 % av revmatoid artritt-pasientene som ble behandlet med etanercept i opp til 48 måneder. Disse inkluderte abscesser (ulike steder), bakteriemi, bronkitt, bursitt, cellulitt, kolecystitt, diaré, divertikulitt, endokarditt (mistenkt), gastroenteritt, hepatitt B, herpes zoster, leggsår, munninfeksjon, osteomyelitt, otitt, peritonitt, pneumoni, pyelonefritt, sepsis, septisk artritt, sinusitt, hudinfeksjon, hudsår, urinveisinfeksjon, vaskulitt og sårinfeksjon. I den toårige aktiv-kontrollerte studien hvor pasientene ble behandlet med enten etanercept alene, metotreksat alene eller etanercept i kombinasjon med metotreksat, var hyppigheten av alvorlige infeksjoner sammenlignbar mellom

behandlingsgruppene. Det kan allikevel ikke utelukkes at kombinasjonen etanercept og metotreksat kan være assosiert med en økt forekomst av infeksjoner.

Det ble ikke funnet noen forskjeller i infeksjonshyppighet blant pasienter med plakkpsoriasis behandlet med etanercept og pasienter som fikk placebo i placebokontrollerte studier med opptil 24 ukers varighet. De alvorlige infeksjonene som etanercept-behandlede pasienter opplevde, inkluderte cellulitt, gastroenteritt, pneumoni, kolecystitt, osteomyelitt, gastritt, appendisitt, streptokokkfasciitt, myositt, septisk sjokk, divertikulitt og abscess. I de åpne og dobbeltblindede psoriasisartrittstudiene rapporterte én pasient om en alvorlig infeksjon (pneumoni).

Alvorlige og dødelige infeksjoner har blitt rapportert ved bruk av etanercept. Rapporterte patogener inkluderer bakterier, mykobakterier (inkludert tuberkulose), virus og sopp. Noen infeksjoner oppsto innen få uker etter behandlingsstart med etanercept hos pasienter med underliggende sykdom (f.eks. diabetes, kongestiv hjertesvikt, aktive eller kroniske infeksjoner) i tillegg til revmatoid artritt (se pkt. 4.4). Behandling med Nepexto kan øke dødeligheten hos pasienter med etablert sepsis.

Oppportunistiske infeksjoner har blitt rapportert i forbindelse med etanercept, inkludert invasive sopp-, parasitt- (inkl. protozo-), virale (inkludert herpes zoster), bakterielle (inkludert *Listeria* og *Legionella*) og atypiske mykobakterielle infeksjoner. I et samlet datasett av kliniske studier, var den totale forekomsten av oppportunistiske infeksjoner 0,09 % for de 15 402 personene som fikk etanercept. Eksponeringstilpasset hyppighet var 0,06 hendelser per 100 pasientår. Erfaring etter markedsføring viser at omtrent halvparten av alle globale tilfeller av oppportunistiske infeksjoner var invasive soppinfeksjoner. De invasive soppinfeksjonene som ble rapportert oftest, inkluderte *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Invasive soppinfeksjoner sto for mer enn halvparten av alle dødsfall blant pasientene som utviklet oppportunistiske infeksjoner. Flertallet av rapportene med fatalt utfall, var hos pasienter med *Pneumocystis* pneumoni, uspesifiserte systemiske soppinfeksjoner og aspergillose (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Voksne pasienters serum ble testet for autoantistoffer ved flere tidspunkter. Av de pasientene med revmatoid artritt som ble evaluert for antinukleære antistoffer (ANA), var prosentandelen av pasienter som utviklet ny positiv ANA ($\geq 1:40$) høyere i gruppen behandlet med etanercept (11 %) enn i gruppen som fikk placebo (5 %). Prosentandelen av pasienter som utviklet nye positive anti-doppeltrådede DNA-antistoffer var også høyere ved radioimmunoassay (15 % av pasientene behandlet med etanercept sammenlignet med 4 % av pasientene som fikk placebo) og ved *Crithidia luciliae* assay (3 % av pasientene behandlet med etanercept sammenlignet med ingen av pasientene som fikk placebo). Andelen pasienter behandlet med etanercept som utviklet antikardiolipin-antistoffer økte tilsvarende sammenlignet med pasienter som fikk placebo. Det er ukjent hvordan langtidsbehandling med etanercept påvirker utviklingen av autoimmune sykdommer.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av pasienter, inkludert de som er revmatoid faktor-positive, som har utviklet andre autoantistoffer i forbindelse med lupuslignende syndrom eller utslett som ved klinisk presentasjon og biopsi svarer til subakutt kutan lupus eller diskoid lupus.

Pancytopeni og aplastisk anemi

Det har etter markedsføring blitt rapportert om tilfeller av pancytopeni og aplastisk anemi som også har hatt dødelig utgang (se pkt. 4.4).

Interstitiell lungesykdom

I kontrollerte kliniske studier med etanercept på tvers av alle indikasjoner var frekvensen (insidensandelen) av interstitiell lungesykdom hos pasienter som fikk etanercept uten samtidig metotreksat, på 0,06 % (frekvens sjelden). I de kontrollerte kliniske studiene som tillot samtidig behandling med etanercept og metotreksat, var frekvensen (insidensandelen) av interstitiell lungesykdom på 0,47 % (frekvens mindre vanlig). Det har kommet spontane rapporter etter

markedsføring på interstitiell lungesykdom (inkludert pneumonitt og pulmonal fibrose), noen av disse hadde fatale utfall.

Samtidig behandling med anakinra

Det ble i studier observert større hyppighet av alvorlige infeksjoner blant voksne pasienter som fikk samtidig behandling med etanercept og anakinra enn blant pasienter som fikk behandling med etanercept alene, og 2 % (3/139) av pasientene utviklet nøyтроpeni (absolutt nøyтроfilitall <1000/mm³). Én pasient som led av nøyтроpeni, utviklet cellulitis som forsvant etter sykehusinnleggelse (se pkt. 4.4 og 4.5).

Økte nivåer av leverenzzymer

I de dobbelblindede periodene av kontrollerte kliniske studier med etanercept på tvers av alle indikasjoner var frekvensen (insidensandelen) av bivirkninger i form av økte nivåer av leverenzzymer hos pasienter som fikk etanercept uten samtidig metotreksatbehandling, på 0,54 % (frekvens mindre vanlig). I de dobbelblindede periodene med kontrollerte kliniske studier som tillot samtidig behandling med etanercept og metotreksat, var frekvensen (insidensandelen) av bivirkninger i form av økte nivåer av leverenzzymer på 4,18 % (frekvens vanlig).

Autoimmun hepatitt

I kontrollerte kliniske studier med etanercept på tvers av alle indikasjoner var frekvensen (insidensandelen) av autoimmun hepatitt hos pasienter som fikk etanercept uten samtidig metotreksat, på 0,02 % (frekvens sjelden). I de kontrollerte kliniske studiene som tillot samtidig behandling med etanercept og metotreksat, var frekvensen (insidensandelen) av autoimmun hepatitt på 0,24 % (frekvens mindre vanlig).

Pediatrisk populasjon

Bivirkninger hos barn med juvenil idiopatisk artritt

Generelt var bivirkningene hos barn med juvenil idiopatisk artritt av samme frekvens og type som dem sett hos voksne pasienter. Forskjeller fra voksne og andre spesielle hensyn er diskutert i de påfølgende avsnitt.

Type infeksjoner sett i kliniske studier hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt fra 2 til 18 år var generelt milde til moderate og i samsvar med dem vanligvis sett hos polikliniske barnepopulasjoner. Alvorlige bivirkninger rapportert inkluderte varicella med tegn og symptomer på aseptisk meningitt som ble behandlet uten sekvele (se også pkt. 4.4), blindtarmbetennelse, gastroenteritt, depresjon/personlighetsforstyrrelser, hudsår, øsofagitt/gastritt, septisk sjokk grunnet gruppe A streptokokker, type I diabetes mellitus og infeksjon i bløtdeler og postoperative sår.

I en studie med barn med juvenil idiopatisk artritt i alderen 4 til 17 år, utviklet 43 av 69 (62 %) barn en infeksjon mens de fikk etanercept i løpet av 3 måneder av studien (del 1, åpen studie), og frekvens og alvorlighetsgrad av infeksjonene var sammenlignbar hos 58 pasienter som gjennomførte 12 måneders åpen forlenget behandling. Typer og andel av bivirkninger hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt tilsvarte dem sett i studier med etanercept hos voksne pasienter med revmatoid artritt, og flesteparten var milde. Flere av bivirkningene ble rapportert oftere hos de 69 pasienter med juvenil idiopatisk artritt som fikk etanercept i 3 måneder sammenlignet med de 349 voksne pasientene med revmatoid artritt. Dette inkluderte hodepine (19 % av pasientene, 1,7 hendelser per pasientår), kvalme (9 %, 1,0 hendelse per pasientår), magesmerter (19 %, 0,74 % hendelser per pasientår) og oppkast (13 %, 0,74 hendelser per pasientår).

Det var 4 rapporter om makrofag aktiveringssyndrom i kliniske studier på juvenil idiopatisk artritt.

Etter markedsføring er det rapportert om inflammatorisk tarmsykdom og uveitt hos pasienter med JIA som er behandlet med etanercept, inkludert noen få tilfeller som indikerer positiv gjentatt provokasjon («rechallenge») (se pkt. 4.4).

Bivirkninger hos barn med plakkpsoriasis

I en 48-ukers studie med 211 barn i alderen 4 til 17 år med pediatrik plakkpsoriasis tilsvarte de rapporterte bivirkningene de som var observert i tidligere studier hos voksne med plakkpsoriasis.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det ble ikke observert dosebegrensende toksisitet i løpet av kliniske studier med revmatoid artritt-pasienter. Det høyeste dosenivået som ble vurdert var en intravenøs startdose på 32 mg/m² etterfulgt av subkutane doser på 16 mg/m² gitt to ganger per uke. En pasient med revmatoid artritt selvadministrerte 62 mg etanercept subkutan to ganger per uke i tre uker ved et uhell, uten å oppleve bivirkninger. Det foreligger ingen kjent antidot mot etanercept.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α)-hemmere, ATC-kode: L04AB01

Nepexto er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Tumornekrosefaktor (TNF) er et dominant cytokin i den inflammatoriske prosessen av revmatoid artritt. Forhøyede nivåer av TNF er også funnet i leddvæsken og i psoriasisplakk hos pasienter med psoriasisartritt og i serum og synovialt vev hos pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt). Ved plakkpsoriasis fører infiltrasjon av inflammatoriske celler, inkludert T-celler, til økte TNF-nivåer i psoriasislesjoner sammenlignet med nivåene i ikke-affisert hud. Etanercept er en kompetitiv hemmer av TNF sin binding til TNF-reseptorene på celleoverflaten, og hemmer dermed den biologiske aktiviteten av TNF. TNF og lymfotoksin (LT) er pro-inflammatoriske cytokiner som bindes til to forskjellige celleoverflatereseptorer: tumornekrosefaktorreseptorene (TNFR-er) 55 kilodalton (p55) og 75 kilodalton (p75). Begge TNFR-ene finnes naturlig i membranbundne og løselige former. Løselige TNFR-er er antatt å regulere den biologiske aktiviteten av TNF.

TNF og lymfotoksin finnes primært som homotrimere, hvor den biologiske aktiviteten avhenger av kryssbinding til TNF-reseptorene på celleoverflaten. Dimere løselige reseptorer som etanercept, har en høyere affinitet til TNF enn monomere reseptorer og er en betraktelig mer potent kompetitiv hemmer av TNF sin binding til de cellulære reseptorene. I tillegg vil halveringstiden i serum forlenges ved å bruke Fc-regionen på immunoglobulinet som fusjonselement i oppbyggingen av en dimerreseptor.

Virkningsmekanisme

Mye av leddpatologien ved revmatoid artritt og Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og hudpatologien ved plakkpsoriasis er mediert av pro-inflammatoriske molekyler som er sammenkoblet

i et nettverk kontrollert av TNF. Virkningsmekanismen til etanercept er antatt å være dens kompetitive hemming av TNF sin binding til TNF-reseptorer på celleoverflaten, noe som hemmer TNF-mediert cellulær respons ved å gjøre TNF biologisk inaktiv. Etanercept kan også påvirke biologiske responser kontrollert av ytterligere molekylære undergrupper (f.eks. cytokiner, adhesjonsmolekyler eller proteinaser) som er induisert eller regulert av TNF.

Klinisk effekt og sikkerhet

Dette avsnittet presenterer data fra fire randomiserte kontrollerte studier hos voksne med revmatoid artritt, én studie hos voksne med psoriasisartritt, én studie hos voksne med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), én studie hos voksne med ikke-radiografisk aksial spondyloartritt, fire studier hos voksne med plakkpsoriasis, tre studier med juvenil idiopatisk artritt og én studie hos barn med plakkpsoriasis.

Voksne pasienter med revmatoid artritt

Effekten av etanercept ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie. Studien evaluerte 234 voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt, som ikke hadde respondert på behandling med minst én, men ikke mer enn fire, sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Doser på 10 mg eller 25 mg etanercept eller placebo ble administrert subkutant to ganger per uke i 6 sammenhengende måneder. Resultatene fra denne kontrollerte studien ble uttrykt i prosentvis bedring av revmatoid artritt ved bruk av American College of Rheumatology (ACR) responskriterier.

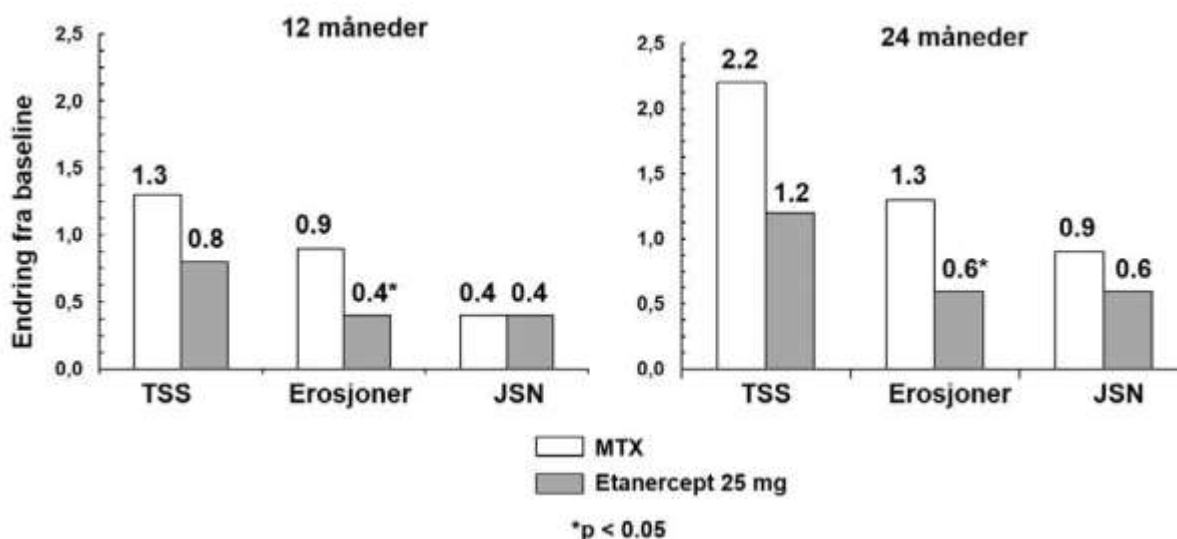
ACR 20- og 50-responser var høyere hos pasienter behandlet med etanercept ved 3 og 6 måneder enn hos pasienter behandlet med placebo (ACR 20: etanercept 62 % og 59 %, placebo 23 % og 11 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; ACR 50: etanercept 41 % og 40 %, placebo 8 % og 5 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; $p < 0,01$ etanercept vs. placebo ved alle målingstider for både ACR 20- og ACR 50-responser).

Ca. 15 % av pasientene som fikk etanercept oppnådde en ACR 70-respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre enn 5 % av pasientene i placeboarmen. Hos pasientene som fikk etanercept kom de kliniske responsene generelt 1 til 2 uker etter behandlingsstart og forekom nesten alltid innen 3 måneder. En doserespons ble observert; resultater med 10 mg lå mellom placebo og 25 mg. Etanercept var signifikant bedre enn placebo i alle deler av ACR-kriteriene såvel som andre parametre på sykdomsaktivitet for revmatoid artritt som ikke er inkludert i ACR responskriteriene, slik som morgenstivhet. En helsevurderingsundersøkelse (Health Assessment Questionnaire – HAQ), som inkluderte områdene nedsatt funksjonsevne, vitalitet, mental helse, generell helsestatus og artritt-assosiert helsestatus ble administrert hver tredje måned i løpet av studien. Alle områdene av HAQ ble forbedret hos pasienter behandlet med etanercept sammenlignet med kontroller ved 3 og 6 måneder. Etter seponering av etanercept kom symptomer på artritt generelt tilbake innen en måned. Basert på resultater fra åpne studier resulterte gjenintroduksjon av behandling med etanercept etter seponeringer i opptil 24 måneder i responser av samme størrelsesorden som hos pasienter som fikk behandling med etanercept uten opphold. Fortsatt vedvarende responser er sett i opptil 10 år i åpne forlengelsesstudier når pasientene mottok etanercept uten opphold.

Effekten av etanercept ble sammenlignet med metotreksat i en randomisert, aktiv-kontrollert studie med blindet radiografisk evaluering som primært endepunkt hos 632 voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt (<3 års varighet), som ikke tidligere var blitt behandlet med metotreksat. Doser på 10 mg eller 25 mg etanercept ble administrert subkutant (SC) to ganger per uke i opptil 24 måneder. Metotreksat-doser ble gradvis opptrappet fra 7,5 mg/uke til en maksimal dose på 20 mg/uke i de første 8 ukene av studien og fortsatte deretter i opptil 24 måneder. Den kliniske bedringen med etanercept 25 mg med virkning etter 2 uker var lik den man hadde sett i tidligere studier og ble vedlikeholdt i opptil 24 måneder. Ved baseline hadde pasientene en moderat grad av nedsatt funksjonsevne med en gjennomsnittlig HAQ-score på 1,4 til 1,5. Behandling med etanercept 25 mg resulterte i betydelig bedring etter 12 måneder, hvor omtrent 44 % av pasientene hadde oppnådd en normal HAQ-score (mindre enn 0,5). Denne bedringen ble opprettholdt i år 2 av denne studien.

I denne studien ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som endring i Total Sharp Score (TSS) og dens delkomponenter, antall erosjoner (erosjonsscore) og score for leddspalteavsmalning (Joint Space Narrowing (JSN)-score). Røntgenbilder av hender og føtter ble vurdert ved baseline og etter henholdsvis 6, 12 og 24 måneder. Dosen på 10 mg etanercept hadde gjennomgående mindre effekt på den strukturelle skaden enn dosen på 25 mg. Dosen på 25 mg etanercept var signifikant bedre enn metotreksat hva gjelder erosjonsscore etter både 12 og 24 måneder. Forskjellene mellom metotreksat og etanercept 25 mg var ikke statistisk signifikante med hensyn til TSS og JSN. Resultatene er skissert i figuren nedenfor.

Radiografisk progresjon: sammenligning av etanercept vs. metotreksat hos pasienter med revmatoid artritt av <3 års varighet



I en annen aktiv-kontrollert, dobbeltblind, randomisert studie, ble klinisk effekt, sikkerhet og radiografisk progresjon hos revmatoid artritt-pasienter behandlet med etanercept alene (25 mg to ganger i uken), metotreksat alene (7,5–20 mg ukentlig, median dose 20 mg) eller en kombinasjon av etanercept og metotreksat initiert samtidig, sammenlignet hos 682 voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt av 6 måneders til 20 års varighet (median 5 år), som hadde mindre enn tilfredsstillende respons på minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD) annet enn metotreksat.

Pasienter i behandlingsgruppen som fikk etanercept i kombinasjon med metotreksat, hadde signifikant høyere ACR 20-, ACR 50- og ACR 70-responser og forbedringer av DAS- og HAQ-score ved både 24 og 52 uker enn pasienter i begge monoterapibehandlingsgruppene (resultater er vist i tabellen nedenfor).

Det ble også observert signifikante fordeler med etanercept i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med etanercept monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder.

Kliniske effektresultater etter 12 måneder: Sammenligning av etanercept vs. metotreksat vs. etanercept i kombinasjon med metotreksat hos pasienter med revmatoid artritt av 6 måneders til 20 års varighet

Endepunkt	Metotreksat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + metotreksat (n = 231)
ACR-responser^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,φ}
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,φ}
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,φ}
DAS			
Score ved baseline ^b	5,5	5,7	5,5
Score ved uke 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisjon (forbedring) ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ			
Baseline	1,7	1,7	1,8
Uke 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Pasienter som ikke fullførte 12 måneder i studien ble ansett som ikke-responderer.

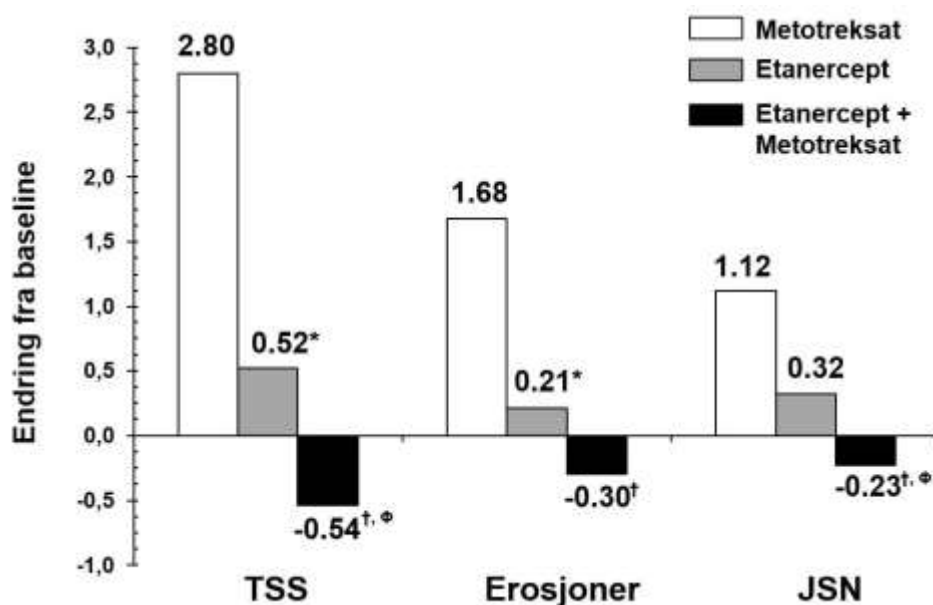
b: Verdier for DAS (Disease Activity Score) er gjennomsnittsverdier.

c: Remisjon er definert som DAS < 1,6

Parvis sammenligning p-verdier: † = p < 0,05 for sammenligninger av etanercept + metotreksat vs. metotreksat og φ = p < 0,05 for sammenligninger av etanercept + metotreksat vs. etanercept.

Radiografisk progresjon ved 12 måneder var signifikant mindre i etanercept-gruppen enn i metotreksat-gruppen, mens kombinasjonen var signifikant bedre enn begge monoterapiene med hensyn til å redusere radiografisk progresjon (se nedenforstående figur).

Radiografisk progresjon: Sammenligning av Etanercept vs. metotreksat vs. Etanercept i kombinasjon med metotreksat hos pasienter med revmatoid artritt av 6 måneders til 20 års varighet (resultater ved 12 måneder)



Parvis sammenligning p-verdier: * = $p < 0,05$ for sammenligninger av etanercept vs. metotreksat, † = $p < 0,05$ for sammenligninger av etanercept + metotreksat vs. metotreksat og $\Phi = p < 0,05$ for sammenligninger av etanercept + metotreksat vs. etanercept.

Det ble også observert signifikante fordeler med etanercept i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med etanercept monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder. Tilsvarende ble de signifikante fordelene med etanercept monoterapi sammenlignet med metotreksat monoterapi også observert etter 24 måneder.

I en analyse der alle pasienter som ikke fullførte studien av ulike årsaker, ble ansett å ha sykdomsprogresjon, var prosentandelen av pasienter uten progresjon (TSS-endring $\leq 0,5$) ved 24 måneder høyere i gruppene behandlet med etanercept i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med etanercept alene og metotreksat alene (henholdsvis 62 %, 50 % og 36 %; $p < 0,05$). Forskjellen mellom etanercept alene og metotreksat alene var også signifikant ($p < 0,05$). Blant pasienter som fullførte 24 måneders behandling i studien, var andelen uten progresjon henholdsvis 78 %, 70 % og 61 %.

Sikkerhet og effekt av 50 mg etanercept (to 25 mg subkutane injeksjoner) administrert én gang per uke ble vurdert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 420 pasienter med aktiv revmatoid artritt. I denne studien fikk 53 pasienter placebo, 214 pasienter fikk 50 mg etanercept én gang per uke og 153 pasienter fikk 25 mg etanercept to ganger per uke. Sikkerhets- og effektprofilene for de to behandlingsregimene med etanercept var sammenlignbare ved uke 8 med hensyn til tegn og symptomer på revmatoid artritt; data ved 16 uker ga ikke sammenlignbare verdier (non-inferiority) for de to behandlingsregimene.

Voksne pasienter med psoriasisartritt

Effekten av etanercept ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med 205 pasienter med psoriasisartritt. Pasientene var mellom 18 og 70 år og hadde aktiv psoriasisartritt (≥ 3 hovne ledd og ≥ 3 ømme ledd) i minst én av følgende former: (1) distal interfalangeal (DIP) affeksjon; (2) polyartikulær artritt (fravær av revmatoide noduli og tilstedeværelse av psoriasis); (3) arthrites mutilans (polyartritt); (4) asymmetrisk psoriasisartritt; eller (5) spondylittlignende ankylose. Pasienter hadde også plakkpsoriasis med kvalifiserende lesjoner på ≥ 2 cm i diameter. Pasienter hadde tidligere blitt behandlet med NSAIDs (86 %), DMARDs (80 %) og kortikosteroider (24 %). Pasienter på metotreksatbehandling (stabile i ≥ 2 måneder) kunne fortsette på stabile doser på ≤ 25 mg metotreksat per uke. Doser på 25 mg etanercept (basert på dosefinnende studier hos pasienter med revmatoid artritt) eller placebo ble administrert subkutant to ganger i uken i seks måneder. Ved avslutningen av den dobbeltblinde studien kunne pasienter delta i en langvarig, åpen forlengelsesstudie slik at total varighet ble opptil to år.

Klinisk respons ble uttrykt som prosentandel pasienter som oppnådde ACR 20-, 50- og 70-respons og som prosentandel pasienter med forbedringer i henhold til PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Resultatene er oppsummert i tabellen nedenfor.

Respons hos pasienter med psoriasisartritt i en placebokontrollert studie

Psoriasisartritt-respons		Prosentandel pasienter	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Måned 3	15	59 ^b
	Måned 6	13	50 ^b
ACR 50	Måned 3	4	38 ^b
	Måned 6	4	37 ^b
ACR 70	Måned 3	0	11 ^b
	Måned 6	1	9 ^c
PsARC	Måned 3	31	72 ^b
	Måned 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanercept subkutant to ganger per uke

^b p < 0,001, etanercept vs. placebo

^c p < 0,01, etanercept vs. placebo

Blant pasientene med psoriasisartritt som fikk etanercept, var den kliniske responsen et faktum ved første visitt (4 uker), og den ble holdt ved like gjennom seks måneders behandling. Etanercept var signifikant bedre enn placebo ved alle målinger av sykdomsaktivitet (p < 0,001), og responsen var lik både med og uten samtidig behandling med metotreksat. Livskvaliteten for psoriasisartritt-pasientene ble ved hvert besøk vurdert ved hjelp av HAQ-invaliditetsindeks. Invaliditetsindeks-score var signifikant forbedret ved alle tidspunkt hos psoriasisartritt-pasientene behandlet med etanercept sammenlignet med placebo (p < 0,001).

I psoriasisartritt-studien ble radiografiske endringer vurdert. Radiografi av hender og håndledd ble gjennomført ved baseline og ved måned 6, 12 og 24. Modifisert TSS ved 12 måneder er presentert i tabellen nedenfor. I en analyse der alle pasientene som av en eller annen grunn falt fra studien ble ansett å ha progresjon, var prosentandelen av pasienter uten progresjon (TSS-ændring ≤ 0,5) ved 12 måneder høyere i etanercept-gruppen sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 73 % mot 47 %,

p ≤ 0,001). Effekten av etanercept på radiografisk progresjon ble opprettholdt hos pasienter som fortsatte med behandling gjennom det andre året. Forsinkelse av perifer leddskade ble observert hos pasienter med polyartikulær symmetrisk artritt.

Gjennomsnittlig (SE) årlig endring fra baseline i total sharp score

Tid	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Måned 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE=standardfeil

^a p = 0,0001

Behandling med etanercept medførte en bedring av fysisk funksjon i løpet av den dobbeltblinde perioden og bedringen ble opprettholdt i løpet av den langvarige eksponeringen på opptil to år.

På grunn av lite antall studerte pasienter finnes det ikke tilstrekkelig dokumentasjon for effekt av etanercept hos pasienter med ankyloserende spondylittlignende og arthrititis mutilans psoriatisk artropati.

Det er ikke gjennomført studier med dosering 50 mg én gang per uke hos pasienter med psoriasisartritt. Dokumentasjon av effekt ved dosering én gang ukentlig hos denne pasientgruppen er basert på data fra studier hos pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt).

Voksne pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

Effekten av etanercept ved Bekhterevs sykdom ble vurdert i tre randomiserte, dobbeltblinde studier som sammenlignet to ganger ukentlig administrasjon av 25 mg etanercept og placebo. Totalt 401 pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), hvorav 203 ble behandlet med etanercept, ble inkludert. Den største av disse studiene (n = 277) inkluderte pasienter mellom 18 og 70 år som hadde aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) definert som visuell analog skala (VAS) score på ≥ 30 for gjennomsnittlig varighet og intensitet av morgenstivhet pluss VAS-score på ≥ 30 for minst to av følgende tre parametre: pasientens totale vurdering; gjennomsnittlig VAS-score for nattlige ryggmerter og totale ryggmerter; gjennomsnittlig score for ti spørsmål på BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Pasienter som fikk DMARDs, NSAIDs eller kortikosteroider kunne fortsette med disse i stabiliserte doser. Pasienter med fullstendig spinal ankylose var ikke inkludert i studien. Doser på 25 mg etanercept (basert på dosefinnende studier hos pasienter med revmatoid artritt) eller placebo ble administrert subkutant to ganger i uken i seks måneder hos 138 pasienter.

Primært mål på effekt (ASAS 20) var $\geq 20\%$ økning i responskriteriene for minst 3 av de 4 ASAS-områdene (ASAS – Assessment in Ankylosing Spondylitis) (pasientens totale vurdering, ryggmerter, BASFI og inflammasjon), uten forverring i det gjenstående området. ASAS 50- og 70-respons er vurdert ut fra de samme kriteriene, men med henholdsvis 50 % eller 70 % forbedring.

Sammenlignet med placebo ga behandling med etanercept signifikant forbedring i ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 så tidlig som to uker etter behandlingsstart.

Respons hos pasienter med ankyloserende spondylitt i en placebokontrollert studie

Ankyloserende spondylitt-respons	Prosentandel pasienter	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 uker	22	46 ^a
3 måneder	27	60 ^a
6 måneder	23	58 ^a
ASAS 50		
2 uker	7	24 ^a
3 måneder	13	45 ^a
6 måneder	10	42 ^a
ASAS 70		
2 uker	2	12 ^b
3 måneder	7	29 ^b
6 måneder	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanercept vs. placebo

^b p = 0,002, etanercept vs. placebo

Blant pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) som fikk etanercept, var den kliniske responsen et faktum ved første visitt (to uker), og den ble holdt ved like gjennom seks måneders behandling. Responsen var den samme hos pasienter som fikk annen samtidig behandling ved baseline som hos de som ikke fikk annen behandling ved baseline.

Lignende resultater ble funnet i to mindre studier på Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt).

I en fjerde studie ble sikkerhet og effekt av 50 mg etanercept (to 25 mg subkutane injeksjoner) administrert én gang per uke og 25 mg etanercept administrert to ganger per uke, vurdert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 356 pasienter med aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt). Sikkerhets- og effektprofilene ved dosering 50 mg én gang per uke eller 25 mg to ganger per uke, var like.

Voksne pasienter med ikke-radiografisk aksial spondyloartritt

Effekten av etanercept hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (nr-AxSpa) ble vurdert i en randomisert, 12-ukers dobbelblindet, placebokontrollert studie. Studien evaluerte 215 voksne pasienter (modifisert «intent-to-treat»-populasjon) med aktiv nr-AxSpa (i alderen 18 til 49 år), definert som de pasientene som tilfredsstilte klassifiseringskriteriene til ASAS for aksial spondyloartritt, men som ikke tilfredsstilte de modifiserte New York-kriteriene for AS. Pasientene måtte også ha en utilstrekkelig respons eller intoleranse for to eller flere NSAIDs. I den dobbelblinde fasen fikk pasientene etanercept 50 mg ukentlig eller placebo i 12 uker. Primært mål på effekt (ASAS 40) var en 40 % forbedring i minst tre av de fire ASAS-domenene og fravær av forverring i det gjenværende domenet. Den dobbeltblinde fasen ble etterfulgt av en åpen fase hvor alle pasientene fikk etanercept 50 mg ukentlig i opptil ytterligere 92 uker. MR av iliosakralledd (SIJ) og ryggrad ble innhentet for å vurdere inflammasjon ved baseline, ved uke 12 og uke 104.

Sammenlignet med placebo resulterte behandling med etanercept i statistisk signifikant forbedring i ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6. Signifikant forbedring ble også observert for ASAS partiell remisjon og BASDAI 50. Resultatene fra uke 12 er vist i tabellen nedenfor.

Effektrespons i placebokontrollert nr-AxSpa-studie: prosentandel pasienter som nådde endepunkt

Dobbelblind klinisk respons ved uke 12	Placebo n = 106 til 109*	Etanercept n = 103 til 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS partiell remisjon	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Noen pasienter ga ikke fullstendige data for hvert endepunkt

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Henholdsvis ^a: $p < 0,001$, ^b: $<0,01$ og ^c: $<0,05$, mellom etanercept og placebo

Ved uke 12 var det en statistisk signifikant forbedring i SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)-score for iliosakralleddet (SIJ), som målt ved MR for pasientene som fikk etanercept. Justert gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet var 3,8 for pasienter behandlet med etanercept (n = 95) versus 0,8 for pasienter behandlet med placebo (n = 105) ($p < 0,001$). Ved uke 104 var gjennomsnittlig endring i SPARCC-score fra baseline 4,64 for SIJ (n = 153) og 1,40 for ryggrad (n = 154), som målt ved MR hos alle pasienter behandlet med etanercept.

Etanercept viste statistisk signifikant større forbedring fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo, i de fleste vurderinger av helse relatert livskvalitet og fysisk funksjon, inkludert BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D-score for generell helsetilstand og score for fysisk komponent i SF-36.

Den kliniske responsen blant nr-AxSpa-pasienter som fikk etanercept, var et faktum ved første visitt (2 uker) og ble opprettholdt gjennom 2 år med behandling. Forbedringer i helse relatert livskvalitet og fysisk funksjon ble også opprettholdt gjennom 2 år med behandling. Dataene fra de 2 årene avdekket ingen nye funn vedrørende sikkerhet. Ved røntgen av ryggrad ved uke 104 hadde 8 personer progrediert til bilateral grad 2-score i henhold til modifisert 'New York Radiological Grade', noe som indikerer aksial spondyloartropati.

Voksne pasienter med plakkpsoriasis

Etanercept anbefales til bruk hos pasienter som definert i pkt. 4.1. Pasienter som «ikke har respondert på» i målpopulasjonen, er definert ved utilstrekkelig respons (PASI < 50 eller PGA dårligere enn god)

eller forverring av sykdom under behandling, og som mottok adekvat dose i tilstrekkelig lang tid til å vurdere respons med minimum hver av de tre viktigste systemiske behandlingene som er tilgjengelig.

Effekt av etanercept versus andre systemiske behandlinger hos pasienter med moderat til alvorlig psoriasis (som har respondert på andre systemiske behandlinger), har ikke blitt vurdert i studier som direkte sammenligner etanercept med andre systemiske behandlinger. Sikkerhet og effekt av etanercept ble i stedet vurdert i fire randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. Det primære effektendepunktet i alle fire studiene var andel pasienter i hver behandlingsgruppe som oppnådde PASI 75 (dvs. minst 75 % forbedring i 'Psoriasis Area and Severity Index'-score i forhold til baseline) ved 12 uker.

Studie 1 var en fase 2-studie med pasienter over 18 år med aktiv, men klinisk stabil plakkpsoriasis som involverte ≥ 10 % av kroppsoverflaten. Etthundreogtolv (112) pasienter ble randomisert til å motta enten en dose på 25 mg etanercept (n = 57) eller placebo (n = 55) to ganger per uke i 24 uker.

Studie 2 vurderte 652 pasienter med kronisk plakkpsoriasis ved hjelp av samme inklusjonskriterier som studie 1, men i tillegg med et minimum psoriasisområde og alvorlighetsgrad (PASI) på 10 ved screening.

Etanercept ble administrert i doser på 25 mg én gang per uke, 25 mg to ganger per uke eller 50 mg to ganger per uke i seks påfølgende måneder. I løpet av de første 12 ukene av den dobbeltblinde behandlingsperioden fikk pasientene placebo eller én av de tre ovennevnte etanercept-dosene. Etter 12 ukers behandling begynte pasientene i placebogruppen behandling med blindet etanercept (25 mg to ganger per uke); pasienter i de aktive behandlingsgruppene fortsatte på den dosen de opprinnelig var randomisert til, fram til uke 24.

Studie 3 vurderte 583 pasienter og hadde samme inklusjonskriterier som studie 2. Pasienter i denne studien mottok en dose på 25 mg eller 50 mg etanercept eller placebo to ganger per uke i 12 uker, og deretter fikk alle pasienter åpen behandling med 25 mg etanercept to ganger per uke i ytterligere 24 uker

Studie 4 vurderte 142 pasienter og inklusjonskriteriene var som for studie 2 og 3. Pasienter i denne studien mottok en dose på 50 mg etanercept eller placebo én gang per uke i 12 uker, og deretter fikk alle pasienter åpen behandling med 50 mg etanercept én gang per uke i ytterligere 12 uker.

I studie 1 hadde pasientgruppen behandlet med etanercept signifikant høyere andel av pasienter med PASI 75-respons ved uke 12 (30 %) sammenlignet med gruppen behandlet med placebo (2 %) ($p < 0,0001$). Ved 24 uker hadde 56 % av pasientene i gruppen som ble behandlet med etanercept oppnådd PASI 75 sammenlignet med 5 % av pasientene som fikk placebo. De viktigste resultatene fra studie 2, 3 og 4 er vist nedenfor.

Respons hos pasienter med psoriasis i studie 2, 3 og 4

Respons (%)	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg to ggr/uke	50 mg to ggr/uke	25 mg to ggr/uke	50 mg to ggr/uke		50 mg én ggr/uke	50 mg én ggr/uke			
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
uke 12	uke 12	uke 24 ^a	uke 12	uke 24 ^a	uke 12	uke 12	uke 12	uke 12	uke 12	uke 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b klar eller nesten klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ sammenlignet med placebo

^a Ingen statistiske sammenligninger med placebo ble gjort ved uke 24 i studie 2 og 4 siden den originale placebogruppen fikk etanercept 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke fra uke 13 til uke 24.

^b Dermatologist Static Global Assessment. Klar eller nesten klar defineres som 0 eller 1 på en skala fra 0 til 5.

Blant pasienter med plakkpsoriasis som fikk etanercept, ble det sett signifikant respons i forhold til placebo ved første besøk (to uker). Denne ble opprettholdt i de 24 ukene med behandling.

I studie 2 var det også en periode hvor legemiddel ikke ble gitt til pasientene som oppnådde PASI-forbedringer på minst 50 % ved uke 24. I perioden uten behandling ble pasientene observert med tanke på antall rebound (PASI ≥ 150 % i forhold til utgangspunktet) og tid til relapse (definert som tap av minst halvparten av forbedringen som ble oppnådd mellom baseline og uke 24). I løpet av perioden uten behandling, returnerte psoriasis symptomene gradvis med en mediantid til relapse av sykdom på tre måneder. Det ble ikke observert rebound oppblussing eller psoriasisrelaterte alvorlige uønskede hendelser. Data tydet på at pasienter som initialt responderte på behandling, hadde fordel av gjentatt behandling med etanercept.

I studie 3 opprettholdt hovedandelen av pasientene (77 %) som initialt var randomisert til 50 mg to ganger per uke og fikk etanercept-dosen redusert til 25 mg to ganger per uke ved uke 12, PASI 75-respons ut uke 36. Hos pasienter som fikk 25 mg to ganger per uke gjennom hele studien, fortsatte forbedringen i PASI 75-responsen mellom uke 12 og 36.

I studie 4 hadde en høyere andel av pasientene i gruppen som fikk etanercept PASI 75 ved uke 12 (38 %) sammenlignet med den gruppen som fikk placebo (2 %) ($p < 0,0001$). Hos pasienter som fikk 50 mg én gang per uke gjennom hele studien, fortsatte forbedringen i effektresponsen hos 71 % som oppnådde PASI 75 i uke 24.

I åpne langtidsstudier (opptil 34 måneder) hvor etanercept ble administrert uten opphold, ble den kliniske responsen opprettholdt og sikkerheten var sammenlignbar med korttidsstudier.

En analyse av kliniske data avslørte ingen baseline sykdomskarakteristika som kan hjelpe klinikere med å velge det mest egnede doseringsalternativet (intermitterende eller kontinuerlig). Som en konsekvens av dette bør valget av intermitterende eller kontinuerlig behandling baseres på legens vurdering og pasientens individuelle behov.

Antistoffer mot etanercept

Antistoffer mot etanercept er blitt påvist i sera hos noen pasienter behandlet med etanercept. Disse antistoffene har generelt vært ikke-nøytraliserende og forbigående. Det er tilsynelatende ingen korrelasjon mellom utvikling av antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger.

Pediatrik populasjon

Barn med juvenil idiopatisk artritt

Sikkerheten og effekten av etanercept ble vurdert i en todelt studie med 69 barn som hadde polyartikulært forløp av juvenil idiopatisk artritt med varierte anfallstyper av juvenil idiopatisk artritt (polyartritt, pauciartritt, systemisk anfall). Pasienter fra 4 til 17 år med moderat til alvorlig aktivt polyartikulært forløp av juvenil idiopatisk artritt refraktær eller intolerant overfor metotreksat ble inkludert; pasienter forble på en stabil dose av ett ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel og/eller prednison (<0,2 mg/kg/dag eller 10 mg maksimalt). I del 1 fikk alle pasientene 0,4 mg/kg (maksimalt 25 mg per dose) etanercept subkutant to ganger per uke. I del 2 ble pasienter med en klinisk respons ved dag 90, randomisert til å fortsette med etanercept eller få placebo i fire måneder og ble vurdert for oppblussing av sykdommen. Respons ble målt ved å bruke ACR Pedi 30, definert som $\geq 30\%$ forbedring av minst tre av seks og $\geq 30\%$ forverring av ikke mer enn én av seks JRA kjernekriterier, inkludert telling av aktive ledd, bevegelseshemming, legens og pasientens/foreldrenes helhetsvurdering, funksjonsvurdering og erytrocytt sedimentasjonsrate (ESR). Oppblussing av sykdom ble definert som en $\geq 30\%$ forverring av tre av seks JRA kjernekriterier og $\geq 30\%$ forbedring av ikke mer enn én av seks JRA kjernekriterier og et minimum av to aktive ledd.

I del 1 av studien viste 51 av 69 (74 %) pasienter en klinisk respons og gikk inn i del 2. I del 2 opplevde 6 av de 25 (24 %) pasientene som fortsatte med etanercept et oppbluss av sykdom, sammenlignet med 20 av de 26 pasientene (77 %) som fikk placebo ($p = 0,007$). Fra starten av del 2 var median tid til oppbluss ≥ 116 dager for pasienter som fikk etanercept og 28 dager for pasienter som fikk placebo. Av de pasienter som viste en klinisk respons ved 90 dager og fortsatte i del 2 av studien, fortsatte noen av pasientene som forble på etanercept å bli bedre fra måned 3 til og med måned 7, mens de som fikk placebo ikke ble bedre.

I en åpen oppfølgingsstudie på sikkerhet fortsatte 58 pediatriske pasienter fra ovennevnte studie (pasientene var ≥ 4 år gamle ved tidspunkt for inklusjon) å få etanercept i inntil 10 år. Hyppighet av alvorlige bivirkninger og alvorlige infeksjoner økte ikke ved langtidseksponering.

Langtidssikkerheten ved bruk av etanercept alene ($n = 103$), etanercept pluss metotreksat ($n = 294$) eller metotreksat alene ($n = 197$) ble vurdert i opptil 3 år på bakgrunn av et register over 594 barn i alderen 2 til 18 år med juvenil idiopatisk artritt, hvorav 39 var i alderen 2 til 3 år. Totalt sett ble infeksjoner rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med etanercept sammenlignet med metotreksat alene (3,8 mot 2 %), og infeksjonene relatert til bruk av etanercept var alvorligere.

I en annen åpen, enkeltarmstudie ble 60 pasienter med utvidet oligoartritt (15 pasienter i alderen 2 til 4 år, 23 pasienter i alderen 5 til 11 år, og 22 pasienter i alderen 12 til 17 år), 38 pasienter med entesittrelatert artritt (i alderen 12 til 17 år) og 29 pasienter med psoriasisartritt (i alderen 12 til 17 år) behandlet med etanercept 0,8 mg/kg (opptil maksimalt 50 mg per dose); dosen ble gitt én gang per uke i 12 uker. Innenfor hver av JIA-subtypene møtte flertallet av pasientene kriteriene i ACR Pedi 30, og de viste klinisk forbedring av sekundære endepunkter, som antall ømme ledd og legens vurdering (physician global assessment). Sikkerhetsprofilen samsvarte med det som ble observert i andre JIA-studier.

Det er ikke utført studier hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt for å vurdere effektene av fortsatt behandling med etanercept hos dem som ikke responderer innen 3 måneder etter oppstart med etanercept. Det er heller ikke utført studier for å vurdere effektene av å avslutte behandlingen eller redusere den anbefalte dosen med etanercept etter langtidsbruk av etanercept hos pasienter med JIA.

Barn med plakkpsoriasis

Effekten av etanercept ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med 211 pediatriske pasienter i alderen 4 til 17 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (definert av en sPGA-score ≥ 3 , involvering $\geq 10\%$ av BSA og PASI ≥ 12). Kvalifiserte pasienter hadde tidligere fått lysterapi eller systemisk behandling, eller var utilstrekkelig kontrollert på topikal behandling.

Pasienter fikk etanercept 0,8 mg/kg (opptil 50 mg) eller placebo én gang per uke i 12 uker. Ved uke 12 hadde flere pasienter randomisert til etanercept en positiv effektrespons (f.eks. PASI 75) enn de som ble randomisert til placebo.

Pediatrisk plakkpsoriasis – utfall ved 12 uker

	Etanercept 0,8 mg/kg én gang/uke (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA «klar» eller «minimal», n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Forkortelse: sPGA-static Physician Global Assessment

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

Etter den 12-ukers dobbeltblinde behandlingsperioden fikk alle pasienter etanercept 0,8 mg/kg (opptil 50 mg) én gang per uke i ytterligere 24 uker. Responser observert i den åpne fasen tilsvarte de som var observert i den dobbeltblinde fasen.

Under en randomisert seponeringsperiode opplevde betydelig flere pasienter, randomisert på nytt til placebo, tilbakefall av sykdom (tap av PASI 75-respons) sammenlignet med pasienter som ble randomisert på nytt til etanercept. Med fortsatt behandling vedvarte responser i opp til 48 uker.

Sikkerhet og effekt ved langvarig bruk av etanercept 0,8 mg/kg (opptil 50 mg) én gang per uke, ble vurdert i en åpen forlengelsesstudie med 181 pediatriske pasienter med plakkpsoriasis i opptil 2 år utover den 48 uker lange studien som er omtalt ovenfor. Langtidserfaringen med etanercept var vanligvis sammenlignbar med den opprinnelige 48 uker lange studien og avslørte ikke nye sikkerhetsfunn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Serumverdier av etanercept ble bestemt via en ELISA-metode (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) som kan detektere ELISA-reaktive nedbrytningsprodukter så vel som modersubstansen.

Absorpsjon

Etanercept absorberes sakte fra det subkutane injeksjonsstedet, og maksimal plasmakonsentrasjon nås ca. 48 timer etter administrering av en enkeltdose. Absolutt biotilgjengelighet er 76 %. Med to ukentlige doser forventes ca. dobbelt så høye «steady state»-konsentrasjoner sammenlignet med en enkeltdose. Etter en enkeltdose på 25 mg etanercept gitt subkutan hos friske frivillige, er gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon $1,65 \pm 0,66$ mikrog/ml, og arealet under kurven (AUC) $235 \pm 96,6$ mikrog \times t/ml. Gjennomsnittlige serumkonsentrasjonsprofiler ved «steady state» hos pasienter som ble behandlet med 50 mg etanercept én gang per uke (n = 21) og pasienter behandlet med 25 mg etanercept to ganger per uke (n = 16), var C_{max} på henholdsvis 2,4 mg/l og 2,6 mg/l, C_{min} på henholdsvis 1,2 mg/l og 1,4 mg/l og partiell AUC på henholdsvis 297 mg \times t/l og 316 mg \times t/l. I en åpen, enkeltdose, crossover-studie med to behandlinger hos friske frivillige, ble én enkelt 50 mg/ml injeksjon med etanercept funnet å være bioekvivalent med to samtidige injeksjoner på 25 mg/ml.

I en analyse av populasjonsfarmakokinetikken hos pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) var etanercept «steady state» AUC henholdsvis 466 mikrogram \times t/ml og 474 mikrogram \times t/ml for 50 mg etanercept én gang per uke (n = 154) og 25 mg to ganger per uke (n = 148).

Distribusjon

En bieksponensiell kurve kreves for å beskrive konsentrasjon-tidskurven for etanercept. Det sentrale distribusjonsvolumet for etanercept er 7,6 l, mens distribusjonsvolumet ved «steady state» er 10,4 l.

Eliminasjon

Etanercept elimineres sakte fra kroppen. Halveringstiden er lang, ca. 70 timer. Clearance er ca. 0,066 l/t hos pasienter med revmatoid artritt, noe lavere enn 0,11 l/t som er observert hos friske frivillige. Videre er farmakokinetikken lik for etanercept hos pasienter med revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og plakkpsoriasis.

Det er ingen tilsynelatende farmakokinetisk forskjell mellom menn og kvinner.

Linearitet

Doseproporsjonalitet er ikke fullstendig evaluert, men det foreligger tilsynelatende ingen metning av clearance i doseringsintervallet.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Selv om man etter administrering av radiomerket etanercept til pasienter og frivillige gjenfinner radioaktivitet i urinen, ble det ikke observert økt konsentrasjon av etanercept hos pasienter med akutt nyresvikt. Tilfeller av nedsatt nyrefunksjon krever ikke endring av dose.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke observert økte konsentrasjoner av etanercept hos pasienter med akutt leversvikt. Tilfeller av nedsatt leverfunksjon krever ikke endring av dose.

Eldre

Alderens innvirkning på farmakokinetisk analyse av etanerceptkonsentrasjonen i serum ble studert. Estimert clearance og volum hos pasienter i alderen 65 til 87 år var den samme som for pasienter under 65 år.

Pediatrik populasjon

Barn med juvenil idiopatisk artritt

I studien på juvenil idiopatisk artritt med polyartikulært forløp, fikk 69 pasienter (i alderen 4 til 17 år) etanercept 0,4 mg/kg to ganger per uke i tre måneder. Serumkonsentrasjonsprofilene var de samme som hos voksne pasienter med revmatoid artritt. De yngste barna (4 år) hadde redusert clearance (økt clearance når normalisert mot vekt) sammenlignet med eldre barn (12 år) og voksne. Simulering av dosering antyder at mens eldre barn (10–17 år) vil ha serumnivåer nært til de sett hos voksne, vil yngre barn ha betydelig lavere nivåer.

Barn med plakkpsoriasis

Pasienter med pediatrik plakkpsoriasis (i alderen 4 til 17 år) ble administrert 0,8 mg/kg (opptil maksimalt 50 mg per uke) etanercept én gang per uke i opptil 48 uker. Gjennomsnittlige

bunnkonsentrasjoner i serum ved «steady state» varierte fra 1,6 til 2,1 mikrogram/ml ved 12, 24 og 48 uker. Disse gjennomsnittlige konsentrasjonene hos pasienter med pediatrik plakkpsoriasis tilsvarte konsentrasjonene sett hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (behandlet med 0,4 mg/kg etanercept to ganger per uke, opptil maksimal dose på 50 mg per uke). Disse gjennomsnittlige konsentrasjonene tilsvarte dem sett hos voksne pasienter med plakkpsoriasis behandlet med 25 mg etanercept to ganger per uke.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen dosebegrensende toksisitet eller målorgantoksisitet ble påvist i toksikologiske studier med etanercept. Etanercept ble vurdert som non-gentoksisk etter en hel rekke *in vitro*- og *in vivo*-tester. Karsinogenitetsstudier og standardvurderinger av fertilitet og postnatal toksisitet, ble ikke utført med etanercept på grunn av utviklingen av nøytraliserende antistoffer hos gnagere.

Etanercept induerte ikke letalitet eller synlige tegn på toksisitet hos mus eller rotter etter en enkeltdose på 2000 mg/kg gitt subkutan eller etter en enkeltdose på 1000 mg/kg gitt intravenøst. Etanercept avdekket ikke dosebegrensende toksisitet eller målorgantoksisitet hos cynomolgus-aper etter subkutan administrering to ganger per uke i 4 eller 26 påfølgende uker med en dose (15 mg/kg) som førte til AUC-basert serumkonsentrasjon av legemidlet som var over 27 ganger høyere enn den oppnådd hos mennesker ved anbefalt dose på 25 mg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumsitrat
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Glysin
Sukrose
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar de ferdigfylte sprøytene eller pennene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Nepexto kan oppbevares ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker, og skal deretter ikke avkjøles igjen. Nepexto skal kasseres dersom det ikke brukes innen fire uker etter at det er tatt ut av kjøleskapet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Nepexto 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Sprøyten er laget av klart glass (type 1) med en 27 gauge kanyle i rustfritt stål med avstivet kanylehette og FluroTec-belagt gummiplugg i bromobutyl, og inneholder 0,5 ml oppløsning.

Nepexto er tilgjengelig i pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter + 4 spritservietter, pakninger med 12 ferdigfylte sprøyter + 12 spritservietter, multipak inneholder 8 ferdigfylte sprøyter + 8 spritservietter (2 pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter + 4 spritservietter) og multipak inneholder 24 ferdigfylte sprøyter + 24 spritservietter (2 pakninger med 12 ferdigfylte sprøyter + 12 spritservietter). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Nepexto 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Sprøyten er laget av klart glass (type 1) med en 27 gauge kanyle i rustfritt stål med avstivet kanylehette og FluroTec-belagt gummipropp av bromobutyl, og inneholder 1 ml oppløsning. Nepexto er tilgjengelig i pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter + 4 spritservietter og pakninger med 12 ferdigfylte sprøyter + 12 spritservietter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Nepexto 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Ferdigfylt penn som inneholder en ferdigfylt sprøyte med Nepexto. Sprøyten inni pennen er laget av klart glass (type 1) med en 27 gauge kanyle i rustfritt stål med avstivet kanylehette og FluroTec-belagt gummipropp av bromobutyl, og inneholder 1 ml oppløsning.

Nepexto er tilgjengelig i pakninger med 4 ferdigfylte pinner + 4 spritservietter og pakninger med 12 ferdigfylte pinner + 12 spritservietter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte og 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Før injisering bør Nepexto ferdigfylt sprøyte til engangsbruk nå romtemperatur (omtrent 30 minutter). Oppløsningen skal ikke varmes opp på annen måte. Det anbefales at legemidlet brukes umiddelbart etter oppvarming. Kanyleheten skal ikke fjernes mens man venter på at den ferdigfylte sprøyten skal nå romtemperatur. Oppløsningen skal være klar til opaliserende, fargeløs til gul, og kan inneholde små gjennomsiktede eller hvite proteinpartikler.

Instruksjoner for tilberedning og administrering er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, avsnitt 7 «Bruksanvisning».

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Før injisering bør Nepexto ferdigfylte pinner til engangsbruk nå romtemperatur (omtrent 30 minutter). Kanyleheten skal ikke fjernes mens man venter på at den ferdigfylte pennen skal nå romtemperatur. Man kan se oppløsningen gjennom inspeksjonsvinduet, og den skal være klar til opaliserende, fargeløs til gul, og kan inneholde små gjennomsiktede eller hvite proteinpartikler.

Instruksjoner for tilberedning og administrering er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, avsnitt 7 «Bruksanvisning».

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan IRE Healthcare Limited.
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Lupin Limited (Biotech Division)
Gat No.-1156, Village: Ghotawade,
Taluka Mulshi, District: Pune - 412 115,
Maharashtra, India

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**
 1. Før markedsføring i det enkelte medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen enes med nasjonale myndigheter om endelig utforming av opplæringsmaterieil. Materieillet omfatter informasjon om korrekt og sikker bruk av de ferdigfylte penner/ferdigfylte sprøytene,

beregnet på helsepersonell som forventes å forskrive dette produktet og for å informere dem om at legemidlet ikke skal brukes av barn og ungdom som veier mindre enn 62,5 kg, samt et pasientkort til pasientene som bruker Nepexto.

2. Opplæringsmateriell til helsepersonell bør inneholde følgende nøkkelpunkter:
 - Opplæringsbrosjyre for å tilrettelegge for opplæring av pasienter i sikker bruk av de ferdigfylte pinner
 - Demonstrasjonsutstyr uten kanyle
 - Materiell som minner helsepersonell på at Nepexto ikke skal brukes av barn og ungdom som veier mindre enn 62,5 kg
 - Bruksanvisning som kan deles med pasientene

3. Pasientkortet til pasienter som behandles med Nepexto bør inneholde følgende nøkkelpunkter:
 - Risiko for opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (TB)
 - Risiko for kongestiv hjertesvikt
 - Nepexto skal ikke brukes av barn og ungdom som veier mindre enn 62,5 kg

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTON FOR FERDIGFYLTE SPRØYTER 25 MG – Emballasje med 4 og 12

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nepexto 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glysin, sukrose, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte sprøyter

4 spritservietter

12 ferdigfylte sprøyter

12 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1436/001 4 ferdigfylte sprøyter
EU/1/20/1436/002 12 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nepexto 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INDRE KARTON FOR FERDIGFYLTE SPRØYTER 25 MG (uten blue boks) komponent i multipak – 12 eller 4 ferdigfylte sprøyter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nepexto 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glysin, sukrose, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

12 ferdigfylte sprøyter

12 spritservietter

4 ferdigfylte sprøyter

4 spritservietter

Komponent i en multipak, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEILLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1436/007 24 (2 pakninger med 12 ferdigfylte sprøyter og 12 spritservietter)

EU/1/20/1436/008 8 (2 pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter og 4 spritservietter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nepexto 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**KARTON FOR FERDIGFYLTE SPRØYTER 25 MG (med blue boks) multipak –
24 (2x12 ferdigfylte sprøyter) eller 8 (2x4 ferdigfylte sprøyter)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nepexto 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glysin, sukrose, natriumklorid og vann
til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipak: 24 (2 pakninger med 12 ferdigfylte sprøyter og 12 spritservietter)

Multipak: 8 (2 pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter og 4 spritservietter)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1436/007 24 (2 pakninger med 12 ferdigfylte sprøyter og 12 spritservietter)
EU/1/20/1436/008 8 (2 pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter og 4 spritservietter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nepexto 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT (FERDIGFYLT SPRØYTE 25 MG)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nepexto 25 mg injeksjonsvæske
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTON FOR FERDIGFYLTE SPRØYTER 50 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nepexto 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg etanercept

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glysin, sukrose, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

4 ferdigfylte sprøyter
4 spritservietter

12 ferdigfylte sprøyter
12 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1436/003 4 ferdigfylte sprøyter

EU/1/20/1436/004 12 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nepexto 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT (FERDIGFYLT SPRØYTE 50 MG)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nepexto 50 mg injeksjonsvæske
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTON FOR FERDIGFYLTE PENNER 50 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nepexto 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 50 mg etanercept

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glysin, sukrose, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte penner
4 spritservietter

12 ferdigfylte penner
12 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

Oppbevar de ferdigfylte pennene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1436/005 4 ferdigfylte penner
EU/1/20/1436/006 12 ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Nepexto 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT (FERDIGFYLT PENN 50 MG)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nepexto 50 mg injeksjonsvæske
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 mg / 1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Nepexto 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Nepexto 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

▼ Dette legemiddelet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil også gi deg et pasientkort, som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må svære oppmerksom på, før og under behandling med Nepexto.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller et barn du har ansvar for. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine eller de som barnet du har ansvaret for, har.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Nepexto er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nepexto
3. Hvordan du bruker Nepexto
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nepexto
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Nepexto er og hva det brukes mot

Nepexto inneholder virkestoffet etanercept.

Nepexto er et legemiddel som er laget fra to humane proteiner. Det blokkerer aktiviteten til et annet protein i kroppen som forårsaker betennelse. Legemidlet virker ved å redusere betennelsen i forbindelse med enkelte sykdommer.

Nepexto kan brukes hos voksne (over 18 år) ved:

- moderat eller alvorlig **revmatoid artritt** (langvarig autoimmun sykdom som hovedsaklig rammer leddene)
- **psoriasisartritt** (en form for leddbetennelse som kan ramme alle ledd i kroppen)
- alvorlig **aksial spondyloartritt** (en form for kronisk leddbetennelse som hovedsakelig rammer ryggraden og bekkenet (sakroiliakaleddene)) inkludert **Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)**, en form for leddbetennelse som rammer ryggraden)
- moderat eller alvorlig **psoriasis** (forhøyede, røde, flassende flekker på huden)
I hvert enkelt tilfelle brukes Nepexto vanligvis når andre vanlig brukte behandlinger ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for deg.

For **revmatoid artritt** brukes dette legemidlet vanligvis i kombinasjon med metotreksat selv om det også kan brukes alene hvis behandling med metotreksat ikke er egnet for deg. Enten det brukes alene eller i kombinasjon med metotreksat kan Nepexto forsinke skaden på leddene dine forårsaket av revmatoid artritt og øke evnen din til å utføre normale daglige aktiviteter.

Hos pasienter med **psoriasisartritt** der flere ledd er involvert, kan dette legemidlet øke evnen din til å utføre normale daglige aktiviteter.

Hos pasienter med **flere symmetriske smertefulle eller hovne ledd** (f.eks. hender, håndledd og føtter), kan dette legemidlet bremse den strukturelle leddskaden som sykdommen har forårsaket.

Nepexto forskrives også for behandling av følgende sykdommer hos barn og ungdom:

- For følgende typer juvenil idiopatisk artritt når behandling med metotreksat ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem:
 - Polyartritt (revmatoid faktor positiv eller negativ) og utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder og som veier 62,5 kg eller mer
 - Psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder og som veier 62,5 kg eller mer
- For entesittrelatert artritt hos pasienter fra 12 års alder og som veier 62,5 kg eller mer, når annen vanlig brukt behandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem
- Alvorlig psoriasis hos pasienter fra 6 års alder og som veier 62,5 kg eller mer, som har hatt utilstrekkelig respons på (eller som ikke kan bruke) lysterapi eller andre systemiske behandlinger

2. Hva du må vite før du bruker Nepexto

Bruk ikke Nepexto

- dersom du eller barnet ditt er **allergisk overfor etanercept** eller noen av de andre **innholdstoffene i Nepexto** (listet opp i avsnitt 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaksjoner som tetthet i brystet, hvesende pust, svimmelhet eller utslett, skal Nepexto ikke injiseres og lege kontaktes umiddelbart.
- dersom du eller barnet har, eller har risiko for å utvikle en **alvorlig infeksjon i blodet** som kalles sepsis. Hvis du er usikker, ta kontakt med legen din.
- dersom du eller barnet har en **infeksjon av noe slag**. Hvis du er usikker, ta kontakt med legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Nepexto.

- **Allergiske reaksjoner:** Hvis du eller barnet ditt får allergiske reaksjoner som f.eks. tetthet i brystet, piping i brystet, svimmelhet eller utslett, skal du ikke injisere mer Nepexto og kontakte legen din umiddelbart.
- **Infeksjoner/operasjon:** Dersom du eller barnet utvikler en ny infeksjon, eller skal gjennomgå en større operasjon, er det mulig legen din vil overvåke behandlingen med dette legemidlet.
- **Infeksjoner/diabetes:** Informer legen din hvis du eller barnet tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller lider av diabetes eller andre sykdommer som øker faren for infeksjon.
- **Infeksjoner/overvåking:** Informer legen hvis du nylig har vært på reise utenfor Europa. Dersom du eller barnet ditt utvikler symptomer på infeksjon, som f.eks. feber, frysninger eller hoste, skal du kontakte legen din umiddelbart. Legen din kan bestemme at du eller barnet fortsatt skal overvåkes for forekomst av infeksjoner etter at du eller barnet har sluttet å bruke Nepexto.
- **Tuberkulose:** Ettersom det har blitt rapportert om tilfeller med tuberkulose hos pasienter behandlet med Nepexto, vil legen din undersøke for tegn og symptomer på tuberkulose før oppstart med dette legemidlet. Dette kan inkludere en grundig sykdomshistorie, røntgenbilder av brystet og en tuberkulintest. Det bør noteres på pasientkortet at disse testene er utført. Det er svært viktig at du informerer legen din hvis du eller barnet noensinne har hatt tuberkulose, eller har vært i nærkontakt med noen som har hatt tuberkulose. Hvis symptomer på tuberkulose (som vedvarende hoste, vekttnap, likegyldighet, mild feber), eller andre infeksjoner oppstår under eller etter behandlingen, må du umiddelbart informere legen din.

- **Hepatitt B:** Informer legen din dersom du eller barnet har eller noensinne har hatt hepatitt B. Legen skal teste for tilstedeværelse av hepatitt B-infeksjon før du eller barnet begynner behandling med dette legemidlet. Behandling med Nepexto kan føre til reaktivering av hepatitt B hos pasienter som tidligere har blitt smittet med hepatitt B-viruset. Hvis dette skjer, må du slutte å bruke dette legemidlet.
- **Hepatitt C:** Informer legen din dersom du eller barnet har hepatitt C. Legen din kan ønske å overvåke behandlingen med dette legemidlet i tilfelle infeksjonen forverres.
- **Forstyrrelser i blodbildet:** Informer legen din umiddelbart dersom du eller barnet har tegn eller symptomer som vedvarende feber, sår hals, blåmerker, blødning eller blekhet. Slike symptomer kan tyde på en potensiell livstruende forstyrrelse i blodbildet som kan kreve at behandlingen med Nepexto avbrytes.
- **Nervesystemet og øyesykdommer:** Informer legen din dersom du eller barnet har multipel sklerose eller optikusnevritt (betennelse på nervene i øynene) eller transvers myelitt (betennelse i ryggmargen). Legen din vil avgjøre om Nepexto er riktig behandling.
- **Kongestiv hjertesvikt:** Informer legen din dersom du eller barnet har eller har hatt kongestiv hjertesvikt (når hjertemuskelen ikke pumper blodet så bra som den skal), da dette legemidlet må brukes med forsiktighet under slike forhold.
- **Kreft:** Informer legen din hvis du har eller noen gang har hatt lymfom (en form for blodkreft) eller andre kreftformer før du får dette legemidlet. Pasienter med alvorlig revmatoid artritt, og som har hatt sykdommen i lang tid, kan ha større risiko enn gjennomsnittet for å utvikle lymfom. Barn og voksne som bruker dette legemidlet kan ha økt risiko for å utvikle lymfom eller andre kreftformer. Noen barne- og ungdomspasienter som har fått etanercept eller andre legemidler som virker på samme måte som etanercept, har utviklet kreft, inkludert uvanlige kreftformer, som noen ganger har ført til dødsfall. Enkelte pasienter som har fått Nepexto har utviklet hudkreft. Informer legen din dersom du eller barnet utvikler forandringer i selve utseendet av huden eller får utvekster på huden.
- **Vannkopper:** Informer legen din dersom du eller barnet blir utsatt for smitte av vannkopper under behandling med dette legemidlet. Legen din vil avgjøre om forebyggende behandling mot vannkopper bør gis.
- **Alkoholmisbruk:** Bruk ikke dette legemidlet i behandlingen av hepatitt forårsaket av alkoholmisbruk. Informer legen din dersom du eller barn som er i din omsorg har hatt problemer med alkoholmisbruk.
- **Wegeners granulomatose:** Dette legemidlet er ikke anbefalt for behandling av Wegeners granulomatose (en sjelden betennelsessykdom). Informer legen din dersom du eller barnet ditt har Wegeners granulomatose.
- **Antidiabetiske legemidler:** Informer legen din dersom du eller barnet har diabetes eller bruker legemidler for å behandle diabetes. Legen din vil avgjøre om du eller barnet behøver mindre antidiabetisk medisin under behandling med dette legemidlet.

Barn og ungdom

- **Vaksiner:** Om mulig skal barn ha fått alle sine vaksiner før Nepexto tas i bruk. Noen vaksiner, blant annet poliovaksine som tas via munnen, skal ikke gis når en bruker dette legemidlet. Snakk med legen din før du eller barnet får vaksiner.
- **Inflammatorisk tarmsykdom (IBD):** Det har vært tilfeller av IBD hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (JIA) som er behandlet med etanercept. Informer legen din dersom barnet får kramper eller smerter i magen/buken, diaré, vekttap eller blod i avføringen.

Nepexto skal ikke brukes hos barn og ungdom som veier mindre enn 62,5 kg.

Nepexto skal ikke brukes hos barn med polyartritt eller utvidet oligoartritt som er yngre enn 2 år, eller hos barn med entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt som er yngre enn 12 år, eller hos barn med psoriasis som er yngre enn 6 år.

Andre legemidler og Nepexto

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (inkludert sulfasalazin). Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Du eller barnet bør **ikke bruke** Nepexto med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

Graviditet og amming

Nepexto skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du brukte Nepexto under graviditeten, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon. I tillegg viste én studie at det var flere misdannelser når moren hadde fått etanercept under graviditeten sammenlignet med mødre som ikke hadde fått dette legemidlet eller andre lignende legemidler (TNF-antagonister). Det var ikke noe spesielt mønster i typene av misdannelser som ble rapportert. En annen studie fant ingen økt risiko for misdannelser etter at mor hadde fått etanercept under graviditeten. Legen vil hjelpe deg å bestemme om fordelene av behandlingen oppveier mulig risiko for barnet ditt. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Nepexto under graviditeten før spedbarnet får noen vaksiner (se avsnitt 2 «Vaksiner» for mer informasjon).

Kvinner som bruker Nepexto skal ikke amme da etanercept går over i morsmelk hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner

Det foreligger ingen informasjon som tilsier at bruk av Nepexto påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Nepexto inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Nepexto

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvis du føler at effekten av Nepexto er for sterk eller for svak, bør du snakke med legen din eller apoteket.

Bruk av Nepexto hos voksne

Revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondyloartritt inkludert Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

Den vanlige dosen er 25 mg gitt to ganger per uke eller 50 mg gitt én gang per uke som en injeksjon under huden.

Legen din kan imidlertid bestemme en annen doseringshyppighet for injisering av Nepexto.

Plakkpsoriasis

Den vanlige dosen er 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke.

Alternativt kan 50 mg gis to ganger per uke i opptil 12 uker, etterfulgt av 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke.

Basert på din respons på behandlingen vil legen avgjøre hvor lenge du skal bruke Nepexto og hvorvidt gjentatt behandling er nødvendig. Dersom Nepexto ikke bedrer tilstanden din innen 12 uker, kan det være at legen ber deg slutte å ta legemidlet.

Bruk hos barn og ungdom

Dosering og doseringshyppighet for barn og ungdom vil avhenge av kroppsvekt og sykdom.

Legen din vil bestemme den korrekte dosen for barnet samt forskrive en passende styrke av etanercept.

Nepexto skal ikke brukes hos barn og ungdom som veier mindre enn 62,5 kg.

Andre legemidler med etanercept som har egnede legemiddeformer for barn er tilgjengelig.

Ved polyartritt eller utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder, eller entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder, er den vanlige dosen 0,4 mg etanercept per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 25 mg per dose) gitt to ganger per uke eller 0,8 mg etanercept per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose) gitt én gang per uke.

Ved psoriasis hos barn fra 6 år og oppover er den anbefalte dosen 0,8 mg etanercept per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose) og bør gis én gang per uke. Dersom Nepexto ikke har effekt på barnets tilstand etter 12 uker, kan legen bestemme at du skal slutte å bruke legemidlet.

Metode og injeksjonsmåte

Nepexto gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Detaljerte instruksjoner for tilberedning og injisering av Nepexto er gitt i avsnitt 7 «Bruksanvisning».

Oppløsningen skal ikke blandes med noe annet legemiddel.

For å hjelpe deg å huske kan det hjelpe å føre dagbok over hvilke dager i uken Nepexto skal brukes.

Dersom du tar for mye av Nepexto

Hvis du har brukt mer Nepexto enn du skal (enten ved å injisere for mye i én dose eller ved å bruke det for ofte), **kontakt lege eller apotek umiddelbart**. Ha alltid med deg emballasjen, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Nepexto

Hvis du glemmer en dose, bør du injisere den så snart du husker det med mindre neste planlagte dose er neste dag. Da kan du hoppe over den glemte dosen. Deretter fortsetter du å injisere medisinen på de vanlige dagene. Hvis du glemmer dette helt til den dagen neste injeksjon skal gis, må du ikke ta dobbel dose (to doser på samme dag) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Nepexto

Symptomene dine kan vende tilbake dersom du avbryter behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner

Ikke injiser mer Nepexto dersom noe av det følgende skjer. **Informér legen din umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt.**

- Svelge- eller pusteproblemer
- Hevelse i ansikt, hals, hender eller føtter
- Nervøsitet eller uro, prikkende fornemmelse, eller plutselig rødhet og/eller varmfølelse
- Alvorlig utslett, kløe eller elveblest (røde eller bleke forhøyede hudområder som ofte klør)

Alvorlige allergiske reaksjoner er sjeldne. Alle symptomene nevnt ovenfor kan være tegn på en allergisk reaksjon mot dette legemidlet, og du må derfor oppsøke lege umiddelbart.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du merker tegn på noen av følgende bivirkninger, kan du eller barnet trenge akutt medisinsk behandling:

- Tegn på **alvorlige infeksjoner**, slik som høy feber som kan være ledsaget av hoste, kortpustethet, frysninger, svakhet eller et varmt, rødt, smertefullt, sår område på huden eller leddene
- Tegn på **forstyrrelser i blodbildet**, slik som blødninger, blåmerker eller blekhet
- Tegn på **forstyrrelser i nervesystemet**, slik som nummenhetsfølelse, kribling, synsforandringer, smerter i øyet eller følelse av svakhet i en arm eller et ben
- Tegn på **hjertesvikt** eller **forverring av hjertesvikt**, slik som utmattelse eller kortpustethet ved aktivitet, hevelse i ankene, følelse av metthet i hals eller buk, nattlig kortpustethet eller hoste eller blålig farge på negler eller rundt leppene
- Tegn på **kreft**: Kreft kan ramme alle deler av kroppen, også hud og blod, og mulige tegn vil være avhengig av type kreft og hvor kreften er lokalisert. Disse tegnene kan inkludere vekttap, feber, hevelse (med eller uten smerte), vedvarende hoste, klumper eller utvekster på huden
- Tegn på **autoimmune reaksjoner** (at det dannes antistoffer som kan skade normalt vev i kroppen) slik som smerte, kløe, svakhet samt unormal pusting, tenking, følelse eller unormalt syn
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, slik som vektendringer, vedvarende utslett, feber, ledd- eller muskelsmerter eller tretthet
- Tegn på **betennelse (inflammasjon) i blodkar**, slik som smerte, feber, rød eller varm hud eller kløe

Dette er sjeldne eller mindre vanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstander (noen av dem kan i sjeldne tilfeller være dødelige). Informer legen din umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt hvis noen av disse tegnene oppstår.

Etanercepts kjente bivirkninger er listet opp nedenfor, inndelt i grupper etter synkende hyppighet:

- **Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
Infeksjoner (inkludert forkjølelse, bihulebetennelse, bronkitt, urinveisinfeksjoner og hudinfeksjoner), reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert blødninger, blåmerker, rødhet, kløe, smerte og hevelse). Reaksjoner på injeksjonsstedet (disse opptrer ikke så ofte etter den første behandlingsmåned).
Enkelte pasienter har utviklet en reaksjon på et injeksjonssted som har vært brukt tidligere.
- **Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
Allergiske reaksjoner, feber, kløe, utslett, dannelse av antistoffer som virker på normalt vev (autoantistoffdannelse).
- **Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):
Alvorlige infeksjoner (inkludert lungebetennelse, dype hudinfeksjoner, leddinfeksjoner, blodforgiftning og forskjellige lokale infeksjoner), forverring av kongestiv hjertesvikt, lavt antall røde og hvite blodlegemer, lavt antall nøytrofile (en type hvite blodceller), lavt antall blodplater, hudkreft (bortsett fra melanom), lokal hevelse i hud (angioødem), elveblest (røde eller bleke forhøyede hudområder som ofte klør), øyebetennelse, psoriasis (ny eller forverret), betennelse i blodårene som kan påvirke flere organer, økte nivåer av leverenzymmer (hos pasienter som samtidig får metotreksatbehandling, er hyppigheten av økte nivåer av leverenzymmer vanlig), magekramper og -smerter, diaré, vekttap eller blod i avføringen (tegn på tarmproblemer).
- **Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):
Alvorlige allergiske reaksjoner (inkludert alvorlig, lokal hevelse i hud og hvesing), lymfom (en form for blodkreft), leukemi (kreftform som påvirker blodet og benmargen), melanom (en form for hudkreft), lavt antall blodplater kombinert med lavt antall røde og hvite blodlegemer, forstyrrelser i nervesystemet (med alvorlig muskelsvakhet og tegn og symptomer som minner om multippel sklerose eller betennelse på nervene i øyet eller ryggmargen), tuberkulose, nytt utbrudd av kongestiv hjertesvikt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomer kan være vedvarende utslett, feber, leddsmerter og tretthet), hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og hudavskalling, lichenoid reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller

trådlignende, gråhvite linjer på slimhinner), leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunsystem (autoimmun hepatitt, hos pasienter som også får metotreksatbehandling, er hyppigheten mindre vanlig), immunsykdom som kan påvirke lunger, hud og lymfeknuter (sarkoidose), betennelse eller arrdannelse på lungene (hos pasienter som også får metotreksatbehandling, er hyppigheten av betennelse eller arrdannelse på lungene mindre vanlig).

- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):
Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen.
- **Ikke kjent** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):
Merkelcellekarsinom (en form for hudkreft); Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden; kraftig aktivering av de hvite blodcellene som er forbundet med betennelse (makrofag aktiveringssyndrom); tilbakefall av hepatitt B (en infeksjon i lever); forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett).

Bivirkninger hos barn og ungdom

Bivirkningene (og hyppigheten av dem) som er sett hos barn og ungdom, ligner de som er beskrevet ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger, bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nepexto

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og den ferdigfylte sprøyten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Nepexto kan oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker, og deretter skal det ikke avkjøles igjen. Nepexto skal kasseres dersom det ikke brukes innen fire uker etter at det er tatt ut av kjøleskapet. Det anbefales at du noterer datoen Nepexto ble tatt ut av kjøleskapet og datoen Nepexto skal kasseres (ikke mer enn 4 uker fra datoen Nepexto ble tatt ut av kjøleskapet).

Inspiser oppløsningen i sprøyten. Den skal være klar til opaliserende, fargeløs til gul, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt utseende for Nepexto. Ikke bruk oppløsningen hvis den er misfarget, uklar eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede. Hvis du er bekymret for hvordan oppløsningen ser ut, kontakt apoteket for hjelp.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nepexto

- Virkestoff(er) er etanercept. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg eller 50 mg etanercept.
- Andre innholdsstoffer er natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glysin, sukrose, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Nepexto ser ut og innholdet i pakningen

Nepexto leveres som en ferdigfylt sprøyte som inneholder en klar til opaliserende, fargeløs eller gul injeksjonsvæske.

Nepexto 25 mg er tilgjengelig i pakninger 4, 12 ferdigfylte sprøyter, multipak inneholder 2 pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter og multipak inneholder 2 pakninger med 12 ferdigfylte sprøyter.

Nepexto 50 mg er tilgjengelig i pakninger 4 eller 12 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Mylan EPD bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare B.V.
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 9891 777

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan Medical SAS
Tel: +33 1 56 64 10 70

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: + 353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 22207700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

Dette punktet er delt inn i følgende underpunkter:

Innledning

- Trinn 1: Forberedelse før injeksjonen
- Trinn 2: Valg av injeksjonssted
- Trinn 3: Injeksjon av Nepexto-oppløsningen
- Trinn 4: Kassering av utstyr

Instruksjonene som følger forklarer hvordan Nepexto skal tilberedes og injiseres. Les denne bruksanvisningen nøye før du begynner å bruke Nepexto og hver gang du får påfyll med nye sprøyter. Det kan være det finnes ny informasjon.

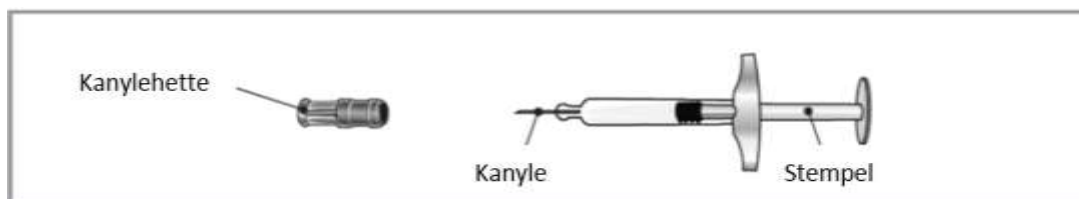
- Ikke forsøk å sette en injeksjon med mindre du har fått opplæring fra lege eller sykepleier i å sette injeksjoner.

Oppløsningen må ikke blandes med andre legemidler før bruk.

Ikke inkludert i pakningen:

- gasbind og plaster
- beholder for skarpe gjenstander

Utstyrskomponenter



Trinn 1: Forberedelse før injeksjonen

Finn en ren, flat og godt belyst overflate og samle alt utstyret du trenger.

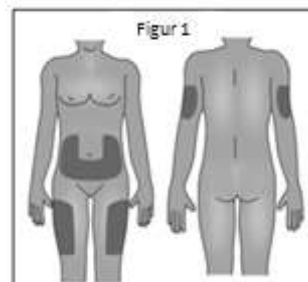
1. Ta esken med de ferdigfylte sprøytene ut av kjøleskapet og plasser den på en flat arbeidsflate. Ta ut én ferdigfylt sprøyte og én spritserviett og plasser dem på arbeidsflaten. Ikke rist den ferdigfylte sprøyten med Nepexto. Sett esken med de resterende ferdigfylte sprøytene tilbake i kjøleskapet. Se avsnitt 5 for instruksjoner om hvordan du oppbevarer Nepexto. Hvis du har spørsmål om oppbevaring, kontakt lege, sykepleier eller apotek for ytterligere instruksjoner.
2. Inspiser oppløsningen:
 - Kontroller legemidlet gjennom sprøyten.
 - Legemidlet skal være klart til opaliserende, fargeløst til gult, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler.
 - Ikke bruk oppløsningen hvis den er misfarget, uklar eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede.
 -
3. La legemidlet få romtemperatur:

Ta ut én ferdigfylt sprøyte fra esken som oppbevares i kjøleskapet og vent i 15 til 30 minutter for å la oppløsningen nå romtemperatur før du injiserer. Dette er nødvendig fordi legemidlet vil da være lettere og mer komfortabelt å injisere.

 - Ikke ta av kanylehetten før du er klar til å injisere.
 - Ikke bruk andre varmekilder, som f.eks. mikrobølgeovn eller varmt vann, for å varme opp Nepexto-oppløsningen.
 -
4. Samle det øvrige utstyret du vil trenge til injeksjonen. Dette inkluderer en spritserviett fra esken med Nepexto og en bomullsdott eller gasbind.
5. Vask hendene med såpe og varmt vann.

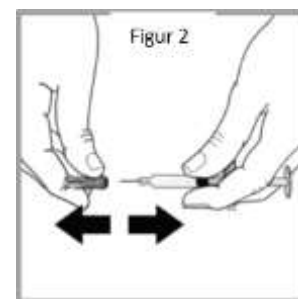
Trinn 2: Valg av injeksjonssted

1. De tre anbefalte injeksjonsstedene omfatter: (1) midt på låret foran, (2) magen og (3) ytre del av overarmene (se figur 1). Hvis du injiserer i magen, må du velge et området som er minst 5 cm fra navlen. Hvis du injiserer selv, bør du ikke bruke ytre del av overarmene.
2. Bytt sted mellom hver nye injeksjon. Sørg for at den nye injeksjonen gis minst 3 cm fra gammelt sted. Ikke injiser i områder der huden er øm, blåmerket, rød eller hard. Unngå områder med arr eller strekkmerker (det kan være nyttig å notere tidligere injeksjonssteder).
3. Hvis du har psoriasis, må du ikke injisere direkte i et opphovnet, tykt, rødt eller flassende hudområde («psoriasis-lesjoner»).



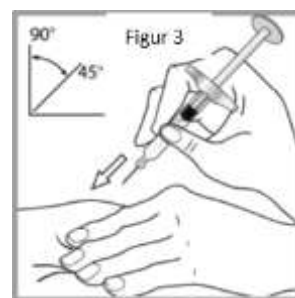
Trinn 3: Injeksjon av Nepexto-oppløsningen

1. Tørk av hudområdet der Nepexto skal injiseres med en spritserviett, bruk en jevn sirkelbevegelse. **IKKE** ta på dette området igjen før injeksjonen er gitt.
2. Ta opp den ferdigfylte sprøyten fra den flate arbeidsflaten. Fjern kanylehetten ved å trekke den bestemt rett av sprøyten (se figur 2). **Ikke vri eller bøy kanylehetten når du tar den av. Det kan føre til skade på kanylen.**



Når du fjerner kanyleheten, kan det være en dråpe med væske ytterst på kanylen. Dette er normalt. Ikke ta på kanylen eller la den være nær noen overflater. Ikke ta på eller slå på stempelet. Det kan gjøre at det lekker ut væske.

3. Når det rengjorte hudområdet har tørket, klem og hold det fast med en hånd. Med den andre hånden holdes sprøyten som en blyant.
4. Med en rask, kort bevegelse stikkes kanylen helt inn i huden med en vinkel på mellom 45° og 90° (se figur 3). Med øvelse vil du finne den vinkelen som er mest komfortabel for deg. Vær forsiktig slik at kanylen ikke trykkes for sakte inn i huden, eller med stor kraft.



5. Når kanylen er fullstendig innstukket i huden, skal du slippe huden som du holder i. Hold sprøyten med den ledige hånden for å stabilisere den. Press deretter ned stempelet for å injisere alt legemidlet med en langsom, jevn hastighet (se figur 4).

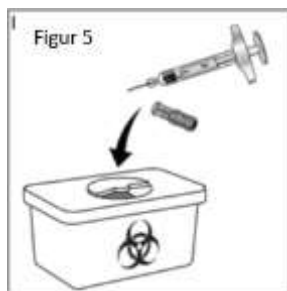


6. Når sprøyten er tom, fjernes kanylen fra huden i samme vinkel som ved innsetting. Det kan oppstå en liten blødning på injeksjonsstedet. Du kan presse en bomullsdott eller et gasbind over

injeksjonsstedet i ca. 10 sekunder. Ikke masser injeksjonsstedet. Om nødvendig kan du dekke injeksjonsstedet med bandasje.

Trinn 4: Kassering av utstyr

Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk. Sprøyte og kanyle skal ALDRI brukes om igjen. Sett ALDRI på hetten igjen på en kanyle. Kast kanylen og sprøyten slik legen, sykepleieren eller apoteket har gitt beskjed om (se figur 5).



Hvis du har spørsmål, eller trenger ytterligere informasjon, ta kontakt med lege, sykepleier eller apotek.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Nepexto 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn etanercept

▼ Dette legemiddelet er underlagt ytterligere overvåkning for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil også gi deg et pasientkort, som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må svære oppmerksom på, før og under behandling med Nepexto.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller et barn du har ansvar for. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine eller de som barnet du har ansvaret for, har.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Nepexto er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nepexto
3. Hvordan du bruker Nepexto
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nepexto
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Nepexto er og hva det brukes mot

Nepexto inneholder virkestoffet etanercept.

Nepexto er et legemiddel som er laget fra to humane proteiner. Det blokkerer aktiviteten til et annet protein i kroppen som forårsaker betennelse. Legemidlet virker ved å redusere betennelsen i forbindelse med enkelte sykdommer.

Nepexto kan brukes hos voksne (over 18 år) ved:

- moderat eller alvorlig **revmatoid artritt** (langvarig autoimmun sykdom som hovedsaklig rammer leddene)
- **psoriasisartritt** (en form for leddbetennelse som kan ramme alle ledd i kroppen)
- alvorlig **aksial spondyloartritt** (en form for kronisk leddbetennelse som hovedsakelig rammer ryggraden og bekkenet (sakroiliakaleddene)) inkludert **Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt**, en form for leddbetennelse som rammer ryggraden)
- moderat eller alvorlig **psoriasis** (forhøyede, røde, flassende flekker på huden)

I hvert enkelt tilfelle brukes Nepexto vanligvis når andre vanlig brukte behandlinger ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for deg.

For **revmatoid artritt** brukes dette legemidlet vanligvis i kombinasjon med metotreksat selv om det også kan brukes alene hvis behandling med metotreksat ikke er egnet for deg. Enten det brukes alene eller i kombinasjon med metotreksat kan Nepexto forsinke skaden på leddene dine forårsaket av revmatoid artritt og øke evnen din til å utføre normale daglige aktiviteter.

Hos pasienter med **psoriasisartritt** der flere ledd er involvert, kan dette legemidlet øke evnen din til å utføre normale daglige aktiviteter.

Hos pasienter med **flere symmetriske smertefulle eller hovne ledd** (f.eks. hender, håndledd og føtter), kan dette legemidlet bremse den strukturelle leddskaden som sykdommen har forårsaket.

Nepexto forskrives også for behandling av følgende sykdommer hos barn og ungdom:

- For følgende typer juvenil idiopatisk artritt når behandling med metotreksat ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem:
 - Polyartritt (revmatoid faktor positiv eller negativ) og utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder og som veier 62,5 kg eller mer
 - Psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder og som veier 62,5 kg eller mer
- For entesittrelatert artritt hos pasienter fra 12 års alder og som veier 62,5 kg eller mer, når annen vanlig brukt behandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem
- Alvorlig psoriasis hos pasienter fra 6 års alder og som veier 62,5 kg eller mer, som har hatt utilstrekkelig respons på (eller som ikke kan bruke) lysterapi eller andre systemiske behandlinger

2. Hva du må vite før du bruker Nepexto

Bruk ikke Nepexto

- dersom du eller barnet ditt er **allergisk overfor etanercept** eller noen av de andre **innholdstoffene i Nepexto** (listet opp i avsnitt 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaksjoner som tetthet i brystet, hvesende pust, svimmelhet eller utslett, skal Nepexto ikke injiseres og lege kontaktes umiddelbart.
- dersom du eller barnet har, eller har risiko for å utvikle en **alvorlig infeksjon i blodet** som kalles sepsis. Hvis du er usikker, ta kontakt med legen din.
- dersom du eller barnet har en **infeksjon av noe slag**. Hvis du er usikker, ta kontakt med legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Nepexto.

- **Allergiske reaksjoner:** Hvis du eller barnet ditt får allergiske reaksjoner som f.eks. tetthet i brystet, piping i brystet, svimmelhet eller utslett, skal du ikke injisere mer Nepexto kontakte legen din umiddelbart.
- **Infeksjoner/operasjon:** Dersom du eller barnet utvikler en ny infeksjon, eller skal gjennomgå en større operasjon, er det mulig legen din vil overvåke behandlingen med dette legemidlet.
- **Infeksjoner/diabetes:** Informer legen din hvis du eller barnet tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller lider av diabetes eller andre sykdommer som øker faren for infeksjon.
- **Infeksjoner/overvåking:** Informer legen hvis du nylig har vært på reise utenfor Europa. Dersom du eller barnet ditt utvikler symptomer på infeksjon, som f.eks. feber, frysninger eller hoste, skal du kontakte legen din umiddelbart. Legen din kan bestemme at du eller barnet fortsatt skal overvåkes for forekomst av infeksjoner etter at du eller barnet har sluttet å bruke Nepexto.
- **Tuberkulose:** Ettersom det har blitt rapportert om tilfeller med tuberkulose hos pasienter behandlet med Nepexto, vil legen din undersøke for tegn og symptomer på tuberkulose før oppstart med dette legemidlet. Dette kan inkludere en grundig sykdomshistorie, røntgenbilder av brystet og en tuberkulintest. Det bør noteres på pasientkortet at disse testene er utført. Det er svært viktig at du informerer legen din hvis du eller barnet noensinne har hatt tuberkulose, eller har vært i nærkontakt med noen som har hatt tuberkulose. Hvis symptomer på tuberkulose (som vedvarende hoste, vekttap, likegyldighet, mild feber), eller andre infeksjoner oppstår under eller etter behandlingen, må du umiddelbart informere legen din.

- **Hepatitt B:** Informer legen din dersom du eller barnet har eller noensinne har hatt hepatitt B. Legen skal teste for tilstedeværelse av hepatitt B-infeksjon før du eller barnet begynner behandling med dette legemidlet. Behandling med Nepexto kan føre til reaktivering av hepatitt B hos pasienter som tidligere har blitt smittet med hepatitt B-viruset. Hvis dette skjer, må du slutte å bruke dette legemidlet.
- **Hepatitt C:** Informer legen din dersom du eller barnet har hepatitt C. Legen din kan ønske å overvåke behandlingen med dette legemidlet i tilfelle infeksjonen forverres.
- **Forstyrrelser i blodbildet:** Informer legen din umiddelbart dersom du eller barnet har tegn eller symptomer som vedvarende feber, sår hals, blåmerker, blødning eller blekhet. Slike symptomer kan tyde på en potensiell livstruende forstyrrelse i blodbildet som kan kreve at behandlingen med Nepexto avbrytes.
- **Nervesystemet og øyesykdommer:** Informer legen din dersom du eller barnet har multipel sklerose eller optikusnevritt (betennelse på nervene i øynene) eller transvers myelitt (betennelse i ryggmargen). Legen din vil avgjøre om Nepexto er riktig behandling.
- **Kongestiv hjertesvikt:** Informer legen din dersom du eller barnet har eller har hatt kongestiv hjertesvikt (når hjertemuskelen ikke pumper blodet så bra som den skal), da dette legemidlet må brukes med forsiktighet under slike forhold.
- **Kreft:** Informer legen din hvis du har eller noen gang har hatt lymfom (en form for blodkreft) eller andre kreftformer før du får dette legemidlet. Pasienter med alvorlig revmatoid artritt, og som har hatt sykdommen i lang tid, kan ha større risiko enn gjennomsnittet for å utvikle lymfom. Barn og voksne som bruker dette legemidlet kan ha økt risiko for å utvikle lymfom eller andre kreftformer. Noen barne- og ungdomspasienter som har fått etanercept eller andre legemidler som virker på samme måte som etanercept, har utviklet kreft, inkludert uvanlige kreftformer, som noen ganger har ført til dødsfall. Enkelte pasienter som har fått Nepexto har utviklet hudkreft. Informer legen din dersom du eller barnet utvikler forandringer i selve utseendet av huden eller får utvekster på huden.
- **Vannkopper:** Informer legen din dersom du eller barnet blir utsatt for smitte av vannkopper under behandling med dette legemidlet. Legen din vil avgjøre om forebyggende behandling mot vannkopper bør gis.
- **Alkoholmisbruk:** Bruk ikke dette legemidlet i behandlingen av hepatitt forårsaket av alkoholmisbruk. Informer legen din dersom du eller barn som er i din omsorg har hatt problemer med alkoholmisbruk.
- **Wegeners granulomatose:** Dette legemidlet er ikke anbefalt for behandling av Wegeners granulomatose (en sjelden betennelsessykdom). Informer legen din dersom du eller barnet ditt har Wegeners granulomatose.
- **Antidiabetiske legemidler:** Informer legen din dersom du eller barnet har diabetes eller bruker legemidler for å behandle diabetes. Legen din vil avgjøre om du eller barnet behøver mindre antidiabetisk medisin under behandling med dette legemidlet.

Barn og ungdom

- **Vaksiner:** Om mulig skal barn ha fått alle sine vaksiner før Nepexto tas i bruk. Noen vaksiner, blant annet poliovaksine som tas via munnen, skal ikke gis når en bruker dette legemidlet. Snakk med legen din før du eller barnet får vaksiner.
- **Inflammatorisk tarmsykdom (IBD):** Det har vært tilfeller av IBD hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (JIA) som er behandlet med etanercept. Informer legen din dersom barnet får kramper eller smerter i magen/buken, diaré, vekttap eller blod i avføringen.

Nepexto skal ikke brukes hos barn og ungdom som veier mindre enn 62,5 kg.

Nepexto skal ikke brukes hos barn med polyartritt eller utvidet oligoartritt som er yngre enn 2 år, eller hos barn med entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt som er yngre enn 12 år, eller hos barn med psoriasis som er yngre enn 6 år.

Andre legemidler og Nepexto

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (inkludert sulfasalazin). Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Du eller barnet bør **ikke bruke** Nepexto med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

Graviditet og amming

Nepexto skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du brukte Nepexto under graviditeten, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon. I tillegg viste én studie at det var flere misdannelser når moren hadde fått etanercept under graviditeten sammenlignet med mødre som ikke hadde fått dette legemidlet eller andre lignende legemidler (TNF-antagonister). Det var ikke noe spesielt mønster i typene av misdannelser som ble rapportert. En annen studie fant ingen økt risiko for misdannelser etter at mor hadde fått etanercept under graviditeten. Legen vil hjelpe deg å bestemme om fordelene av behandlingen oppveier mulig risiko for barnet ditt. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Nepexto under graviditeten før spedbarnet får noen vaksiner (se avsnitt 2 «Vaksiner» for mer informasjon).

Kvinner som bruker Nepexto skal ikke amme da etanercept går over i morsmelk hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner

Det foreligger ingen informasjon som tilsier at bruk av Nepexto påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Nepexto inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Nepexto

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvis du føler at effekten av Nepexto er for sterk eller for svak, bør du snakke med legen din eller apoteket.

Bruk av Nepexto hos voksne

Revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondyloartritt inkludert Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

Den vanlige dosen er 25 mg gitt to ganger per uke eller 50 mg gitt én gang per uke som en injeksjon under huden.

Legen din kan imidlertid bestemme en annen doseringshyppighet for injisering av Nepexto.

Plakkpsoriasis

Den vanlige dosen er 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke.

Alternativt kan 50 mg gis to ganger per uke i opptil 12 uker, etterfulgt av 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke.

Basert på din respons på behandlingen vil legen avgjøre hvor lenge du skal bruke Nepexto og hvorvidt gjentatt behandling er nødvendig. Dersom Nepexto ikke bedrer tilstanden din innen 12 uker, kan det være at legen ber deg slutte å ta legemidlet.

Bruk hos barn og ungdom

Dosering og doseringshyppighet for barn og ungdom vil avhenge av kroppsvekt og sykdom.

Legen din vil bestemme den korrekte dosen for barnet samt forskrive en passende styrke av etanercept.

Nepexto skal ikke brukes hos barn og ungdom som veier mindre enn 62,5 kg.

Andre legemidler med etanercept som har egnede legemiddelformer for barn er tilgjengelig.

Ved polyartritt eller utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder, eller entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder, er den vanlige dosen 0,4 mg etanercept per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 25 mg per dose) gitt to ganger per uke eller 0,8 mg etanercept per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose) gitt én gang per uke.

Ved psoriasis hos barn fra 6 år og oppover er den anbefalte dosen 0,8 mg etanercept per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose) og bør gis én gang per uke. Dersom Nepexto ikke har effekt på barnets tilstand etter 12 uker, kan legen bestemme at du skal slutte å bruke legemidlet.

Metode og injeksjonsmåte

Nepexto gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Detaljerte instruksjoner for tilberedning og injisering av Nepexto er gitt i avsnitt 7

«Bruksanvisning».

Oppløsningen skal ikke blandes med noe annet legemiddel.

For å hjelpe deg å huske kan det hjelpe å føre dagbok over hvilke dager i uken Nepexto skal brukes.

Dersom du tar for mye av Nepexto

Hvis du har brukt mer Nepexto enn du skal (enten ved å injisere for mye i én dose eller ved å bruke det for ofte), **kontakt lege eller apotek umiddelbart**. Ha alltid med deg emballasjen, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Nepexto

Hvis du glemmer en dose, bør du injisere den så snart du husker det med mindre neste planlagte dose er neste dag. Da kan du hoppe over den glemte dosen. Deretter fortsetter du å injisere medisinen på de vanlige dagene. Hvis du glemmer dette helt til den dagen neste injeksjon skal gis, må du ikke ta en dobbelt dose (to doser på samme dag) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Nepexto

Symptomene dine kan vende tilbake dersom du avbryter behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner

Ikke injiser mer Nepexto dersom noe av det følgende skjer. **Informér legen din umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt.**

- Svelge- eller pusteproblemer
- Hevelse i ansikt, hals, hender eller føtter
- Nervøsitet eller uro, prikkende fornemmelse, eller plutselig rødhet og/eller varmfølelse
- Alvorlig utslett, kløe eller elveblest (røde eller bleke forhøyede hudområder som ofte klør)

Alvorlige allergiske reaksjoner er sjeldne. Alle symptomene nevnt ovenfor kan være tegn på en allergisk reaksjon mot dette legemidlet, og du må derfor oppsøke lege umiddelbart.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du merker tegn på noen av følgende bivirkninger, kan du eller barnet trenge akutt medisinsk behandling:

- Tegn på **alvorlige infeksjoner**, slik som høy feber som kan være ledsaget av hoste, kortpustethet, frysninger, svakhet eller et varmt, rødt, smertefullt, sårt område på huden eller leddene
- Tegn på **forstyrrelser i blodbildet**, slik som blødninger, blåmerker eller blekhet
- Tegn på **forstyrrelser i nervesystemet**, slik som nummenhetsfølelse, kribling, synsforandringer, smerter i øyet eller følelse av svakhet i en arm eller et ben
- Tegn på **hjertesvikt** eller **forverring av hjertesvikt**, slik som utmattelse eller kortpustethet ved aktivitet, hevelse i ankene, følelse av metthet i hals eller buk, nattlig kortpustethet eller hoste eller blålig farge på negler eller rundt leppene
- Tegn på **kreft**: Kreft kan ramme alle deler av kroppen, også hud og blod, og mulige tegn vil være avhengig av type kreft og hvor kreften er lokalisert. Disse tegnene kan inkludere vekttap, feber, hevelse (med eller uten smerte), vedvarende hoste, klumper eller utvekster på huden
- Tegn på **autoimmune reaksjoner** (at det dannes antistoffer som kan skade normalt vev i kroppen) slik som smerte, kløe, svakhet samt unormal pusting, tenking, følelse eller unormalt syn
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, slik som vektendringer, vedvarende utslett, feber, ledd- eller muskelsmerter eller tretthet
- Tegn på **betennelse (inflammasjon) i blodkar**, slik som smerte, feber, rød eller varm hud eller kløe

Dette er sjeldne eller mindre vanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstander (noen av dem kan i sjeldne tilfeller være dødelige). Informer legen din umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt hvis noen av disse tegnene oppstår.

Etanercepts kjente bivirkninger er listet opp nedenfor, inndelt i grupper etter synkende hyppighet:

- **Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
 Infeksjoner (inkludert forkjølelse, bihulebetennelse, bronkitt, urinveisinfeksjoner og hudinfeksjoner), reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert blødninger, blåmerker, rødhet, kløe, smerte og hevelse). Reaksjoner på injeksjonsstedet (disse opptrer ikke så ofte etter den første behandlingsmåned).
 Enkelte pasienter har utviklet en reaksjon på et injeksjonssted som har vært brukt tidligere.
- **Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
 Allergiske reaksjoner, feber, kløe, utslett, dannelse av antistoffer som virker på normalt vev (autoantistoffdannelse).
- **Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):
 Alvorlige infeksjoner (inkludert lungebetennelse, dype hudinfeksjoner, leddinfeksjoner, blodforgiftning og forskjellige lokale infeksjoner), forverring av kongestiv hjertesvikt, lavt antall røde og hvite blodlegemer, lavt antall nøytrofile (en type hvite blodceller), lavt antall blodplater, hudkreft (bortsett fra melanom), lokal hevelse i hud (angioødem), elveblest (røde eller bleke forhøyede hudområder som ofte klør), øyebetennelse, psoriasis (ny eller forverret), betennelse i blodårene som kan påvirke flere organer, økte nivåer av leverenzymmer (hos pasienter som samtidig får metotreksatbehandling, er hyppigheten av økte nivåer av leverenzymmer vanlig), magekramper og -smerter, diaré, vekttap eller blod i avføringen (tegn på tarmproblemer).
- **Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):
 Alvorlige allergiske reaksjoner (inkludert alvorlig, lokal hevelse i hud og hvesing), lymfom (en form for blodkreft), leukemi (kreftform som påvirker blodet og benmargen), melanom (en form for hudkreft), lavt antall blodplater kombinert med lavt antall røde og hvite blodlegemer, forstyrrelser i nervesystemet (med alvorlig muskelsvakhet og tegn og symptomer som minner om multippel sklerose eller betennelse på nervene i øyet eller ryggmargen), tuberkulose, nytt utbrudd av kongestiv hjertesvikt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomer kan være vedvarende utslett, feber, leddsmerter og tretthet), hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og hudavskalling, lichenoid reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller

trådlignende, gråhvite linjer på slimhinner), leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunsystem (autoimmun hepatitt, hos pasienter som også får metotreksatbehandling, er hyppigheten mindre vanlig), immunsykdom som kan påvirke lunger, hud og lymfeknuter (sarkoidose), betennelse eller arrdannelse på lungene (hos pasienter som også får metotreksatbehandling, er hyppigheten av betennelse eller arrdannelse på lungene mindre vanlig).

- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):
Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen.
- **Ikke kjent** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):
Merkelcellekarsinom (en form for hudkreft); Kaposis sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposis sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden; kraftig aktivering av de hvite blodcellene som er forbundet med betennelse (makrofag aktiveringssyndrom); tilbakefall av hepatitt B (en infeksjon i lever); forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett).

Bivirkninger hos barn og ungdom

Bivirkningene (og hyppigheten av dem) som er sett hos barn og ungdom, ligner de som er beskrevet ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger, bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nepexto

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og den ferdigfylte pennen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar de ferdigfylte pennene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter at en ferdigfylt penn er tatt ut fra kjøleskapet skal du **vente i omtrent 30 minutter for å la Nepexto-oppløsningen i den ferdigfylte pennen nå romtemperatur**. Ikke varm opp Nepexto på annen måte. Brukes umiddelbart.

Nepexto kan oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker, og deretter skal det ikke avkjøles igjen. Nepexto skal kasseres dersom det ikke brukes innen fire uker etter at det er tatt ut av kjøleskapet. Det anbefales at du noterer datoen Nepexto ble tatt ut av kjøleskapet og datoen Nepexto skal kasseres (ikke mer enn 4 uker fra datoen Nepexto ble tatt ut av kjøleskapet).

Inspiser oppløsningen i pennen. Den skal være klar til opaliserende, fargeløs til gul, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt utseende for Nepexto. Ikke bruk oppløsningen hvis den er misfarget, uklar eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede. Hvis du er bekymret for hvordan oppløsningen ser ut, kontakt apoteket for hjelp.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nepexto

- Virkestoff(er) er etanercept. Hver ferdigfylte penn inneholder 50 mg etanercept.
- Andre innholdsstoffer er natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glysin, sukrose, natriumklorid og vann til injeksjonsvæske.

Hvordan Nepexto ser ut og innholdet i pakningen

Nepexto leveres som en ferdigfylt penn som inneholder en klar til opaliserende, fargeløs eller gul injeksjonsvæske.

Nepexto er tilgjengelig i pakninger med 4 eller 12 ferdigfylte penner. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Mylan EPD bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare B.V.
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 9891 777

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan Medical SAS
Tel: +33 1 56 64 10 70

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: + 353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 22207700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

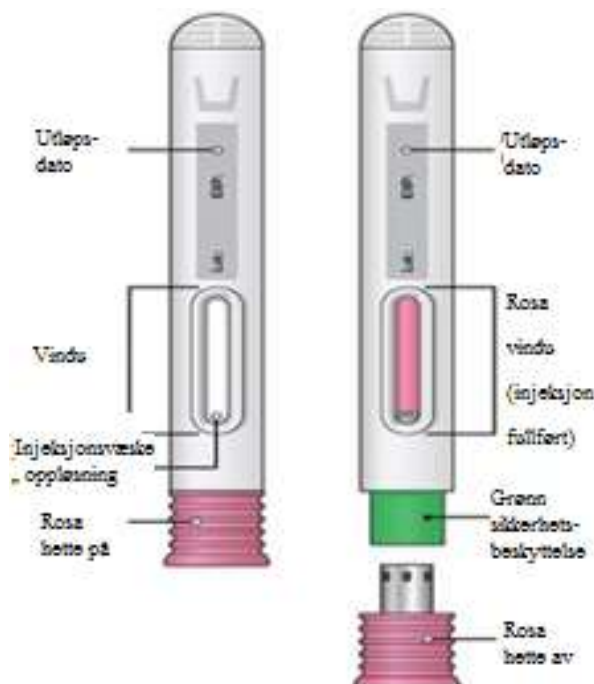
Les denne bruksanvisningen nøye før du begynner å bruke Nepexto og hver gang du får påfyll med nye penner. Det kan være det finnes ny informasjon.

- Ikke forsøk å sette en injeksjon med mindre du har fått opplæring fra lege eller sykepleier i å sette injeksjoner.

Ikke inkludert i pakningen:

- gasbind og plaster
- beholder for skarpe gjenstander

Utstyrskomponenter

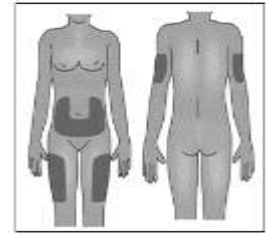


A. Forberedelser før injeksjonen

Finn en ren, flat og godt belyst overflate og samle alt utstyret du trenger.

1. Ta esken med de ferdigfylte Nepexto-pennene ut av kjøleskapet og plasser den på en flat arbeidsflate. Ta ut én ferdigfylt penn og én spritserviett og plasser dem på arbeidsflaten. Ikke rist den ferdigfylte pennen med Nepexto. Sett esken med de resterende ferdigfylte pennene tilbake i kjøleskapet. Aldri sett hetten på pennen igjen.
Se avsnitt 5 for instruksjoner om hvordan du oppbevarer Nepexto. Hvis du har spørsmål om oppbevaring, kontakt lege, sykepleier eller apotek for ytterligere instruksjoner.
 - Bruk ikke de ferdigfylte pennene etter utløpsdatoen.
 - Bruk ikke de ferdigfylte pennene hvis du har mistet dem på en hard overflate (komponenter på innsiden av de ferdigfylte pennen kan være ødelagt).
 - Bruk ikke de ferdigfylte pennene hvis kanylehetten mangler eller ikke er tilstrekkelig festet.
2. Inspiser oppløsningen:
Kontroller legemidlet gjennom inspeksjonsvinduet.
 - Legemidlet skal være klart til opaliserende, fargeløst til gult, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler.
 - Ikke bruk oppløsningen hvis den er misfarget, uklar eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede.
3. La preparatet få romtemperatur:
Ta ut én ferdigfylt penn fra esken som oppbevares i kjøleskapet og vent i minst 30 minutter slik at oppløsningen kan nå romtemperatur før du injiserer.
Legemidlet vil da være lettere og mer komfortabelt å injisere.
 - Ikke ta av kanylehetten før du er klar til å injisere.
 - Ikke bruk andre varmekilder, som f.eks. mikrobølgeovn eller varmt vann, for å varme opp Nepexto-oppløsningen.

4. Valg av injeksjonssted:
Den ferdigfylte pennen skal brukes til subkutan injeksjon.
Nepexto skal injiseres i låret, magen eller øvre del av overarmene (se bilde på høyre side). Bytt injeksjonssted mellom hver injeksjon.



Hvis du injiserer i magen, må du velge et område som er minst 5 cm fra navlen.

- Ikke injiser i hudområder med rød, hard, blåmerket og øm hud.
- Ikke injiser i arr og strekkmerker.
- Hvis du har psoriasis, må du ikke injisere direkte i et opphovnet, tykt, rødt eller flassende hudområde, eller psoriasis-lesjoner.

B. Injeksjon av Nepexto

Trinn 1:

Vask hendene med såpe og vann.

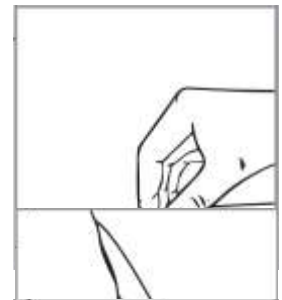


Trinn 2:

Tørk av hudområdet på injeksjonsstedet med en spritserviett.

Se punkt 4 «Valg av injeksjonssted» for veiledning i å velge injeksjonssted.

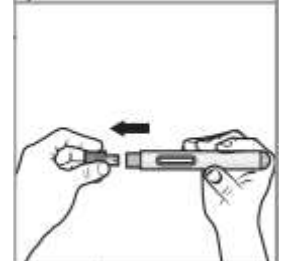
- Ikke berør dette området igjen før du har utført injeksjonen.



Trinn 3:

Trekk kanylehetten rett av og kast den i beholderen for skarpe gjenstander.

- Ikke vri eller bøye kanylehetten når du tar den av. Det kan føre til skade på kanylen.
- Aldri sett kanylehetten på pennen igjen etter at du har tatt den av første gang.



Trinn 4:

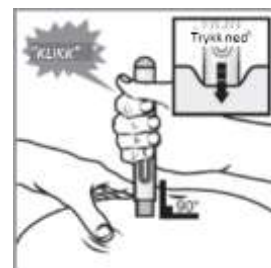
Strekk huden forsiktig ved det rengjorte injeksjonsstedet.

Hold den ferdigfylte pennen i en rett vinkel (omtrent 90 grader) mot huden.

- Ikke klyp huden.
- Ved å strekke ut huden, skapes en fast overflate.

Trinn 5:

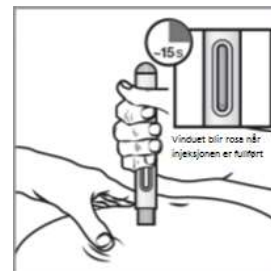
Trykk den ferdigfylte pennen bestemt ned mot huden for å starte injeksjonen. Du vil høre et klikk når injeksjonen starter. Fortsett å holde den ferdigfylte pennen bestemt mot huden. Du vil høre enda et klikk.



Trinn 6:

Etter det andre klikket teller du langsomt til 15 for å forsikre deg om at injeksjonen er fullført.

- Ikke slipp trykket mot injeksjonsstedet før injeksjonen er fullført.
- Ikke flytt den ferdigfylte pennen i løpet av injeksjonen.



Trinn 7:

Ta den tomme pennen bort fra huden. En kanylebeskytter vil dekke kanylen fullstendig. Kontroller at det rosa stempelet vises i inspeksjonsvinduet. Dette bekrefter at hele dosen har blitt injisert.



Kassering:

Kast pennen i en godkjent beholder for skarpe gjenstander. Snakk med lege eller sykepleier for å få informasjon om hvordan man skal kaste en beholder for skarpe gjenstander.

Beholdere for skarpe gjenstander fås på ditt lokale apotek.

- Ikke kast beholderen for skarpe gjenstander i vanlig husholdningsavfall.
- Skal ikke resirkuleres.
- Beholderen skal oppbevares utilgjengelig for barn.



C. Reaksjoner på injeksjonsstedet

Press et gasbind over injeksjonsstedet hvis det blør.

- Ikke masser injeksjonsstedet.

Om nødvendig kan du dekke injeksjonsstedet med et plaster.

Hvis du har spørsmål, eller trenger ytterligere informasjon, ta kontakt med lege, sykepleier eller apotek.