ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nepexto 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Nepexto 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Nepexto 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nepexto 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 25 mg de etanercept.

Nepexto 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

Nepexto 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

Etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês (OHC).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

A solução é límpida a opalescente, incolor a amarela e está formulada a pH 6,3 ± 0,2. A osmolalidade da solução é 310 ± 30 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

Nepexto em associação com o metotrexato está indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, em adultos, quando a resposta a fármacos antirreumatismais modificadores da doença, incluindo o metotrexato (exceto se for contraindicado), foi inadequada.

Nepexto pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato for inadequado.

Nepexto está também indicado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com metotrexato.

Nepexto isolado ou em associação com o metotrexato demonstrou atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações, avaliadas por raio X e melhorar a função física.

Artrite idiopática juvenil

Tratamento da poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite psoriática em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite relacionada com entesite em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional.

Artrite psoriática

Tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em adultos quando a resposta ao tratamento prévio com fármacos antirreumatismais modificadores da doença foi inadequada. O etanercept demonstrou melhorar a função física em doentes com artrite psoriática e atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações periféricas, avaliadas por raio X, em doentes com subtipos poliarticulares simétricos da doença.

Espondiloartrite axial

Espondilite anquilosante
Tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tenham tido uma resposta inadequada à terapêutica convencional.

Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica
Tratamento de adultos com espondiloartrite axial grave sem evidência radiográfica com sinais objetivos de inflamação por proteína C reativa (PCR) aumentada e/ou por imagiologia de ressonância magnética nuclear (IRMN), que tiveram uma resposta inadequada a fármacos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Psoríase em placas

Tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave refratária ou com contraindicação ou intolerância a outras terapêuticas sistémicas incluindo a ciclosporina, o metotrexato ou psoraleno e raios ultravioleta-A (PUVA) (ver secção 5.1).

Psoríase em placas em pediatria

Tratamento da psoríase em placas grave crónica em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade que estão inadequadamente controladas, ou que são intolerantes, a outras terapêuticas sistémicas ou fototerapias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Nepexto deve ser iniciado e acompanhado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, psoríase em placas ou psoríase em placas em pediatria. Os doentes tratados com Nepexto devem receber o Cartão do Doente.

Nepexto está disponível nas dosagens de 25 e 50 mg.

Posologia

Artrite reumatoide
A dose recomendada é de 25 mg de etanercept duas vezes por semana. Em alternativa, a administração de 50 mg uma vez por semana demonstrou ser segura e eficaz (ver secção 5.1).

Artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial sem evidência radiográfica
A dose recomendada é de 25 mg de etanercept duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Para todas as indicações mencionadas acima, os dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é normalmente atingida em 12 semanas de tratamento. Deve ser cuidadosamente reconsiderado o tratamento contínuo em doentes que não respondem neste período de tempo.

Psoríase em placas
A dose recomendada de etanercept é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana. Em alternativa pode utilizar-se uma dose de 50 mg duas vezes por semana até 12 semanas, seguida de uma dose de 25 mg duas vezes por semana ou uma dose de 50 mg uma vez por semana, se necessário. O tratamento com Nepexto deverá manter-se até ser alcançada a remissão, até 24 semanas. Para alguns doentes adultos, poderá ser apropriada a continuação da terapêutica para além das 24 semanas (ver secção 5.1). O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas. Se estiver indicado reiniciar o tratamento com Nepexto, devem ser seguidas as mesmas recomendações relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Populações especiais

Compromisso renal e hepático
Não é necessário ajuste posológico.

Idosos
Não é necessário ajuste posológico. A posologia e administração são as mesmas que para os adultos dos 18-64 anos de idade.

População pediátrica
Nepexto encontra-se disponível apenas em seringa pré-cheia de 25 mg, seringa pré-cheia de 50 mg e caneta pré-cheia de 50 mg.

Por conseguinte, não é possível administrar Nepexto a doentes pediátricos que necessitem de menos do que uma dose completa de 25 mg ou de 50 mg. Os doentes pediátricos que necessitam de uma dose diferente de uma dose completa de 25 mg ou 50 mg não devem tomar Nepexto. Se for necessária uma dose alternativa, devem ser utilizados outros medicamentos com etanercept que ofereçam essa opção.

Nos doentes pediátricos a dose de etanercept é baseada no peso corporal. Nos doentes com peso inferior a 62,5 kg a dose deve ser cuidadosamente calculada, tendo como base mg/kg, utilizando as apresentações pó e solvente para solução injetável ou as apresentações pó para solução injetável (ver abaixo a posologia para indicações específicas). Nos doentes com peso de 62,5 kg ou mais podem ser utilizadas a seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia com dose fixa.

A segurança e eficácia de etanercept em crianças com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Artrite idiopática juvenil
A dose recomendada é 0,4 mg/kg (até 25 mg por dose, no máximo) administrada duas vezes por semana, por injeção por via subcutânea, com um intervalo de 3-4 dias entre as doses ou 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento nos doentes que não mostram resposta após 4 meses.

Uma dosagem de 10 mg em frasco para injetáveis pode ser mais apropriada para a administração em crianças com artrite idiopática juvenil com peso inferior a 25 kg.

Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças com 2 a 3 anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de registo de doentes, sugerem que o perfil de segurança em crianças de 2 a 3 anos de idade, com a dose semanal de 0,8 mg/kg por via subcutânea, é semelhante ao observado nos adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 anos (ver secção 5.1).

Geralmente não é aplicável a utilização de etanercept em crianças com idade inferior a 2 anos na indicação artrite idiopática juvenil.

Psoríase em placas em pediatria (com idade igual ou superior a 6 anos)
A dose recomendada é 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas.

Se estiver indicado reiniciar o tratamento com Nepexto, devem ser seguidas as recomendações anteriores relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana.

Geralmente não é aplicável a utilização de etanercept em crianças com idade inferior a 6 anos na indicação psoríase em placas.

Modo de administração

Nepexto é administrado por via subcutânea (ver secção 6.6).

Na secção 7 do folheto informativo, em “Instruções de utilização” são fornecidas instruções elucidativas para a administração. Instruções detalhadas sobre dosagem não intencional ou alterações das administrações incluindo doses esquecidas, são fornecidas na secção 3 do folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Sépsis ou risco de sépsis.

O tratamento com Nepexto não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas, incluindo infeções crónicas ou localizadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Infeções

Os doentes devem ser avaliados relativamente a infeções antes, durante e após o tratamento com Nepexto, tendo em consideração que a semivida média de eliminação do etanercept é de aproximadamente 70 horas (intervalo 7 a 300 horas).

Foram notificados casos de infeções graves, sépsis, tuberculose e infeções oportunistas, incluindo infeções fúngicas invasivas, listeriose e legionelose com a utilização de etanercept (ver secção 4.8). Estas infeções foram devidas a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Em alguns casos, infeções fúngicas e outras infeções oportunistas particulares não

foram reconhecidas, levando a um atraso no tratamento apropriado e por vezes à morte. Ao avaliar os doentes relativamente a infeções, deve ser considerado o risco do doente para infeções oportunistas relevantes (por ex., exposição a micoses endémicas).

Os doentes que desenvolvem uma nova infeção durante o tratamento com Nepexto devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de Nepexto deve ser interrompida caso o doente desenvolva uma infeção grave. A segurança e a eficácia do etanercept em doentes com infeções crónicas não foram avaliadas. Recomenda-se precaução na utilização de Nepexto em doentes com uma história de infeções crónicas ou recorrentes ou com situações clínicas que possam predispô-los às infeções, como seja a diabetes avançada ou mal controlada.

Tuberculose

Foram notificados casos de tuberculose ativa, incluindo tuberculose miliar e tuberculose com localização extrapulmonar, em doentes tratados com etanercept.

Antes de iniciarem o tratamento com Nepexto, todos os doentes têm que ser avaliados relativamente à tuberculose ativa e inativa ("latente"). Esta avaliação deve incluir uma história médica detalhada com história pessoal de tuberculose ou eventual contacto prévio com a tuberculose e terapêutica imunossupressora prévia e/ou atual. Devem ser efetuados testes de rastreio adequados, i.e., teste tuberculínico e raio X ao tórax, em todos os doentes (as recomendações locais podem ser aplicadas). Recomenda-se que a realização destes testes seja registada no Cartão do Doente. Os prescritores devem ter presente o risco de resultados falsos negativos no teste de tuberculínico, principalmente em doentes com doença grave ou imunocomprometidos.

Se for diagnosticada uma tuberculose ativa, a terapêutica com Nepexto não pode ser iniciada. Se for diagnosticada uma tuberculose inativa ("latente"), terá que iniciar-se o tratamento da tuberculose latente com terapêutica antituberculose antes de se iniciar Nepexto, de acordo com as recomendações locais. Nesta situação, a relação risco/benefício da terapêutica com Nepexto deve ser cuidadosamente considerada.

Todos os doentes devem ser informados de que devem consultar o médico no caso de surgirem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por ex., tosse persistente, emaciação/perda de peso, febre baixa) durante ou após o tratamento com Nepexto.

Reativação da hepatite B

Foi notificada a reativação da hepatite B em doentes que já tinham estado infetados pelo vírus da hepatite B (VHB) e recebido antagonistas do TNF concomitantemente, incluindo o etanercept. Estas notificações incluem relatos de reativação da hepatite B em doentes que eram anti-HBc positivos, mas HBsAg negativos. Os doentes devem fazer uma análise à infeção por VHB antes de iniciarem o tratamento com Nepexto. Para os doentes que tenham um resultado positivo para a infeção por VHB, recomenda-se a consulta com um médico com experiência no tratamento da hepatite B. Recomenda-se precaução na administração de Nepexto a doentes previamente infetados pelo VHB. Estes doentes devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de infeção por VHB ativa durante o tratamento e por várias semanas após a conclusão do tratamento. Não há dados adequados sobre o tratamento de doentes infetados pelo VHB a fazer terapêutica antiviral em conjunto com terapêutica com antagonistas do TNF. Nos doentes que desenvolvam infeção por VHB, Nepexto deve ser descontinuado e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral efetiva com tratamento de suporte apropriado.

Agravamento da hepatite C

Foram notificados casos de agravamento da hepatite C em doentes tratados com etanercept. Nepexto deve ser utilizado com precaução em doentes com história de hepatite C.

Tratamento concomitante com anacinra

A administração concomitante de etanercept e anacinra tem sido associada a um risco acrescido de infeções graves e neutropenia comparativamente à utilização isolada de etanercept. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido. Deste modo, não se recomenda a utilização simultânea de Nepexto e anacinra (ver secções 4.5 e 4.8).

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e etanercept resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.5).

Reações alérgicas

Foram notificadas frequentemente reações alérgicas, relacionadas com a administração do etanercept. As reações alérgicas incluíram angioedema e urticária, tendo ocorrido reações graves. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, o tratamento com Nepexto deve ser interrompido imediatamente e iniciado um tratamento apropriado.

Imunossupressão

Existe a possibilidade de os antagonistas do TNF, incluindo o etanercept, afetarem as defesas do hospedeiro contra a infeção e as doenças malignas, uma vez que o TNF é um mediador da inflamação e modulador da resposta imunitária celular. Num estudo com 49 doentes adultos com artrite reumatoide tratados com etanercept, não se observou diminuição da hipersensibilidade de tipo retardada, diminuição dos níveis das imunoglobulinas ou alteração na contagem de populações de células efetoras.

Dois doentes com artrite idiopática juvenil desenvolveram varicela e sinais e sintomas de meningite assética que foram resolvidos sem sequelas. Os doentes com exposição significativa ao vírus da varicela devem interromper temporariamente o tratamento com Nepexto e deve ser considerado o tratamento profilático com Imunoglobulina contra o vírus Varicela Zoster.

A segurança e a eficácia do etanercept em doentes com imunossupressão não foram avaliadas.

Neoplasias malignas e distúrbios linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos e do sistema hematopoiético (excluindo cancros da pele)
Foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas) no período pós-comercialização (ver secção 4.8).

Na parte controlada dos ensaios clínicos dos antagonistas do TNF, observaram-se mais casos de linfoma entre os doentes tratados com um antagonista do TNF comparativamente com os doentes do grupo controlo. Contudo, a ocorrência foi rara e o período de seguimento dos doentes que receberam placebo foi inferior ao dos doentes tratados com o antagonista do TNF. Na situação de pós-comercialização, foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Há um risco de fundo aumentado para o aparecimento de linfomas e leucemia em doentes com artrite reumatoide com alta atividade e longa duração da doença inflamatória, o que dificulta a estimativa do risco.

Com base no conhecimento atual, o risco potencial de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou de outras doenças malignas hematopoiéticas ou sólidas em doentes tratados com um antagonista do TNF não pode ser excluído. Deve-se ter precaução quando se está a considerar a terapêutica com antagonistas do TNF em doentes com historial de doenças malignas ou quando se está a considerar continuar o tratamento em doentes que desenvolvam uma doença maligna.

Foram notificadas neoplasias malignas, algumas fatais, em crianças, adolescentes e jovens adultos (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas do TNF (início de terapia com idade ⩽ 18 anos), incluindo etanercept, na situação de pós-comercialização. Aproximadamente metade dos casos eram linfomas. Os outros casos representavam uma variedade de diferentes doenças neoplásicas e incluíam doenças neoplásicas raras tipicamente associadas com a imunossupressão. Não pode ser excluído o risco para desenvolvimento de neoplasias malignas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF.

Cancros da pele
Foram notificados melanomas e cancros da pele não-melanoma (CPNM) em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo o etanercept. Foram notificados, pouco frequentemente, em doentes tratados com etanercept casos pós-comercialização de carcinoma de células de Merkel. É recomendado, exames periódicos da pele, a todos os doentes, particularmente aqueles com fatores de risco para cancro da pele.

A partir da combinação dos resultados de ensaios clínicos controlados, observaram-se mais casos de CPNM entre os doentes que receberam etanercept comparativamente com os doentes do grupo controlo, em particular nos doentes com psoríase.

Vacinação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com Nepexto. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infeção por vacinas vivas em doentes tratados com etanercept. Num estudo clínico controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, em doentes adultos com artrite psoriática, 184 doentes foram também vacinados com uma vacina pneumocócica polissacárida polivalente na semana 4. Neste estudo, a maioria dos doentes com artrite psoriática tratados com etanercept foram capazes de desenvolver uma resposta imunitária com células B à vacina pneumocócica polissacárida, mas os títulos no total foram moderadamente inferiores e poucos doentes apresentaram um aumento para o dobro nos títulos comparativamente aos doentes não tratados com etanercept. Desconhece-se o significado clínico destes dados.

Formação de autoanticorpos

O tratamento com Nepexto pode causar a formação de anticorpos autoimunes (ver secção 4.8).

Reações hematológicas

Foram notificados casos raros de pancitopenia e casos muito raros de anemia aplástica, alguns deles fatais, em doentes tratados com etanercept. Recomenda-se precaução nos doentes sob tratamento com Nepexto que tenham antecedentes de discrasias sanguíneas. Todos os doentes e pais/prestadores de cuidados devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso o doente desenvolva sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou de infeções (por ex., febre persistente, faringite, contusões, hemorragias e palidez) durante a terapêutica com Nepexto. Estes doentes devem ser investigados com urgência, incluindo a realização do hemograma total. Caso se confirme a presença de discrasias sanguíneas, o tratamento com Nepexto deve ser interrompido.

Doenças Neurológicas

Foram raramente notificados casos de doenças desmielinizantes do SNC em doentes tratados com etanercept (ver secção 4.8). Adicionalmente, foram raramente notificados casos de polineuropatias desmielinizante periféricas (incluindo síndrome Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal). Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos para avaliar a terapêutica com etanercept em doentes com esclerose múltipla, ensaios clínicos com outros antagonistas do TNF em doentes com esclerose múltipla demonstraram aumentos na atividade da doença. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, aquando da prescrição de Nepexto a

doentes com doença preexistente ou episódio recente de doença desmielinizante, ou que se considere terem um risco aumentado de desenvolverem uma doença desmielinizante.

Terapêutica de associação

Num ensaio clínico controlado com a duração de dois anos em doentes com artrite reumatoide, a associação de etanercept e metotrexato não originou dados de segurança inesperados e o perfil de segurança de etanercept, quando administrado em associação com metotrexato, foi semelhante aos perfis notificados nos estudos com etanercept e metotrexato isoladamente. Estudos a longo prazo para avaliação da segurança da associação estão ainda a decorrer. A segurança a longo prazo de etanercept em associação com outros fármacos antirreumatismais modificadores da doença (DMARD) não foi estabelecida.

A utilização de etanercept em associação com outras terapêuticas sistémicas ou com fototerapia no tratamento da psoríase não foi estudada.

Compromisso renal e hepático

Com base nos dados farmacocinéticos (ver secção 5.2), não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou hepático; a experiência clínica nestes doentes é limitada.

Insuficiência cardíaca congestiva

Deve ter-se precaução quando se prescreve Nepexto a doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Foram notificados casos de agravamento da ICC no período pós-comercialização, com e sem fatores desencadeantes identificáveis, em doentes tratados com etanercept. Foi também raramente notificado (< 0,1%) o aparecimento de ICC, incluindo ICC em doentes sem doença cardiovascular conhecida preexistente. Alguns destes doentes tinham menos de 50 anos de idade. Dois ensaios clínicos alargados para avaliar a utilização de etanercept no tratamento da ICC foram precocemente terminados devido a falta de eficácia. Embora não sejam conclusivos, os dados de um destes ensaios sugerem uma possível tendência para o agravamento da ICC nos doentes tratados com etanercept.

Hepatite alcoólica

Num estudo de fase II, aleatorizado e controlado com placebo, realizado em 48 doentes hospitalizados que receberam etanercept ou placebo para tratamento de hepatite alcoólica moderada a grave, o etanercept não foi eficaz e a taxa de mortalidade nos doentes que receberam etanercept foi significativamente mais elevada após 6 meses. Consequentemente, Nepexto não deve ser utilizado em doentes para o tratamento de hepatite alcoólica. Os médicos devem tomar precaução quando utilizarem Nepexto em doentes que sofram também de hepatite alcoólica moderada a grave.

Granulomatose de Wegener

Um ensaio controlado por placebo, no qual 89 doentes adultos foram tratados com etanercept, além da terapêutica padrão (incluindo ciclofosfamida ou metotrexato, e glucocorticoides) com uma duração mediana de 25 meses, não demonstrou que o etanercept seja um tratamento eficaz para a granulomatose de Wegener. A incidência de doenças malignas não cutâneas de vários tipos foi significativamente superior nos doentes tratados com etanercept do que no grupo de controlo. Nepexto não está recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener.

Hipoglicemia em doentes em tratamento para a diabetes

Foram notificados casos de hipoglicemia após iniciação de etanercept, em doentes a tomar medicamentos para a diabetes, tendo sido necessário reduzir os medicamentos antidiabéticos em alguns destes doentes.

Populações especiais

Idosos
Em estudos de fase 3 na artrite reumatoide, artrite psoriática, e espondilite anquilosante não foram observadas diferenças globais nos acontecimentos adversos, nos acontecimentos adversos graves, e nas infeções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que receberam etanercept em comparação com doentes mais novos. No entanto, deve-se ter precaução quando se tratam idosos e especial atenção no que respeita à ocorrência de infeções.

População pediátrica

Vacinação
Se possível, nos doentes pediátricos, recomenda-se a atualização das vacinas de acordo com o Programa Nacional de Vacinação vigente antes de se iniciar a terapâutica com etanercept (ver Vacinação acima).

Nepexto contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tratamento concomitante com anacinra

Verificou-se que doentes adultos tratados com etanercept e anacinra têm uma maior taxa de infeções graves quando comparados com doentes tratados apenas com etanercept ou com anacinra (dados históricos).

Para além disso, num ensaio controlado com placebo com dupla ocultação em doentes adultos sob tratamento de base com metotrexato, observou-se que os doentes tratados com etanercept e anacinra têm uma maior taxa de infeções graves (7%) e neutropenia do que os doentes tratados com etanercept (ver secções 4.4 e 4.8). A associação etanercept e anacinra não demonstrou benefício clínico acrescido e, por essa razão, não é recomendada.

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e etanercept resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.4).

Tratamento concomitante com sulfassalazina

Num estudo clínico em doentes adultos tratados com doses estabelecidas de sulfassalazina, à qual se associou o etanercept, observou-se um decréscimo estatisticamente significativo da média de contagens de glóbulos brancos nos doentes do grupo tratado com a associação, comparativamente aos grupos tratados com etanercept ou sulfassalazina isoladamente. Desconhece-se o significado clínico desta interação. Os médicos devem tomar precaução quando considerarem a terapêutica de associação com sulfassalazina.

Ausência de interações

Em ensaios clínicos não foram observadas interações quando o etanercept foi administrado com glucocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos ou metotrexato. Ver secção 4.4 para informações relativas à vacinação.

Não foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas em estudos com metotrexato, digoxina ou varfarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ponderar, durante o tratamento com Nepexto e nas três semanas após a descontinuação do tratamento, a utilização de contraceção apropriada para evitar a gravidez.

Gravidez

Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram a evidência de danos para o feto ou ratos recém-nascidos devidos ao etanercept. Os efeitos de etanercept nos resultados da gravidez foram investigados em dois estudos observacionais de coorte. Foi observada uma maior taxa de malformações congénitas graves num estudo observacional, que comparou gravidezes expostas ao etanercept (n < 370) durante o primeiro trimestre com gravidezes não expostas ao etanercept ou outros antagonistas do TNF (n = 164) (razão de possibilidades ajustada 2,4 IC 95% : 1,0-5,5). Os tipos de malformações congénitas graves foram consistentes com as mais frequentemente notificadas na população geral e não foi identificado nenhum padrão particular de anomalias. Não foi observada alteração na taxa de abortos espontâneos, nados-mortos ou malformações menores. Noutro estudo observacional de registo multinacional que comparou o risco de resultados adversos na gravidez em mulheres expostas ao etanercept durante os primeiros 90 dias da gravidez (n=425) com mulheres expostas a fármacos não biológicos (n=3497), não foi observado qualquer aumento do risco de malformações congénitas graves (razão de possibilidades [*odds ratio* – OR] não ajustada = 1,22; IC 95%: 0,79-1,90; OR ajustada = 0,96; IC 95%: 0,58-1,60 após ajuste por país, doença materna, paridade, idade materna e tabagismo no início da gravidez). Este estudo também não demonstrou aumento de risco de malformações congénitas menores, parto pré-termo, nados-mortos ou infeções durante o primeiro ano de vida em bebés nascidos de mulheres expostas ao etanercept durante a gravidez. Nepexto deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário.

Etanercept atravessa a placenta e foi detetado no soro de bebés nascidos de mulheres tratadas com etanercept durante a gravidez. O impacto clínico deste facto é desconhecido, no entanto os bebés podem estar expostos a um maior risco de infeção. A administração de vacinas vivas a bebés nas 16 semanas após a última dose de Nepexto administrada à mãe não é geralmente recomendada.

Amamentação

Em ratos a amamentar, após administração por via subcutânea, o etanercept foi excretado no leite e detetado no soro das crias. Informação limitada da literatura publicada indica que o etanercept foi detetado em níveis baixos no leite humano. Pode ser considerada a utilização de etanercept durante a amamentação, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Embora seja de esperar que a exposição sistémica num lactente amamentado seja baixa, pois o etanercept é amplamente degradado no trato gastrointestinal, existem dados limitados sobre a exposição sistémica em lactentes amamentados. Por conseguinte, a administração de vacina vivas (por ex., BCG) a um lactente amamentado quando a mãe está a receber etanercept pode ser considerada 16 semanas após a paragem da amamentação (ou mais cedo, se os níveis séricos de etanercept no lactente forem indetetáveis).

Fertilidade

Não estão disponíveis dados pré-clínicos sobre a toxicidade peri e pós-natal do etanercept e os efeitos do etanercept sobre a fertilidade e a capacidade reprodutiva em geral.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Nepexto sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente são reações no local da injeção (tais como dor, edema, comichão, vermelhidão e hemorragia no local da injeção), infeções (tais como infeções respiratórias superiores, bronquite, infeções da bexiga e infeções da pele), cefaleias, reações alérgicas, desenvolvimento de autoanticorpos, comichão e febre.

Foram também notificadas reações adversas graves devido a etanercept. Os antagonistas do TNF, tal como o etanercept, afetam o sistema imunitário e a sua utilização pode afetar as defesas do corpo contra infeção e cancro. As infeções graves afetam menos de 1 em 100 doentes tratados com etanercept. As notificações incluíram infeções fatais e com elevado risco de vida e sépsis. Foram também notificadas várias doenças malignas com a utilização de etanercept, incluindo cancros da mama, pulmão, pele e gânglios linfáticos (linfoma).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes. Estas incluem notificações raras de pancitopenia e notificações muito raras de anemia aplástica. Foram observados acontecimentos desmielinizantes central e periférico, raramente e muito raramente, respetivamente, com a utilização de etanercept. Tem havido raras notificações de lúpus, condições relacionadas com lúpus e vasculite.

Lista tabelar das reações adversas

A lista de reações adversas seguinte baseia-se na experiência obtida nos ensaios clínicos em adultos e na experiência pós-comercialização.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas de acordo com a frequência (número esperado de doentes que poderão apresentar a reação), nas seguintes categorias: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100, < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100); raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000) e muito raros (< 1/10.000); desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de Órgãos	**Muito frequentes ≥ 1/10**	**Frequentes ≥ 1/100, < 1/10**	**Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100**	**Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000**	**Muito raros < 1/10.000**	**Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)**
Infeções e infestações	Infeção (incluindo infeção das vias respiratórias superiores, bronquite, cistite, infeção da pele)*		Infeções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, septicemia e infeção parasitária)*	Tuberculose, infeção oportunista (incluindo fungos invasivos, protozoários, bactérias, micobactérias atípicas, infeções virais e legionela)*		Reativação da hepatite B, listeria
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)			Cancros da pele não melanomas* (ver secção 4.4)	Melanoma maligno (ver secção 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver secção 4.4), Sarcoma de Kaposi

Classe de Sistema de Órgãos	**Muito frequentes ⩾ 1/10**	**Frequentes ⩾ 1/100, < 1/10**	**Pouco frequentes ⩾ 1/1.000, < 1/100**	**Raros ⩾ 1/10.000, < 1/1.000**	**Muito raros < 1/10.000**	**Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)**
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplástica*	Histiocitose hematofágica (síndrome de ativação dos macrófagos)
Doenças do sistema imunitário		Reações alérgicas (ver Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos), formação de autoanticorpos*	Vasculite (incluindo vasculite positiva para anticorpo antineutrófilo citoplásmico)	Reações alérgicas/anafilá ticas graves (incluindo angioedema, broncospasmo), sarcoidose		Agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia			Acontecimentos desmielinizante s do SNC sugestivos de esclerose múltipla ou condições desmielinizante s localizadas, tais como neurite ótica e mielite transversa (ver secção 4.4), acontecimentos desmielinizante s periféricos, incluindo a síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal (ver secção 4.4), convulsão		
Afeções oculares			Uveíte, esclerite			
Cardiopatias			Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)	Novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar)*		
Doenças gastrointestinais			Doença entérica inflamatória			
Afeções hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas*	Hepatite autoimune*		

Classe de Sistema de Órgãos	**Muito frequentes ⩾ 1/10**	**Frequentes ⩾ 1/100, < 1/10**	**Pouco frequentes ⩾ 1/1.000, < 1/100**	**Raros ⩾ 1/10.000, < 1/1.000**	**Muito raros < 1/10.000**	**Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)**
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Angioedema, psoríase (incluindo novo aparecimento ou agravamento e pustular, principalmente nas palmas e nas solas), urticária, erupção cutânea psoriasiforme	Síndrome de Stevens- Johnson, vasculite cutânea (incluindo vasculite por hipersensibilidade), eritema multiforme, reações liquenoides	Necrólise epidérmica tóxica	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, síndrome do tipo lúpus		
Doenças renais e urinárias				Glomerulonefrite		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, nódoas negras, eritema, comichão, dor, inchaço)*	Pirexia				

*ver Descrição das reações adversas selecionadas, abaixo.

Descrição das reações adversas selecionadas

Neoplasias malignas e distúrbios linfoproliferativos
Foram observados cento e vinte e nove (129) novos casos de doenças malignas de vários tipos em 4.114 doentes com artrite reumatoide tratados nos ensaios clínicos com etanercept durante aproximadamente 6 anos, incluindo 231 doentes tratados com etanercept em associação com o metotrexato no estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos. As taxas e incidências observadas nestes ensaios clínicos foram idênticas às esperadas na população estudada. Foram notificados 2 casos de doenças malignas nos estudos clínicos com a duração de aproximadamente 2 anos, envolvendo 240 doentes com artrite psoriática tratados com etanercept. Em estudos clínicos conduzidos durante mais de 2 anos com 351 doentes com espondilite anquilosante, foram notificados 6 casos de doenças malignas nos doentes tratados com etanercept. Num grupo de 2.711 doentes com psoríase em placas tratados com etanercept em estudos com dupla ocultação e estudos abertos com a duração de 2,5 anos, foram notificados 30 casos de doenças malignas e 43 casos de cancros da pele não melanoma.

Foram notificados 18 casos de linfomas num grupo de 7.416 doentes tratados com etanercept, nos ensaios clínicos na artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoríase.

No período pós-comercialização também foram notificadas várias doenças malignas (incluindo

carcinoma da mama e do pulmão e linfomas) (ver secção 4.4).

Reações no local de injeção
Comparativamente ao placebo, os doentes com doenças reumáticas tratados com etanercept tiveram uma incidência significativamente superior de reações no local de injeção (36% vs 9%). As reações no local de injeção ocorreram habitualmente no primeiro mês. A duração média foi aproximadamente de 3 a 5 dias. A maioria das reações no local de injeção nos grupos de tratamento com etanercept não foram tratadas, e a maioria dos doentes tratados foram-no com preparações tópicas tais como corticosteroides, ou anti-histamínicos orais. Por outro lado, alguns doentes tiveram uma recorrência de reações no local de injeção, caracterizada por uma reação dérmica no local de injeção mais recente

acompanhada pelo aparecimento simultâneo de reações nos locais de injeções anteriores. Estas reações foram geralmente transitórias e não recorreram com o tratamento.

Em doentes com psoríase em placas, nos ensaios clínicos controlados com placebo, aproximadamente 13,6% dos doentes tratados com etanercept apresentaram reações no local de injeção, comparativamente a 3,4% dos doentes tratados com placebo nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Infeções graves
Nos ensaios controlados com placebo, não se observou aumento de incidência de infeções graves (fatais, com risco de vida ou que requereram hospitalização ou antibioterapia intravenosa). Ocorreram infeções graves em 6,3% dos doentes com artrite reumatoide tratados com etanercept durante 48 meses. Estas incluíram abcesso (em vários locais), bacteriemia, bronquite, bursite, celulite, colecistite, diarreia, diverticulite, endocardite (suspeita), gastroenterite, hepatite B, herpes zóster, úlcera nos membros inferiores, infeção na boca, osteomielite, otite, peritonite, pneumonia, pielonefrite, sépsis, artrite sética, sinusite, infeção cutânea, úlcera cutânea, infeção urinária, vasculite e infeção de feridas. No estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos, no qual os doentes foram tratados com etanercept isolado, metotrexato isolado ou etanercept em associação com metotrexato, as taxas de infeções graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento. No entanto, não se pode excluir que a associação de etanercept com metotrexato possa estar relacionada com um aumento na taxa de infeções.

Não houve diferenças nas taxas de infeção entre os doentes com psoríase em placas tratados com etanercept e os tratados com placebo em ensaios controlados com placebo com uma duração de 24 semanas. As infeções graves que ocorreram nos doentes tratados com etanercept foram celulite, gastroenterite, pneumonia, colecistite, osteomielite, gastrite, apendicite, fasciite estreptocócica, miosite, choque séptico, diverticulite e abcesso. Nos ensaios com dupla ocultação e abertos na artrite psoriática foi notificada uma infeção grave num doente (pneumonia).

Durante a utilização de etanercept foram notificados casos de infeções graves e fatais; os microrganismos causadores notificados incluíram bactérias, micobactérias (incluindo tuberculose), vírus e fungos. Alguns deles ocorreram poucas semanas após o início do tratamento com etanercept em doentes com outras situações clínicas (por ex., diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, história de infeções ativas ou crónicas) concomitantes com a artrite reumatoide (ver secção 4.4). O tratamento com Nepexto pode aumentar a mortalidade em doentes com sépsis estabelecida.

Foram notificadas infeções oportunistas em associação com etanercept incluindo infeções invasivas por fungos, parasitas (incluindo protozoários), vírus (incluindo herpes zóster), bactérias (incluindo *Listeria* e *Legionella*), e micobactérias atípicas. Num conjunto de dados combinados de ensaios clínicos, a incidência total de infeções oportunistas foi de 0,09% para os 15.402 indivíduos tratados com etanercept. A taxa de exposição ajustada foi de 0,06 acontecimentos por 100 doentes/ano. Na experiência pós-comercialização, aproximadamente metade de todos os casos notificados de infeções oportunistas em todo o mundo foram de infeções fúngicas invasivas. As infeções fúngicas invasivas mais frequentemente notificadas incluíram *Candida, Pneumocystis, Aspergillus e Histoplasma*. As infeções fúngicas invasivas foram responsáveis por mais de metade dos casos fatais entre os doentes que desenvolveram infeções oportunistas. A maioria das notificações com consequências fatais ocorreu em doentes com pneumonia por Pneumocystis, infeções fúngicas sistémicas não especificadas e aspergilose (ver secção 4.4).

Autoanticorpos
A presença de anticorpos no soro dos doentes adultos foi analisada em vários momentos. Dos doentes com artrite reumatoide nos quais foi avaliada a presença de anticorpos antinucleares (ANA), a percentagem de doentes que desenvolveram novos ANA positivos (≥ 1:40) foi superior nos doentes tratados com etanercept (11%) do que nos doentes tratados com placebo (5%). A percentagem de doentes que desenvolveram novos anticorpos antidupla hélice de ADN positivos foi também superior por radioimunoensaio (15% dos doentes tratados com etanercept comparativamente com 4% dos doentes tratados com placebo) e com o ensaio *Crithidia luciliae* (3% dos doentes tratados com etanercept comparativamente com nenhum dos doentes tratados com placebo). A proporção de doentes tratados com etanercept que desenvolveram anticorpos anticardiolipina aumentou de forma idêntica comparativamente com os doentes tratados com placebo. Desconhece-se o impacto do tratamento prolongado com o etanercept no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Foram notificados casos raros de doentes, incluindo aqueles com fator reumatoide positivo, que desenvolveram outros autoanticorpos conjuntamente com uma síndrome tipo lúpus ou erupções cutâneas compatíveis com lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discoide pela apresentação clínica e biopsia.

Pancitopenia e anemia aplástica
Foram notificados casos de pancitopenia e anemia aplástica no período pós-comercialização, alguns dos quais fatais (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial
Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (categoria de frequência, pouco frequente). Foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar) no período pós-comercialização, alguns dos quais fatais.

Tratamento concomitante com anacinra
Em estudos realizados, observou-se um maior índice de infeções graves quando os doentes adultos receberam tratamento concomitante com etanercept e anacinra comparativamente à utilização isolada de etanercept e 2% dos doentes (3/139) desenvolveram neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 1000/mm³). Um doente com neutropenia desenvolveu celulite que resolveu após hospitalização (ver secções 4.4 e 4.5).

Enzimas hepáticas elevadas
Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,54% (categoria de frequência, pouco frequente). Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas foi de 4,18% (categoria de frequência, frequente).

Hepatite autoimune
Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,02% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune foi de 0,24% (categoria de frequência, pouco frequente).

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil
De uma forma geral, os acontecimentos adversos nos doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil foram semelhantes em frequência e tipo aos observados em doentes adultos. As diferenças relativamente aos adultos, bem como outras considerações especiais são referidas nos parágrafos seguintes.

Os tipos de infeções observadas em ensaios clínicos em doentes dos 2 aos 18 anos de idade com artrite idiopática juvenil foram, em geral, ligeiras a moderadas e consistentes com as habitualmente observadas em populações pediátricas no ambulatório. Os acontecimentos adversos graves notificados incluíram varicela com sinais e sintomas de meningite assética que curou sem sequelas (ver também secção 4.4), apendicite, gastroenterite, depressão/distúrbios da personalidade, úlcera cutânea, esofagite/gastrite, choque séptico por estreptococos do grupo A, diabetes mellitus tipo I e infeções dos tecidos moles e das feridas pós-operatórias.

Num ensaio realizado em crianças dos 4 aos 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil, 43 das 69 crianças (62%) tiveram uma infeção enquanto tomaram etanercept durante 3 meses do estudo (parte 1 aberto) e a frequência e gravidade das infeções foram idênticas nos 58 doentes que completaram os 12 meses de extensão da terapêutica em ensaio aberto. Os tipos e proporção dos acontecimentos adversos em doentes com artrite idiopática juvenil foram semelhantes aos observados em ensaios com etanercept em doentes adultos com artrite reumatoide e a maioria foram ligeiros. Vários acontecimentos adversos foram notificados com maior frequência nos 69 doentes com artrite idiopática juvenil tratados com etanercept durante 3 meses comparativamente com os 349 doentes adultos com artrite reumatoide. Estes incluíram cefaleias (19% dos doentes; 1,7 acontecimentos por doente ano), náuseas (9%, 1,0 acontecimentos por doente ano), dor abdominal (19%, 0,74 acontecimentos por doente ano) e vómitos (13%, 0,74 acontecimentos por doente ano).

Nos ensaios clínicos em doentes com artrite idiopática juvenil, foram notificados 4 casos de síndrome de ativação dos macrófagos.

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com psoríase em placas
Num estudo com a duração de 48 semanas realizado em 211 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas pediátrica, os acontecimentos adversos notificados foram semelhantes aos observados em estudos anteriores realizados em adultos com psoríase em placas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Durante os estudos clínicos com doentes com artrite reumatoide não foram observadas toxicidades limitativas da dose. O nível de dose mais elevado avaliado foi uma dose de carga, por via intravenosa, de 32 mg/m² seguida de doses de 16 mg/m², por via subcutânea, administradas duas vezes por semana. Um doente com artrite reumatoide administrou, por engano, 62 mg de etanercept por via subcutânea duas vezes por semana durante três semanas sem que tenham surgido efeitos indesejáveis. Não há antídoto conhecido para o etanercept.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-α), código ATC: L04AB01

Nepexto é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citoquina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide. Níveis elevados de TNF observam-se igualmente nas membranas sinoviais e nas placas psoriáticas de doentes com artrite psoriática e no soro e no tecido sinovial de doentes com espondilite anquilosante. Na psoríase em placas, a infiltração por células inflamatórias, incluindo células T, conduz ao aumento dos níveis de TNF nas lesões psoriáticas, comparativamente aos níveis na pele não envolvida. O etanercept é um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus recetores da superfície celular inibindo, deste modo, a atividade biológica do TNF. O TNF e a linfotoxina são citoquinas pró-inflamatórias que se ligam a dois recetores distintos da superfície celular: os recetores de fatores de necrose tumoral (TNFRs) de 55 kilodalton (p55) e 75 kilodalton (p75). Ambos os TNFRs existem naturalmente na forma solúvel e ligada à membrana. Pensa-se que os TNFRs solúveis regulem a atividade biológica do TNF.

TNF e linfotoxina existem predominantemente como homotrímeros, com a sua atividade biológica dependente da ligação cruzada dos TNFRs da superfície celular. Recetores solúveis diméricos tais como o etanercept possuem uma maior afinidade para o TNF do que os recetores monoméricos e são inibidores competitivos consideravelmente mais potentes da ligação do TNF aos seus recetores celulares. Além disso, a utilização da região Fc de uma imunoglobulina como elemento de fusão na construção de um recetor dimérico proporciona uma maior semivida sérica.

Mecanismo de ação

Grande parte da patologia articular na artrite reumatoide e na espondilite anquilosante e da patologia cutânea na psoríase em placas é mediada por moléculas pró-inflamatórias que estão ligadas numa rede controlada pelo TNF. Pensa-se que o mecanismo de ação do etanercept se dê por inibição competitiva da ligação do TNF ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inativo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (por ex., citoquinas, moléculas de adesão ou protéases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF.

Eficácia e segurança clínicas

Esta secção inclui dados de quatro ensaios controlados aleatorizados em adultos com artrite reumatoide, um estudo em adultos com artrite psoriática, um estudo em adultos com espondilite anquilosante, dois estudos em adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, quatro estudos em adultos com psoríase em placas, três estudos na artrite idiopática juvenil e um estudo em doentes pediátricos com psoríase em placas.

Doentes adultos com artrite reumatoide
A eficácia do etanercept foi avaliada num estudo com dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo. No estudo foram avaliados 234 doentes adultos com artrite reumatoide ativa que falharam a terapêutica com pelo menos um e no máximo quatro fármacos antirreumatismais modificadores da doença (DMARDs). Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de etanercept ou placebo, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Os resultados deste ensaio controlado foram expressos em percentagem de melhoria da artrite reumatoide usando o critério de resposta do American College of Rheumatology (ACR).

Nos doentes tratados com etanercept as respostas ACR 20 e 50 foram superiores ao 3.º e 6.º mês comparativamente aos doentes tratados com placebo (ACR 20: etanercept 62% e 59%, placebo 23% e 11% ao 3.º e 6.º mês, respetivamente: ACR 50: etanercept 41% e 40%, placebo 8% e 5% ao 3.º e 6.º mês, respetivamente; p<0,01 etanercept vs placebo em todos os momentos de avaliação para as respostas ACR 20 e ACR 50).

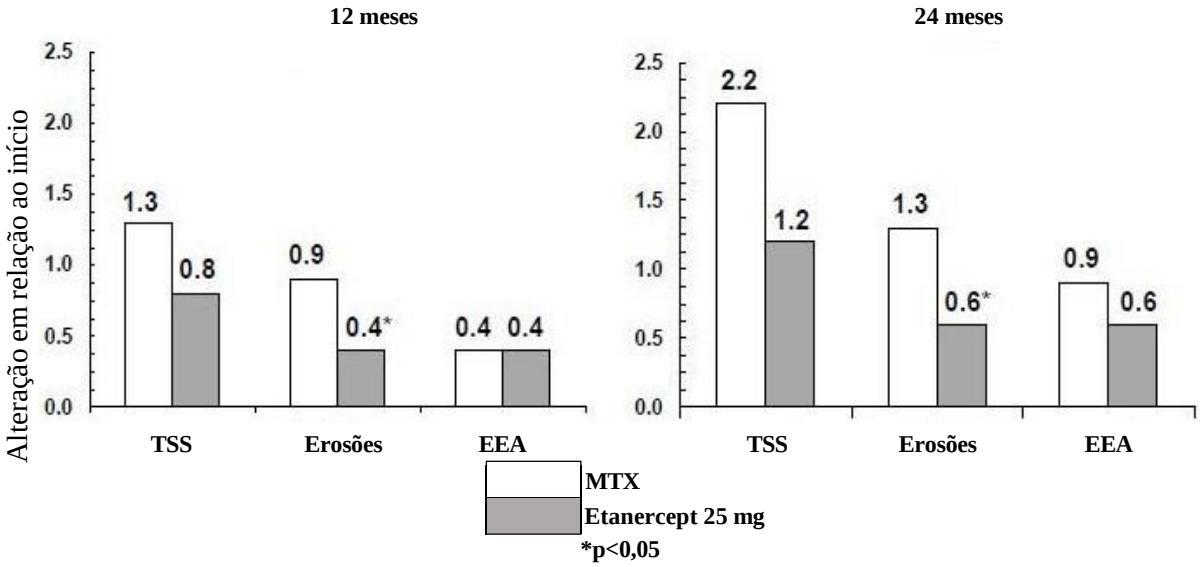
Aproximadamente 15% dos indivíduos que tomaram etanercept atingiram uma resposta ACR 70 ao 3.º e ao 6.º mês, comparativamente com pouco mais de 5% dos indivíduos no braço do placebo. Entre os doentes a tomar etanercept, as respostas clínicas surgiram em 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre ocorreram até ao 3.º mês. Verificou-se uma resposta à dose; os resultados com 10 mg foram intermédios entre o placebo e 25 mg. O etanercept foi significativamente superior ao placebo em todos os componentes dos critérios ACR, bem como em outras medidas da atividade da artrite reumatoide que não estão incluídas nos critérios de resposta da ACR, tais como a rigidez matinal. Durante o ensaio foi efetuado um Questionário de Qualidade de Vida (HAQ), que inclui incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado de saúde geral e subdomínios do estado de saúde associados à artrite, de 3 em 3 meses. Todos os subdomínios do HAQ melhoraram nos doentes tratados com etanercept, comparativamente com os controlos, ao 3.º e ao 6.º mês.

Após a interrupção de etanercept, os sintomas da artrite voltaram geralmente a aparecer durante o 1.º mês. Em estudos abertos, a reintrodução do tratamento com etanercept após a interrupção até 24 meses provocou nestes doentes respostas de igual magnitude à dos doentes que tomaram etanercept sem interromper o tratamento. Em ensaios abertos de extensão de tratamento, foram observadas respostas estáveis contínuas até 10 anos quando os doentes foram tratados com etanercept sem interrupção.

A eficácia do etanercept foi comparada com o metotrexato num estudo aleatorizado, controlado com ativo, com avaliações radiográficas em anonimato como objetivo primário, em 632 doentes adultos com artrite reumatoide ativa (< 3 anos de duração) que não tinham sido tratados anteriormente com metotrexato. Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de etanercept por via subcutânea (SC) duas vezes por semana durante 24 meses. As doses de metotrexato foram sendo aumentadas de 7,5 mg/semana até 20 mg/semana durante as primeiras 8 semanas do ensaio e mantidas durante 24 meses. A melhoria clínica, incluindo o início de ação durante as 2 primeiras semanas, observada com o etanercept 25 mg foi idêntica à observada nos ensaios anteriores e manteve-se durante 24 meses. No início, os doentes apresentavam um grau de incapacidade moderado, com pontuações médias de HAQ de 1,4 a 1,5. O tratamento com etanercept 25 mg causou uma melhoria substancial aos 12 meses, tendo cerca de 44% dos doentes atingido valores normais de HAQ (menos de 0,5). Este benefício manteve-se no 2.º ano deste estudo.

Neste estudo, a lesão articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração na Pontuação Total de Sharp (TSS) e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA). As radiografias das mãos/punhos e pés foram lidas no início e aos 6, 12 e 24 meses. A dose de 10 mg de etanercept teve sempre menor eficácia nos danos estruturais do que a dose de 25 mg. etanercept 25 mg foi significativamente superior ao metotrexato na pontuação da erosão aos 12 e aos 24 meses. As diferenças na TSS e no EEA não foram estatisticamente significativas entre o metotrexato e o etanercept 25 mg. Os resultados são apresentados na figura abaixo.

Progressão radiográfica: comparação do etanercept vs metotrexato em doentes com AR de duração < 3 anos



Num outro estudo controlado com ativo, com dupla ocultação e aleatorizado, realizado em 682 doentes adultos com artrite reumatoide ativa com uma duração de 6 meses a 20 anos (mediana de 5 anos) que tiveram uma resposta pouco satisfatória a, pelo menos, um medicamento antirreumatismal modificador da doença (DMARD) que não o metotrexato, comparou-se a eficácia clínica, a segurança e a progressão radiográfica em doentes com AR tratados com etanercept isolado (25 mg duas vezes por semana), metotrexato isolado (7,5 a 20 mg por semana, dose mediana 20 mg) e a associação de etanercept e metotrexato iniciado concomitantemente.

Os doentes do grupo tratado com etanercept em associação com o metotrexato tiveram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 0 significativamente superiores e melhoria das pontuações DAS e HAQ às semanas 24 e 52 comparativamente aos doentes de qualquer um dos grupos de terapêutica isolada (os resultados são apresentados na tabela seguinte).
Foram observadas vantagens significativas com etanercept em associação com metotrexato comparativamente com etanercept em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

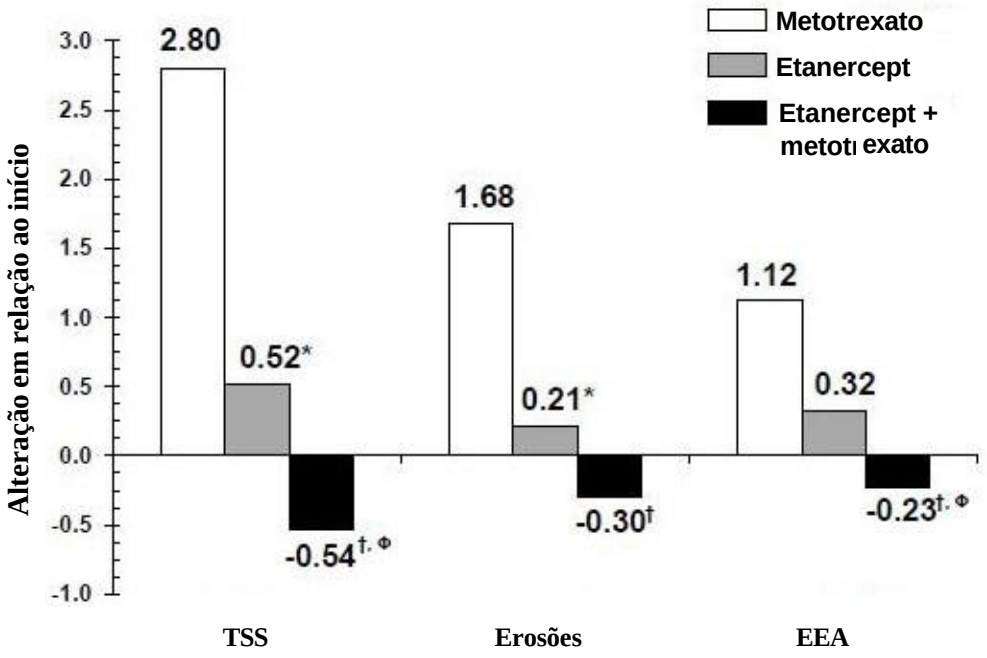
Resultados de eficácia clínica após 12 meses: comparação do etanercept vs metotrexato vs etanercept em associação com o metotrexato em doentes com AR com a duração de 6 meses a 20 anos

Objetivo		Metotrexato (n=228)	Etanercept (n=223)	Etanercept + metotrexato (n=231)
Respostas ACR[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	Valores basais[b]	5,5	5,7	5,5
	Pontuação da semana 52[b]	3,0	3,0	2,3†,φ
	Remissão[c]	14%	18%	37%†,φ
HAQ	Valor basal	1,7	1,7	1,8
	Semana 52	1,1	1,0	0,8†,φ

a: Os doentes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento.
b: Os valores de DAS são médias.
c: Remissão define-se por DAS
Valores-p comparativos emparelhados: † = p<0,05 para comparações de etanercept + metotrexato vs metotrexato e φ = p<0,05 para comparações de etanercept + metotrexato vs etanercept.

A progressão radiográfica após 12 meses foi significativamente menor no grupo tratado com etanercept do que no grupo tratado com metotrexato, ao passo que a associação foi significativamente melhor que qualquer das monoterapias no retardamento da progressão radiográfica (ver figura seguinte).

Progressão radiográfica: comparação de etanercept vs metotrexato vs etanercept em associação com o metotrexato em doentes com AR com a duração de 6 meses a 20 anos (resultados de 12 meses)



Valores-p comparativos emparelhados: * = p<0,05 para comparações de etanercept vs metotrexato, † = p<0,05 para comparações de etanercept + metotrexato vs metotrexato e = p<0,05 para comparações de etanercept + metotrexato vs etanercept.

Foram observadas vantagens significativas com etanercept em associação com metotrexato comparativamente com etanercept em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses. Observaram-se igualmente vantagens significativas com etanercept em monoterapia comparativamente com metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Numa análise em que todos os doentes que foram retirados do estudo por qualquer motivo foram considerados como tendo progredido, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS ≤ 0,5) após 24 meses no grupo de etanercept em associação com o metotrexato foi mais elevada do que no grupo de etanercept isolado e no de metotrexato isolado (62%, 50% e 36% respetivamente; p<0,05). A diferença entre o grupo de etanercept isolado e o grupo de metotrexato isolado foi significativa (p<0,05). Nos doentes que completaram 24 meses de tratamento no estudo, as taxas de não progressão foram de 78%, 70% e 61%, respetivamente.

A eficácia e a segurança de 50 mg de etanercept (duas injeções de 25 mg por via subcutânea) administrados uma vez por semana foram avaliadas num estudo com dupla ocultação, controlado com placebo em 420 doentes com AR ativa. Neste estudo, 53 doentes tomaram placebo, 214 doentes tomaram 50 mg de etanercept uma vez por semana e 153 doentes tomaram 25 mg de etanercept duas vezes por semana. Os perfis de eficácia e segurança dos dois regimes de tratamento com etanercept foram comparáveis à semana 8 no seu efeito nos sinais e sintomas de AR; os dados na semana 16 de tratamento não foram comparáveis (não inferiores) entre os dois regimes.

Doentes adultos com artrite psoriática
A eficácia do etanercept foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo em 205 doentes com artrite psoriática. Os doentes tinham entre 18 e 70 anos de idade e apresentavam artrite psoriática ativa (≥ 3 articulações edemaciadas e ≥ 3 articulações dolorosas) em, pelo menos, uma das seguintes formas: (1) envolvimento das articulações interfalângicas distais (DIP); (2) artrite poliarticular (ausência de nódulos reumatoides e presença de psoríase); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriática assimétrica; ou (5) anquilose de tipo espondilite. Os doentes apresentavam também psoríase em placas com uma lesão alvo qualificável ≥ 2 cm de diâmetro.
Os doentes tinham sido tratados previamente com AINEs (86%), DMARDs (80%) e corticosteroides (24%). Os doentes que se encontravam sob tratamento com metotrexato (estabilizados há, pelo menos, 2 meses) puderam manter uma dose estável ≤ 25 mg/semana de metotrexato. Foram administradas doses de 25 mg de etanercept (com base nos estudos de dose efetuados em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea 2 vezes por semana durante 6 meses. No final do estudo com dupla ocultação os doentes puderam participar numa extensão do ensaio, de longo termo, aberto, com uma duração total até 2 anos.

As respostas clínicas foram expressas como percentagem de doentes que atingiram respostas ACR de 20, 50 e 70 e percentagem de doentes com melhoria nos Critérios de Resposta para Artrite Psoriática (PsARC). Os resultados encontram-se resumidos na tabela seguinte.

Respostas dos doentes com artrite psoriática num ensaio controlado por placebo

Resposta para artrite psoriática		Percentagem de doentes	
		Placebo n=104	**Etanercept[a] n=101**
ACR 20	Mês 3	15	59[b]
	Mês 6	13	50[b]
ACR 50	Mês 3	4	38[b]
	Mês 6	4	37[b]
ACR 70	Mês 3	0	11[b]
	Mês 6	1	9[c]
PsARC	Mês 3	31	72[b]
	Mês 6	23	70[b]

[a] 25 mg etanercept SC, duas vezes por semana
[b] p<0,001, etanercept vs placebo
[c] p<0,01, etanercept vs placebo

Nos doentes com artrite psoriática tratados com etanercept, as respostas clínicas foram evidentes na visita inicial (4 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses de terapêutica. O etanercept foi significativamente melhor que o placebo em todas as avaliações da atividade da doença ($p < 0,001$), e as respostas foram semelhantes com e sem terapêutica concomitante com metotrexato. A qualidade de vida em doentes com artrite psoriática foi avaliada em todos os períodos de avaliação utilizando o índice de incapacidade do HAQ. A pontuação do índice de incapacidade melhorou significativamente em todos os períodos de avaliação nos doentes com artrite psoriática tratados com etanercept, relativamente ao placebo ($p < 0,001$).

No estudo na artrite psoriática foram avaliadas as alterações radiográficas. Obtiveram-se radiografias de mãos e punhos no início e aos 6, 12 e 24 meses. A TSS modificada, aos 12 meses, é apresentada na Tabela abaixo. Numa análise em que se considerou que houve progressão de todos os doentes que por qualquer razão desistiram do estudo, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leqslant$ 0,5) aos 12 meses foi maior no grupo tratado com etanercept comparativamente ao grupo tratado com placebo (73% vs 47%, respetivamente, $p \leqslant 0,001$). O efeito do etanercept na progressão radiográfica foi mantido em doentes que continuaram o tratamento durante o segundo ano. Observou-se um atraso nas lesões das articulações periféricas em doentes com envolvimento poliarticular simétrico das articulações.

Média (EP) anual de alteração na pontuação total de sharp inicial

Hora	**Placebo (n=104)**	**Etanercept (n=101)**
Mês 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]

EP=erro padrão
[a] p=0,0001

O tratamento com etanercept resultou na melhoria da função física durante o período com dupla ocultação, e este benefício manteve-se durante a exposição a longo prazo até 2 anos.

Devido ao reduzido número de doentes estudados, não há evidência suficiente da eficácia do etanercept em doentes com artropatias do tipo espondilite anquilosante e artrite psoriática mutilante.

Não se realizou nenhum estudo em doentes com artrite psoriática com a utilização de um regime com uma dose semanal de 50 mg. A evidência sobre a eficácia, nesta população de doentes, do regime com uma administração semanal, suportou-se em dados de um estudo em doentes com espondilite anquilosante.

Doentes adultos com espondilite anquilosante
A eficácia de etanercept na espondilite anquilosante foi avaliada em 3 estudos aleatorizados, com dupla ocultação, comparando etanercept 25 mg administrado duas vezes por semana com placebo. Foram recrutados 401 doentes dos quais 203 foram tratados com etanercept. O ensaio mais amplo (n=277) envolveu doentes com idades entre os 18 e os 70 anos e que tinham espondilite anquilosante ativa definida por uma pontuação ⩾ 30 da escala visual analógica (EVA) relativamente à média de duração e intensidade da rigidez matinal e uma pontuação da EVA ⩾ 30 para pelo menos 2 dos 3 parâmetros seguintes: avaliação global pelo doente; média dos valores da EVA para a dor dorsolombar noturna e total; média de 10 questões do Índice Funcional de Bath na Espondilite Anquilosante (BASFI). Os doentes em tratamento com DMARDs, AINEs ou corticosteroides puderam continuar a toma destes fármacos em doses estáveis. Doentes com anquilose completa da coluna vertebral não foram incluídos no estudo. Foram administradas doses de 25 mg de etanercept (com base em estudos para determinação da dose em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses em 138 doentes.

A medida primária de eficácia (ASAS 20) foi uma melhoria ⩾ 20% em pelo menos 3 dos 4 domínios de Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS) – avaliação global pelo doente, dor dorsolombar, BASFI e inflamação – e ausência de deterioração no domínio restante. As respostas ASAS 50 e ASAS 70 utilizaram os mesmos critérios com uma melhoria de 50% ou 70%, respetivamente.

O tratamento com etanercept resultou numa melhoria significativa na ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 logo nas 2 semanas após o início da terapêutica, comparativamente ao placebo.

Respostas dos doentes com espondilite anquilosante num ensaio controlado por placebo

	Percentagem de doentes	
Resposta para espondilite anquilosante	**Placebo n=139**	**Etanercept N=138**
ASAS 20		
2 semanas	22	46[a]
3 meses	27	60[a]
6 meses	23	58[a]
ASAS 50		
2 semanas	7	24[a]
3 meses	13	45[a]
6 meses	10	42[a]
ASAS 70		
2 semanas	2	12[b]
3 meses	7	29[b]
6 meses	5	28[b]

[a] p<0,001, etanercept vs placebo
[b] p=0,002, etanercept vs placebo

Entre os doentes com espondilite anquilosante tratados com etanercept, as respostas clínicas foram evidentes no momento da primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses da terapêutica. As respostas foram semelhantes quer os doentes tenham ou não recebido terapêuticas concomitantes no início do estudo.

Obtiveram-se resultados semelhantes nos 2 ensaios mais pequenos na espondilite anquilosante.

Num quarto estudo a segurança e eficácia de 50 mg de etanercept (duas injeções SC de 25 mg) uma vez por semana vs 25 mg de etanercept duas vezes por semana foram avaliadas num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo em 356 doentes com espondilite anquilosante ativa. Os perfis de segurança e eficácia dos regimes de 50 mg uma vez por semana e 25 mg duas vezes por semana foram semelhantes.

Doentes adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

Estudo 1
A eficácia de etanercept em doentes com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica (nr-AxSpA) foi avaliada num estudo de 12 semanas, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo. O estudo avaliou 215 doentes adultos (população com intenção de tratar modificada) com nr-AxSpA ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como sendo os doentes que cumprem os critérios da classificação ASAS referentes à espondiloartrite axial mas que não cumprem os critérios New York para a EA. Os doentes deveriam igualmente apresentar uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. No período de dupla ocultação, os doentes receberam etanercept 50 mg por semana ou placebo durante 12 semanas. A medida primária de eficácia (ASAS 40) foi uma melhoria de 40% em pelo menos três dos quatro domínios ASAS e ausência de deterioração no domínio restante. O período de dupla ocultação foi seguido por um período em ensaio aberto durante o qual todos os doentes receberam etanercept 50 mg por semana, por mais 92 semanas. Foram obtidas imagens por ressonância magnética da articulação sacroilíaca e da coluna de forma a avaliar a inflamação no início do estudo e nas semanas 12 e 104.

O tratamento com etanercept, quando comparado com o placebo, resultou numa melhoria estatisticamente significativa no ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Uma melhoria significativa foi também observada na ASAS remissão parcial e BASDAI 50. Os resultados da semana 12 são apresentados na tabela abaixo.

Resultados de eficácia no estudo nr-AxSpA controlado por placebo: Percentagem de doentes que atingiram os objetivos

Respostas clínicas em dupla ocultação após 12 semanas	**Placebo N=106 a 109***	**Etanercept N=103 a 105***
ASAS** 40	15,7	32,4[b]
ASAS 20	36,1	52,4[c]
ASAS 5/6	10,4	33,0[a]
ASAS remissão parcial	11,9	24,8[c]
BASDAI***50	23,9	43,8[b]

*Alguns doentes não forneceram dados completos para cada objetivo
**ASAS= Assessments in Spondyloarthritis International Society
*** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[a]: p<0,001, [b]: < 0,01 e [c]: < 0,05, respetivamente entre o etanercept e o placebo

Na semana 12, foi observada uma melhoria estatisticamente significativa no resultado SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) para a articulação sacroilíaca avaliada por IRMN em doentes a receber etanercept. A alteração média ajustada em relação aos valores basais foi de 3,8 para doentes tratados com etanercept (n=95) comparativamente a 0,8 para doentes tratados com placebo (n=105) (p<0,001). Na semana 104, a alteração média em relação ao valor base no resultado SPARCC avaliada por IRM para todos os indivíduos tratados com etanercept foi de 4,64 para a articulação sacroilíaca (n=153) e 1,40 para a coluna (n=154).

O etanercept demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa desde o início do tratamento até à semana 12 relativamente ao placebo na maioria das avaliações de qualidade de vida relacionada com a saúde e função física, incluindo BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

As respostas clínicas entre os doentes nr-AxSpA que receberam etanercept eram evidentes na primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 2 anos de terapêutica. As melhorias na função física e na qualidade de vida relacionada com a saúde foram também mantidas durante os 2 anos de terapêutica. Os dados obtidos durante 2 anos não revelaram novos dados de segurança. Na semana 104, de acordo com o New York Radiological Grade modificado, 8 indivíduos tinham

progredido para um resultado de Grau 2 bilateral em raio X da coluna, indicativo de espondiloartrite axial.

Estudo 2
Este estudo de Fase 4, multicêntrico, em regime aberto, com 3 períodos avaliou a suspensão e a repetição do tratamento com etanercept em doentes com nr-AxSpA ativa que alcançaram uma resposta adequada (doença inativa definida como uma pontuação inferior a 1,3 no ASDAS-PCR [Índice de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante - proteína C reativa]) após 24 semanas de tratamento.

No Período 1, 209 doentes adultos com nr-AxSpA ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como aqueles doentes que cumpriam os critérios de classificação da *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) de espondiloartrite axial (mas que não cumpriam os critérios *New York* modificados para EA), com resultados positivos por RM (inflamação ativa na RM altamente sugestiva de sacroileíte associada a SpA) e/ou PCR-us positiva (definida como proteína C reativa ultrassensível [PCR-us] > 3 mg/l) e sintomas ativos definidos por um ASDAS-PCR superior ou igual a 2,1 na consulta de seleção receberam 50 mg de etanercept por semana em regime aberto mais AINE de fundo com dose estável na dosagem anti-inflamatória melhor tolerada durante 24 semanas. Os doentes também tinham de ter uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. Na Semana 24, 119 (57%) dos doentes alcançaram doença inativa e entraram no Período 2, uma fase de suspensão de 40 semanas, na qual os participantes descontinuaram o etanercept, mantendo o AINE de fundo. A medida da eficácia primária era a ocorrência de uma exacerbação (definida como um ASDAS-VS [velocidade de sedimentação] superior ou igual a 2,1) nas 40 semanas a seguir à suspensão de etanercept. Os doentes com exacerbação repetiram o tratamento com 50 mg de etanercept por semana durante 12 semanas (Período 3).

No Período 2, a proporção de doentes que tiveram um número de exacerbações $\geqslant$ 1 aumentou de 22% (25/112) na semana 4 para 67% (77/115) na semana 40. No geral, 75% (86/115) doentes tiveram uma exacerbação a qualquer momento das 40 semanas após a suspensão de etanercept.

O principal objetivo secundário do Estudo 2 era calcular o tempo até à exacerbação após a suspensão de etanercept e, adicionalmente, comparar o tempo até à exacerbação com os doentes do Estudo 1 que cumpriam os requisitos de entrada na fase de suspensão do Estudo 2 e que continuaram com a terapêutica de etanercept.

A mediana do tempo até à exacerbação após a suspensão de etanercept foi de 16 semanas (IC 95%: 13-24 semanas). Menos de 25% dos doentes do Estudo 1 que não suspenderam o tratamento tiveram uma exacerbação durante as 40 semanas equivalentes, tal como no Período 2 do Estudo 2. O tempo até à exacerbação foi significativamente mais curto do ponto de vista estatístico nos participantes que descontinuaram o tratamento com etanercept (Estudo 2) comparativamente aos participantes que receberam tratamento contínuo com etanercept (Estudo 1), $p < 0{,}0001$.

Dos 87 doentes que entraram no Período 3 e que repetiram o tratamento com 50 mg de etanercept por semana durante 12 semanas, 62% (54/87) voltaram a alcançar doença inativa, com 50% desses doentes a alcançarem doença inativa em 5 semanas (IC 95%: 4-8 semanas).

Doentes adultos com psoríase em placas
Recomenda-se a utilização de etanercept nestes doentes, tal como descrito na secção 4.1. Doentes "refratários a" na população alvo define-se como apresentando resposta insuficiente (PASI< 50 ou PGA inferior a bom) ou agravamento da doença no decurso do tratamento, tendo sido tratados com uma dose adequada e durante um período suficientemente longo para avaliação da resposta, com pelo menos cada uma das três principais terapêuticas sistémicas disponíveis.

A eficácia de etanercept versus outras terapêuticas sistémicas em doentes com psoríase moderada a grave (que respondam a outras terapêuticas sistémicas) não foi avaliada em estudos comparativos de etanercept com outras terapêuticas sistémicas. A eficácia e segurança de etanercept foram avaliadas em quatro ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo. O objetivo primário de eficácia em todos os quatro estudos foi a percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que

atingiram o PASI 75 (i.e., uma melhoria de, pelo menos, 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoríase a partir dos valores iniciais) após 12 semanas.

O estudo 1 foi um estudo de Fase II em doentes de idade ⩾ 18 anos com psoríase em placas ativa mas clinicamente estável com envolvimento ⩾ 10% da área corporal. Cento e doze (112) doentes aleatorizados para tratamento com 25 mg de etanercept (n=57) ou placebo (n=55) duas vezes por semana durante 24 semanas.

O estudo 2 avaliou 652 doentes com psoríase em placas crónica utilizando os mesmos critérios de inclusão que o estudo 1, acrescentando um índice de gravidade e área da psoríase (PASI) mínimo de 10 durante a seleção.
O etanercept foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Durante as primeiras 12 semanas do período de tratamento com dupla ocultação, os doentes receberam placebo ou uma das três doses de etanercept acima referidas. Após 12 semanas de tratamento, os doentes do grupo placebo iniciaram o tratamento com etanercept em anonimato (25 mg duas vezes por semana); os doentes dos grupos de tratamento ativo continuaram até às 24 semanas com a mesma dose aleatorizada originalmente.

O estudo 3 avaliou 583 doentes e utilizou os mesmos critérios de inclusão que o estudo 2. Neste estudo administrou-se a este grupo de doentes uma dose de 25 mg ou 50 mg de etanercept ou placebo duas vezes por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 25 mg de etanercept duas vezes por semana durante mais 24 semanas.

O estudo 4 avaliou 142 doentes e utilizou critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos 2 e 3. Neste estudo os doentes receberam uma dose de 50 mg de etanercept ou placebo uma vez por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 50 mg de etanercept uma vez por semana durante mais 12 semanas.

No estudo 1, o grupo tratado com etanercept apresentou uma percentagem significativamente superior de doentes com uma resposta PASI 75 à semana 12 (30%) comparativamente ao grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). À semana 24, 56% dos doentes no grupo tratado com etanercept tinham atingido o PASI 75 comparativamente a 5% dos doentes tratados com placebo. Os principais resultados dos estudos 2, 3 e 4 são apresentados na tabela seguinte.

Respostas dos doentes com psoríase nos estudos 2, 3 e 4

Resposta (%)	Estudo 2					Estudo 3			Estudo 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg 2 vezes por semana		50 mg 2 vezes por semana			25 mg 2 vezes por semana	50 mg 2 vezes por semana		50 mg 1 vez por semana	50 mg 1 vez por semana
	n=166	n=162	n=162	n=164	n=164	n=193	n=196	n=196	n=46	n=96	n=90
	sem. 12	sem. 12	sem. 24[a]	sem. 12	sem. 24[a]	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 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] limpo ou quase limpo	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leqslant 0,0001$ comparativamente com placebo
[a] Não foram efetuadas comparações estatísticas relativamente ao placebo na semana 24 nos estudos 2 e 4 porque o grupo placebo original iniciou o tratamento com etanercept 25 mg duas vezes por semana, ou 50 mg uma vez por semana, desde a semana 13 à semana 24.
[b] Dermatologist Static Global Assessment. Limpo ou quase limpo definido por 0 ou 1 numa escala de 0 a 5.

Os doentes com psoríase em placas a quem se administrou etanercept apresentaram respostas significativas, relativamente ao placebo, na primeira visita (2 semanas) as quais se mantiveram ao longo das 24 semanas de tratamento.

O estudo 2 também teve um período de interrupção do medicamento durante o qual os doentes que atingissem uma melhoria do PASI de, pelo menos, 50% à semana 24 paravam o tratamento. Os doentes fora de tratamento eram observados relativamente ao aparecimento de recorrência (PASI ≥ 150%) e ao tempo de recaída (definida como a perda de, pelo menos, metade da melhoria obtida entre a avaliação inicial e a semana 24). Durante o período de interrupção os sintomas de psoríase reapareceram gradualmente, com um tempo mediano até à recaída de 3 meses. Não se observou um exacerbamento da recorrência da doença nem acontecimentos adversos graves relacionados com a psoríase. Há algumas evidências que confirmam um benefício no reinício do tratamento com etanercept em doentes que inicialmente responderam ao tratamento.

No estudo 3 a maioria dos doentes (77%) que foram inicialmente aleatorizados para tomar 50 mg duas vezes por semana, seguido de redução da dose de etanercept à semana 12 para 25 mg duas vezes por semana, mantiveram a resposta PASI 75 até à semana 36. Nos doentes que receberam 25 mg duas vezes por semana ao longo do estudo a resposta PASI 75 continuou a melhorar entre as semanas 12 e 36.

No estudo 4 o grupo tratado com etanercept teve uma proporção mais elevada de doentes com PASI 75 na semana 12 (38%) comparativamente com o grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nos doentes que, ao longo do estudo, receberam 50 mg uma vez por semana, verificou-se uma melhoria contínua das respostas de eficácia tendo 71% atingido um PASI 75 na semana 24.

Em estudos abertos de longo prazo (até 34 meses), nos quais etanercept foi administrado sem interrupção, as respostas clínicas foram sustentadas e a segurança foi comparável à dos estudos de curta duração.

Uma análise dos dados dos ensaios clínicos não revelou qualquer característica de base da doença que permitisse auxiliar os médicos na seleção da opção posológica mais apropriada (intermitente ou contínua). Como consequência, a escolha da terapêutica intermitente ou contínua deverá basear-se no julgamento do médico e necessidades individuais do doente.

Anticorpos contra o etanercept
Têm sido detetados anticorpos contra o etanercept no soro de alguns doentes tratados com etanercept. Estes anticorpos têm sido geralmente não neutralizantes e transitórios. Parece não haver correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

<u>População pediátrica</u>

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil
A eficácia e a segurança do etanercept foram avaliadas num estudo com duas fases em 69 crianças com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular, que apresentavam uma diversidade de formas iniciais de artrite idiopática juvenil (poliartrite, pauciartrite, sintomas sistémicos). Foram recrutados doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular ativa moderada a grave e refratária ou com intolerância ao metotrexato; os doentes mantiveram uma dose fixa de um único anti-inflamatório não esteroide e/ou prednisona (0,2 mg/kg/dia ou 10 mg no máximo). Na fase 1, todos os doentes tomaram 0,4 mg/kg (25 mg por dose no máximo) de etanercept por via subcutânea duas vezes por semana. Na fase 2, os doentes com uma resposta clínica no dia 90 foram aleatorizados para continuar a tomar etanercept ou tomar placebo durante 4 meses e avaliados relativamente ao agravamento da doença. As respostas foram medidas utilizando o ACR Pedi 30, definida como melhoria ⩾ 30% em, pelo menos, três de seis e agravamento ⩾ 30% em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ, incluindo a contagem de articulações ativas, limitação da mobilidade, avaliação global pelo médico e pelo doente/pais, avaliação funcional e velocidade de sedimentação (VS) dos eritrócitos. O agravamento da doença foi

definido como agravamento ⩾ 30% em três de seis critérios nucleares da ARJ, melhoria ⩾ 30% em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ e no mínimo duas articulações ativas.

Na fase 1 do estudo, 51 dos 69 (74%) doentes apresentaram uma resposta clínica e participaram na fase 2. Na parte 2, 6 dos 25 (24%) doentes que continuaram com etanercept tiveram um agravamento da doença em comparação com 20 dos 26 (77%) doentes que tomaram placebo (p=0,007). Desde o início da fase 2, o tempo mediano para o agravamento foi ⩾ 116 dias para os doentes que tomaram etanercept e 28 dias para os que tomaram placebo. De entre os doentes que apresentaram uma resposta clínica ao fim dos 90 dias e que entraram na fase 2 do estudo, alguns dos doentes que permaneceram a tomar etanercept continuaram a melhorar do 3.º até ao 7.º mês, enquanto que aqueles que tomaram placebo não melhoraram.

Num estudo de extensão aberto de segurança, 58 doentes pediátricos do estudo acima (com idades de 4 anos na altura do recrutamento) continuaram a receber etanercept até 10 anos. As taxas de acontecimentos adversos graves e infeções graves não aumentaram com a exposição a longo prazo.

A segurança a longo prazo de etanercept em monoterapia (n=103), etanercept em associação com metotrexato (n=294), ou metotrexato em monoterapia (n=197) foi avaliada até 3 anos, num registo de 594 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos com artrite idiopática juvenil, 39 das quais com 2 e 3 anos de idade. No geral, as infeções foram mais frequentemente notificadas em doentes tratados com etanercept comparativamente ao metotrexato em monoterapia (3,8% versus 2%), e as infeções associadas à utilização de etanercept foram de natureza mais grave.

Noutro estudo aberto de braço simples (n = 127), 60 doentes com oligoartrite estendida (OE) (15 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos, 23 doentes com idades compreendidas entre os 5 e os 11 anos, 22 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos), 38 doentes com artrite relacionada com entesite (12 a 17 anos de idade) e 29 doentes com artrite psoriática (12 a 17 anos de idade) foram tratados com etanercept com uma dose de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada semanalmente durante 12 semanas. Em cada subtipo da AIJ, a maioria dos doentes atingiu o critério ACR Pedi 30 e demonstrou melhorias clínicas em parâmetros de avaliação secundários tais como o número de articulações com dor e avaliação médica global. O perfil de segurança foi consistente com o observado em outros estudos da AIJ.

Dos 127 doentes do estudo principal, 109 participaram no estudo de extensão aberto e foram seguidos durante 8 anos adicionais, perfazendo um total de até 10 anos. No fim do período de extensão, 84/109 (77%) dos doentes tinham concluído o estudo; 27 (25%) enquanto estavam a tomar etanercept ativamente, 7 (6%) tinham suspendido o tratamento devido a doença ligeira/inativa, 5 (5%) tinham reiniciado o etanercept após uma suspensão anterior do tratamento e 45 (41%) tinham parado de tomar etanercept (mas permaneciam sob observação); 25/109 (23%) dos doentes descontinuaram o estudo permanentemente. As melhorias no estado clínico alcançadas no estudo principal foram, de um modo geral, mantidas para todos os parâmetros de avaliação da eficácia durante todo o período de seguimento. Os doentes a tomar etanercept ativamente podiam entrar num período de suspensão e repetição do tratamento uma vez durante o estudo de
extensão com base na avaliação do investigador da resposta clínica. 30 doentes entraram no período de suspensão. Em 17 doentes foi notificada uma exacerbação (definida como ≥ 30% de agravamento em, pelo menos, 3 dos 6 componentes do ACR Pedi com ≥ 30% de melhoria em não mais do que 1 dos restantes 6 componentes e um mínimo de 2 articulações ativas); a mediana do tempo até à exacerbação após a suspensão do etanercept foi de 190 dias. 13 doentes repetiram o tratamento e a mediana do tempo desde a suspensão até à repetição do tratamento foi calculado como sendo de 274 dias. Devido ao pequeno número de pontos temporais, estes resultados devem ser interpretados com precaução.

O perfil de segurança foi consistente com o observado no estudo principal.

Não foram efetuados estudos em doentes com artrite idiopática juvenil para avaliar os efeitos da terapêutica contínua com etanercept, em doentes que não responderam durante os 3 meses do início da terapêutica com etanercept. Adicionalmente, não foram realizados estudos para avaliar a redução da dose recomendada de etanercept, após a sua utilização a longo prazo, nos doentes com AIJ.

Doentes pediátricos com psoríase em placas
A eficácia de etanercept foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo realizado em 211 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas moderada a grave (definida por uma pontuação sPGA ⩾ 3, com envolvimento de ⩾ 10% de BSA e PASI ⩾ 12). Os doentes elegíveis tinham antecedentes de tratamento com fototerapia ou terapia sistémica, ou estavam controlados inadequadamente com terapia tópica.

Os doentes receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de etanercept ou placebo uma vez por semana durante 12 semanas. Na semana 12, um número superior de doentes aleatorizados para tomar etanercept apresentava respostas positivas de eficácia (por ex., PASI 75) comparativamente com os doentes, aleatorizados para tomar placebo.

Resultados às 12 semanas na psoríase pediátrica em placas

	Etanercept 0,8 mg/kg uma vez por semana (N=106)	**Placebo (N=105)**
PASI 75, n (%)	60 (57%)[a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%)[a]	24 (23%)
sPGA “limpa” ou “mínima”, n (%)	56 (53%)[a]	14 (13%)

Abreviatura: sPGA- static Physician Global Assessment
[a]. p<0,0001 comparativamente com placebo

Após o período de tratamento de 12 semanas em dupla ocultação, todos os doentes receberam etanercept 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, durante um período adicional de 24 semanas. As respostas observadas durante o período aberto do estudo foram semelhantes às observadas no período de dupla ocultação.

Durante o período de interrupção do tratamento efetuado com distribuição aleatória, um grupo significativamente maior de doentes redistribuídos aleatoriamente para placebo teve uma recaída da doença (perda de resposta PASI 75), comparativamente com os doentes redistribuídos aleatoriamente para etanercept. Com a terapêutica continuada, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

Além do estudo acima descrito de 48 semanas, a segurança e efetividade a longo prazo de etanercept 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, foram avaliadas num estudo de extensão aberto com 181 indivíduos pediátricos até aos 2 anos, com psoríase em placas. A experiência a longo prazo com etanercept foi na generalidade comparável ao estudo original de 48 semanas e não revelou quaisquer novas informações de segurança.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os valores séricos de etanercept foram determinados por um método de imunoabsorção enzimática (ELISA) que pode determinar produtos de degradação reativos ao ELISA, tal como o composto original.

Absorção

O etanercept é lentamente absorvido a partir do local de injeção por via subcutânea, atingindo a concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%. Com duas doses semanais, é esperado que as concentrações no estado estacionário sejam aproximadamente o dobro das observadas após doses únicas. Após uma dose única de 25 mg de etanercept por via subcutânea, a média da concentração sérica máxima observada em voluntários saudáveis foi de 1.65± 0,66 µg/ml e os resultados da área sob a curva foram 235± 96,6 µg × h/ml. Os perfis das médias das concentrações séricas no estado estacionário em doentes com AR foram C_{max} de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l e AUC parcial de 297 mg × h/l vs. 316 mg × h/l para 50 mg de etanercept uma vez por semana (n=21) vs 25 mg de etanercept duas vezes por semana

(n=16), respetivamente. Num ensaio aberto, cruzado, de dose única, com dois tratamentos, em voluntários saudáveis, verificou-se que o etanercept administrado como injeção de dose única de 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Na análise farmacocinética de uma população de doentes com espondilite anquilosante, as AUCs do etanercept no estado de equilíbrio foram de 466 µg × h/ml e de 474 µg × h/ml para 50 mg de etanercept uma vez por semana (n=154) e 25 mg duas vezes por semana (n=148), respetivamente.

Distribuição

É necessário uma curva biexponencial para descrever a curva de concentração vs tempo do etanercept. O volume de distribuição do etanercept no compartimento central é de 7,6 l, enquanto o volume de distribuição no estado estacionário é de 10,4 l.

Eliminação

O etanercept é eliminado lentamente do organismo. A semivida é longa, de aproximadamente 70 horas. A depuração em doentes com artrite reumatoide é de aproximadamente 0,066 l/h, ligeiramente inferior ao valor de 0,11 l/h observado em voluntários saudáveis. A farmacocinética do etanercept em doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doentes com psoríase em placas é semelhante.

Não há diferenças farmacocinéticas aparentes entre o género masculino e feminino.

Linearidade

Não foi formalmente avaliado a proporcionalidade da dose, mas não há saturação aparente da depuração sobre o intervalo posológico.

Populações especiais

Compromisso renal
Embora haja eliminação de radioatividade na urina em doentes e voluntários após a administração de etanercept radiomarcado, não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com insuficiência renal aguda. A existência de compromisso renal não requer ajuste posológico.

Compromisso hepático
Não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com insuficiência hepática aguda. A existência de compromisso hepático não requer ajuste posológico.

Idosos
O impacto da idade avançada foi estudado na análise farmacocinética populacional das concentrações séricas do etanercept. A depuração e o volume estimados em doentes com idades entre os 65 a 87 anos, foram semelhantes aos estimados em doentes com menos de 65 anos de idade.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil
Num ensaio com etanercept na artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular foram administrados 0,4 mg/kg de etanercept duas vezes por semana durante três meses a 69 doentes (idades dos 4 aos 17 anos). Os perfis de concentração sérica foram semelhantes aos observados em doentes adultos com artrite reumatoide. As crianças mais novas (4 anos de idade) tiveram redução da depuração (aumento da clearance quando normalizada pelo peso) comparativamente às crianças mais velhas (12 anos de idade) e adultos. A simulação da posologia sugere que as crianças mais velhas (10-17 anos de idade) irão ter níveis séricos próximos dos que se obtêm nos adultos, ao passo que as mais novas irão apresentar níveis consideravelmente inferiores.

Doentes pediátricos com psoríase em placas
Foi administrado aos doentes pediátricos com psoríase em placas (com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos) 0,8 mg/kg de etanercept uma vez por semana (até 50 mg por dose, no máximo, por semana) até 48 semanas. As concentrações séricas médias na região de vale da curva no estado estacionário variaram entre 1,6 a 2,1 mcg/ml nas semanas 12, 24 e 48. Estas concentrações médias em doentes pediátricos com psoríase em placas foram semelhantes às concentrações observadas em doentes com artrite idiopática juvenil (tratados com 0,4 mg/kg de etanercept duas vezes por semana, até 50 mg por dose, no máximo, por semana). Estas concentrações médias foram semelhantes às observadas em doentes adultos com psoríase em placas tratados com 25 mg de etanercept duas vezes por semana.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos toxicológicos com etanercept não se observou toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo. Numa bateria de testes in vitro e in vivo, o etanercept mostrou ser não genotóxico. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade e avaliações padrão da fertilidade e toxicidade pós-natal com etanercept devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em roedores.

O etanercept não induziu letalidade ou sinais notórios de toxicidade em ratinhos ou ratos após administração, por via subcutânea, de uma dose única de 2.000 mg/kg ou uma dose única, por via intravenosa, de 1.000 mg/kg. O etanercept não induziu toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo em macacos cynomolgus após administração por via subcutânea duas vezes por semana durante 4 ou 26 semanas consecutivas de uma dose (15 mg/kg) que resultou em concentrações séricas do fármaco, baseadas na AUC, 27 vezes superiores às obtidas em seres humanos com a dose recomendada de 25 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio
Fosfato monossódico di-hidratado
Glicina
Sacarose
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Não congelar.
Manter as seringas ou canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Nepexto pode ser conservado a temperaturas até um máximo de 25 °C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. Nepexto deve ser rejeitado se não for utilizado dentro de 4 semanas após ser retirado do frigorífico.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Nepexto 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

A seringa é feita de vidro transparente tipo 1 com agulha em aço inoxidável de calibre 27, proteção rígida da agulha e rolha de borracha bromobutílica com revestimento de FluroTec, contendo 0,5 ml de solução.
Nepexto está disponível em embalagens contendo 4 seringas pré-cheias, embalagens contendo 12 seringas pré-cheias, embalagens múltiplas contendo 8 seringas pré-cheias e (2 embalagens contendo 4 seringas pré-cheias) e embalagens múltiplas contendo 24 seringas pré-cheias (2 embalagens contendo 12 seringas pré-cheias).
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Nepexto 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

A seringa é feita de vidro transparente tipo 1 com agulha em aço inoxidável de calibre 27, proteção rígida da agulha e rolha de borracha bromobutílica com revestimento de FluroTec, contendo1 ml de solução.
Nepexto está disponível em embalagens contendo 4 seringas pré-cheias e embalagens contendo 12 seringas pré-cheias.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Nepexto 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Caneta pré-cheia, contendo uma seringa pré-cheia de Nepexto. A seringa dentro da caneta é feita de vidro transparente tipo 1 com agulha em aço inoxidável de calibre 27, proteção rígida da agulha e rolha de borracha bromobutílica com revestimento de FluroTec, contendo 1 ml de solução.

Nepexto está disponível em embalagens contendo 4 canetas pré-cheias e embalagens contendo 12 canetas pré-cheias.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

25 mg solução injetável em seringa pré-cheia e 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Antes da administração deve permitir-se que a seringa pré-cheia de Nepexto para utilização única atinja a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). A solução não deve ser aquecida de qualquer outra forma. Recomenda-se depois a utilização imediata. A proteção da agulha não deve ser removida enquanto se permite que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente. A solução deve ser límpida a opalescente, incolor a amarela, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas.

Na secção 7 do folheto informativo, em “Instruções de utilização” são fornecidas instruções elucidativas para a administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

50 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Antes da administração deve permitir-se que a caneta pré-cheia de Nepexto para utilização única atinja a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). A proteção da agulha não deve ser removida enquanto se permite que a caneta pré-cheia atinja a temperatura ambiente. Olhando para a janela de inspeção, a solução deve ser límpida a opalescente, incolor a amarela, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas.

Na secção 7 do folheto informativo, em “Instruções de utilização” são fornecidas instruções elucidativas para a administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de maio de 2020
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL (VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da utilização de etanercept em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de acordar acerca do conteúdo e formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.
O programa educacional destina-se a reduzir o risco de infeções graves e de insuficiência cardíaca congestiva.

O titular da AIM deverá garantir que, em cada Estado-Membro no qual o etanercept é comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera que venham a prescrever o etanercept tenham acesso a/recebam os seguintes materiais educacionais:

Cartão do Doente

- O tratamento com etanercept pode aumentar o risco de infeção e de insuficiência cardíaca congestiva em adultos
- Os sinais ou sintomas destas preocupações de segurança e quando procurar assistência de um profissional de saúde
- Dados de contacto do prescritor de etanercept.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA SERINGAS PRÉ-CHEIAS 25 MG – Embalagens de 4 e 12

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nepexto 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 25 mg de etanercept

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, glicina, sacarose, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

4 seringas pré-cheias

12 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Consultar o folheto informativo para obter informações sobre conservação alternativa.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1436/001 4 seringas pré-cheias
EU/1/20/1436/002 12 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nepexto 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERIOR PARA SERINGAS PRÉ-CHEIAS 25 MG (SEM *BLUE BOX*)
COMPONENTE DE UMA EMBALAGEM MÚTIPLA – 12 OU 4 SERINGAS PRÉ-CHEIAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nepexto 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 25 mg de etanercept

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, glicina, sacarose, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

12 seringas pré-cheias

4 seringas pré-cheias

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendida separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Consultar o folheto informativo para obter informações sobre conservação alternativa.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1436/007 24 (2 embalagens de 12 seringas pré-cheias)
EU/1/20/1436/008 8 (2 embalagens de 4 seringas pré-cheias)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nepexto 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA SERINGAS PRÉ-CHEIAS 25 MG (com *blue box*) em embalagem mútipla – 24 (2×12 seringas pré-cheias) ou 8 (2×4 seringas pré-cheias)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nepexto 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 25 mg de etanercept

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, glicina, sacarose, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

Embalagem múltipla: 24 (2 embalagens de 12 seringas pré-cheias)
Embalagem múltipla: 8 (2 embalagens de 4 seringas pré-cheias)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Consultar o folheto informativo para obter informações sobre conservação alternativa.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1436/007 24 (2 embalagens de 12 seringas pré-cheias)
EU/1/20/1436/008 8 (2 embalagens de 4 seringas pré-cheias)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nepexto 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO (SERINGA PRÉ-CHEIA 25 MG)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nepexto 25 mg injetável
etanercept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA SERINGAS PRÉ-CHEIAS 50 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nepexto 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 50 mg de etanercept

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, glicina, sacarose, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

4 seringas pré-cheias

12 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Consultar o folheto informativo para obter informações sobre conservação alternativa.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1436/003 4 seringas pré-cheias
EU/1/20/1436/004 12 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nepexto 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO (SERINGA PRÉ-CHEIA 50 MG)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nepexto 50 mg injetável
etanercept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA CANETAS PRÉ-CHEIAS 50 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nepexto 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 50 mg de etanercept

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, glicina, sacarose, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

4 canetas pré-cheias

12 canetas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Consultar o folheto informativo para obter informações sobre conservação alternativa.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1436/005 4 canetas pré-cheias
EU/1/20/1436/006 12 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Nepexto 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO (CANETA PRÉ-CHEIA 50 MG)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Nepexto 50 mg injetável
etanercept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg/1 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Nepexto 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Nepexto 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia
etanercept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico dar-lhe-á também um Cartão do Doente que contém informação de segurança importante que necessita de saber antes de iniciar e durante o tratamento com Nepexto.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para uma criança ao seu cuidado. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que os seus ou os da criança ao seu cuidado.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Nepexto e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Nepexto
3. Como utilizar Nepexto
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nepexto
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Nepexto e para que é utilizado

Nepexto contém a substância ativa etanercept.

Nepexto é um medicamento obtido a partir de duas proteínas humanas. Bloqueia a atividade de outra proteína do organismo que causa inflamação. Este medicamento atua diminuindo a inflamação associada a algumas doenças.

Em adultos (com 18 ou mais anos), Nepexto pode ser usado para:
- **artrite reumatoide** moderada ou grave (doença autoimune a longo prazo que afeta principalmente as articulações);
- **artrite psoriática** (um tipo de artrite inflamatória que pode afetar qualquer articulação do corpo);
- **espondiloartrite axial** grave (um tipo de artrite inflamatória crónica envolvendo a coluna vertebral e/ou articulações sacroilíacas) incluindo **espondilite anquilosante** (um tipo de artrite que afeta a coluna vertebral);
- **psoríase** moderada a grave (elevada, vermelha ou zonas da pele com escamas).

Em cada caso é usado Nepexto, normalmente quando outros tratamentos amplamente utilizados não funcionaram suficientemente bem ou não são adequados para o doente.

Para a **artrite reumatoide**, este medicamento é normalmente utilizado em associação com o metotrexato, embora também possa ser utilizado isoladamente se o tratamento com metotrexato for inadequado para si. Quer utilizado isoladamente ou em associação com o metotrexato, Nepexto pode

atrasar as lesões das suas articulações causadas pela artrite reumatoide e melhorar a capacidade para efetuar atividades diárias.

Em doentes com **artrite psoriática** envolvendo múltiplas articulações, este medicamento pode melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias habituais.

Para doentes com **múltiplas articulações simétricas dolorosas ou inchadas** (por exemplo, mãos, pulsos e pés), este medicamento pode atrasar as lesões das suas articulações causadas pela doença.

Nepexto pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes.

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:
  - Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade e com peso igual ou superior a 62,5 kg
  - Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade e com peso igual ou superior a 62,5 kg

- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade e com peso igual ou superior a 62,5 kg quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar

- Psoríase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade e com peso igual ou superior a 62,5 kg que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapêuticas sistémicas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Nepexto

Não utilize Nepexto

- se tem, ou se a criança ao seu cuidado tem, **alergia ao etanercept** ou a qualquer outros **componente** de Nepexto (indicados na secção 6). Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele , não volte a administrar Nepexto e contacte imediatamente o seu médico.
- se tem ou a criança tem uma **doença grave no sangue** chamada sépsis, ou estiver em risco de a desenvolver. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico;
- se tem ou a criança tem uma **infeção de qualquer natureza**. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de usar Nepexto.

- **Reações alérgicas**: Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, pare de utilizar este medicamento e contacte imediatamente o seu médico.
- **Infeções/cirurgia**: Se surgir uma nova infeção em si ou na criança ou se vai ser submetido ou se a criança vai ser submetida em breve a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento com este medicamento.
- **Infeções/diabetes**: Informe o seu médico se tem ou se a criança tem uma história de infeções repetidas ou se sofre de diabetes ou outras doenças que aumentem o risco de infeção.
- **Infeções/monitorização**: Informe o seu médico sobre qualquer viagem recente para fora da Europa. Se desenvolver ou a criança desenvolver sintomas de uma infeção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhá-lo relativamente à presença de infeções após terminar o tratamento com Nepexto.

- **Tuberculose**: Dado que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com Nepexto, o seu médico irá verificar se tem sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com este medicamento. Tal poderá incluir uma história clínica completa, um raio X ao tórax e o teste da tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no Cartão do Doente. É muito importante que informe o seu médico se alguma vez teve, ou alguma vez a criança teve, tuberculose ou esteve em contacto com alguém que tenha tido tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tais como tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou de qualquer outra infeção durante ou após a terapêutica, informe imediatamente o seu médico.
- **Hepatite B**: Informe o seu médico se tem ou teve ou se a criança tem ou teve hepatite B. O seu médico deve efetuar testes para determinar a existência de hepatite B antes de iniciar ou de a criança iniciar o tratamento com este medicamento. O tratamento com Nepexto pode resultar na reativação da hepatite B em doentes que já tenham estado infetados pelo vírus da hepatite B. Se isto acontecer, pare de utilizar este medicamento.
- **Hepatite C**: Informe o seu médico se tem ou se a criança tem hepatite C. O seu médico poderá querer acompanhar o tratamento com este medicamento no caso de a infeção piorar.
- **Doenças do sangue**: Informe o seu médico imediatamente no caso de surgirem, em si ou na criança, sinais ou sintomas tais como febre persistente, dores de garganta, nódoas negras, hemorragias ou palidez. Estes sintomas podem indicar a presença de alterações no sangue com potencial risco de vida, podendo obrigar à descontinuação do tratamento com Nepexto.
- **Doenças do sistema nervoso e afeções oculares**: Informe o seu médico se tem ou se a criança tem esclerose múltipla, neurite ótica (inflamação dos nervos dos olhos) ou mielite transversa (inflamação da medula espinal). O seu médico determinará se o tratamento com este medicamento é adequado.
- **Insuficiência cardíaca congestiva**: Informe o seu médico se tem ou se a criança tem antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva (quando o músculo cardíaco não bombeia sangue tão bem como deveria), pois nesse caso este medicamento deve ser utilizado com precaução.
- **Cancro**: Informe o seu médico se tem ou teve linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas) ou algum outro tipo de cancro antes de iniciar o tratamento com este medicamento. Doentes com artrite reumatoide grave, que têm a doença por muito tempo, podem ter um risco superior do que a média de desenvolverem linfoma. Crianças e adultos a usar este medicamento podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro. Algumas crianças e adolescentes doentes que receberam tratamento com etanercept ou com outro tipo de medicamentos que atuam do mesmo modo que o etanercept, desenvolveram cancros, incluindo tipos invulgares, que por vezes resultou em morte. Alguns doentes que receberam Nepexto desenvolveram cancro da pele. Informe o seu médico se desenvolver ou se a criança desenvolver qualquer alteração no aspeto da pele ou qualquer crescimento na pele.
- **Varicela**: Informe o seu médico se estiver exposto ou se a criança estiver exposta à varicela durante o tratamento com este medicamento. O seu médico irá determinar se o tratamento preventivo para a varicela é apropriado.
- **Abuso de álcool**: Não utilize este medicamento para tratamento de hepatite relacionada com o abuso de álcool. Informe o seu médico se tem ou se a criança ao seu cuidado tem antecedentes de abuso de álcool.
- **Granulomatose de Wegener**: este medicamento não é recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener (uma doença inflamatória rara). Informe o seu médico se tem ou se a criança ao seu cuidado tem granulomatose de Wegener.
- **Medicamentos antidiabéticos**: Informe o seu médico se tem ou a criança tem diabetes ou se está a tomar medicamentos para o tratamento da diabetes. O seu médico decidirá se necessita ou a criança necessita de reduzir a medicação antidiabética durante a administração deste medicamento.

Crianças e adolescentes

- **Vacinação**: Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de utilizar Nepexto. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o

tratamento com este medicamento. Informe o seu médico antes de receber, ou de a criança receber qualquer vacina.

Nepexto não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com peso inferior a 62,5 kg.

Nepexto não deve ser utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos, ou em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos.

Outros medicamentos e Nepexto

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar (ou a criança) outros medicamentos (incluindo sulfassalazina), incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Não deve, nem a criança, tomar Nepexto com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

Gravidez e amamentação

Nepexto deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário. Deverá consultar o seu médico se ficar grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Se tiver tomado Nepexto durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infeção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido etanercept durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam este medicamento ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido etanercept durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé.

Fale com o seu médico se quiser amamentar durante o tratamento com Nepexto. É importante que informe o médico do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Nepexto durante a gravidez e a amamentação, antes que o seu bebé receba qualquer vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de Nepexto afete a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

Nepexto contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Nepexto

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que Nepexto é demasiado forte ou demasiado fraco.

Utilização em adultos

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial incluindo espondilite anquilosante
A dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, por injeção debaixo da pele.
No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para administrar Nepexto.

Psoríase em placas
A dose habitual é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Em alternativa, poderá ser prescrita a dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguida de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Com base na sua resposta, o seu médico decidirá durante quanto tempo deverá utilizar Nepexto e se é necessário reiniciar o tratamento. Caso Nepexto não tenha efeito na sua situação após as 12 semanas, o seu médico poderá aconselhá-lo a suspender a utilização deste medicamento.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose e a frequência de administração para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença.
O seu médico irá determinar a dose correta para a criança e vai prescrever a dosagem apropriada de etanercept.

Nepexto não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com peso inferior a 62,5 kg.

Estão disponíveis outros medicamentos com etanercept com formas farmacêuticas adequadas para crianças.

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade, a dose habitual é de 0,4 mg de etanercept por kg de peso corporal (até 25 mg, no máximo), administrada duas vezes por semana, ou 0,8 mg de etanercept por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo), administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade, a dose habitual é de 0,8 mg de etanercept por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo) e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de Nepexto não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

Modo e via de administração

Nepexto é administrado através de uma injeção debaixo da pele (por via subcutânea).

São fornecidas instruções detalhadas sobre como preparar e injetar Nepexto na secção 7, "Instruções de utilização".

Não misturar a solução com outro medicamento com qualquer outro medicamento.

Para o ajudar a lembrar-se, poderá ser útil escrever numa agenda em que dia(s) da semana deverá ser utilizado Nepexto.

Se utilizar mais Nepexto do que deveria

Se tiver utilizado mais Nepexto do que deveria (quer seja por administrar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), **fale com um médico ou farmacêutico de imediato**. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Nepexto

Se esquecer uma dose, deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois, continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Nepexto

Os seus sintomas podem voltar após a descontinuação do tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se detetar alguma das seguintes situações, não administre mais Nepexto. **Informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.**

- Dificuldade em engolir ou respirar
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés
- Sensação de nervosismo ou ansiedade, palpitações, súbita vermelhidão da pele e/ou sensação de calor
- Erupção na pele grave, comichão ou erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão)

As reações alérgicas graves são raras. No entanto, qualquer um dos sintomas acima mencionados pode indicar uma reação alérgica a este medicamento, pelo que deve procurar de imediato cuidados médicos.

Efeitos indesejáveis graves

Se detetar alguma das seguintes situações, pode necessitar, ou a criança pode necessitar de cuidados médicos urgentes.

- Sinais de **infeções graves**, tais como febre alta acompanhada de tosse, falta de ar, arrepios, fraqueza ou aparecimento de uma área quente, vermelha, sensível e dorida, na pele ou articulações
- Sinais de doenças do sangue, tais como hemorragia, nódoas negras ou palidez
- Sinais de **doenças do sistema nervoso**, tais como dormência ou formigueiro, alterações da visão, dores nos olhos ou aparecimento de fraqueza num braço ou perna
- Sinais de **insuficiência cardíaca** ou **agravamento de insuficiência cardíaca**, tais como fadiga ou falta de ar com a atividade, inchaço dos tornozelos, sensação de enfartamento no abdómen e pescoço, falta de ar ou tosse noturnas, coloração azulada das unhas e lábios;
- Sinais de **cancro**: Os cancros podem afetar qualquer parte do corpo incluindo pele e sangue, e possíveis sinais vão depender no tipo e localização do cancro. Estes sinais podem incluir perda de peso, febre, inchaço (com ou sem dor), tosse persistente, presença de nódulos ou tumores na pele;

- Sinais de **reações autoimunes** (onde os anticorpos são produzidos e podem danificar tecidos normais no corpo), tais como dor, comichão, fraqueza, e disfunção da respiração, pensamento, sensação ou visão
- Sinais de lúpus e síndrome do tipo lúpus, tais como alterações de peso, erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga;
- Sinais de **inflamação nas veias sanguíneas**, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele ou comichão.

Estes efeitos indesejáveis são raros ou pouco frequentes, mas são situações graves (algumas das quais podem raramente ser fatais). Se estes sinais ocorrerem, informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Os efeitos indesejáveis conhecidos do etanercept incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
  Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infeções do trato urinário e infeções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódoas negras, vermelhidão, comichão, dor e inchaço, estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento,
  alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado recentemente); e cefaleia.

- **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
  Reações alérgicas; febre; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).

- **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
  Infeções graves (incluindo pneumonia, infeções profundas da pele, infeções das articulações, infeção do sangue e infeções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; baixa contagem dos glóbulos vermelhos; baixa contagem dos glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); baixa contagem de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento); inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente), cólicas e dores abdominais, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes (sinais de problemas intestinais).

- **Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
  Reações alérgicas graves (incluindo inchaço localizado grave da pele e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); baixa contagem de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; reações liquenoides (erupção na pele de cor vermelha-arroxeada com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas); inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente); danos nos filtros minúsculos existentes dentro dos rins, levando a deterioração da função renal (glomerulonefrite).

- **Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
  Falha na capacidade da medula óssea em produzir células sanguíneas cruciais.

- **Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
  Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); Sarcoma de Kaposi (um cancro raro relacionado com a infeção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura); ativação excessiva dos glóbulos brancos associada com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos), recidiva de hepatite B (infeção do fígado); agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele).

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis e as suas frequências vistos em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Nepexto

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na seringa pré-cheia, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Nepexto pode ser conservado fora do frigorífico a temperaturas até a um máximo de 25 °C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. Nepexto deve ser rejeitado se não for utilizado dentro das 4 semanas após ser retirado do frigorífico. Recomenda-se que sejam registadas a data em que Nepexto é retirado do frigorífico e a data após a qual Nepexto deve ser rejeitado (não mais que 4 semanas após a retirada do frigorífico).

Inspecione a solução contida na seringa. Deve estar límpida a opalescente, incolor a amarela, podendo conter pequenas partículas de proteína quase transparentes ou brancas. Esta aparência é normal. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução, consulte o seu farmacêutico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Nepexto

- A substância ativa é a etanercept. Cada seringa pré-cheia contém 25 mg ou 50 mg de etanercept.

- Os outros componentes são citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, glicina, sacarose, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Nepexto e conteúdo da embalagem

Nepexto é fornecido como uma seringa pré-cheia contendo uma solução injetável límpida a opalescente, incolor a amarela.

Nepexto 25 mg está disponível em tamanhos de embalagem de 4, 12 seringas pré-cheias, numa embalagem múltipla composta por 2 embalagens de 4 seringas pré-cheias e numa embalagem múltipla composta por 2 embalagens de 12 seringas pré-cheias.
Nepexto 50 mg está disponível em embalagens contendo 4 ou 12 seringas pré-cheias.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanda
D13 R20R

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

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

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

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

Hrvatska
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Österreich
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

7. Instruções de utilização

Esta secção está dividida nas seguintes subsecções:

Introdução
Passo 1: Preparação para a injeção
Passo 2: Escolha do local de injeção

Passo 3: Administração da solução de Nepexto
Passo 4: Eliminação do material usado

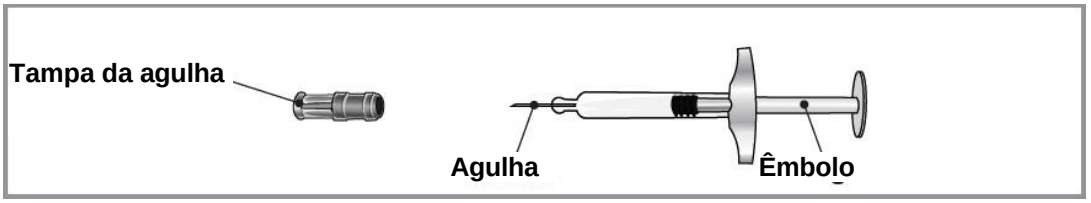
As seguintes instruções explicam como preparar e administrar Nepexto. Leia as instruções de utilização antes de começar a utilizar Nepexto e sempre que aviar a sua receita médica. Poderão existir novas informações.

- Não tente administrar a injeção a si próprio, a não ser que o seu médico ou enfermeiro lhe tenha mostrado como administrar a injeção.

A solução não deve ser misturada com qualquer outro medicamento antes da administração.

Não incluído na embalagem:
- Compressa com álcool
- Compressa de gaze e penso rápido
- Recipiente para eliminação de materiais cortantes

Peças do dispositivo



Passo 1: Preparação para a injeção

Escolha uma superfície bem iluminada, limpa e plana e reúna todo o equipamento de que precisa.

1. Retire do frigorífico a embalagem exterior contendo as seringas pré-cheias e coloque-a numa superfície de trabalho plana. Retire uma seringa pré-cheia e coloque-a na sua superfície de trabalho. Não agite a seringa pré-cheia de Nepexto. Coloque a embalagem exterior contendo as restantes seringas pré-cheias no frigorífico.
   Ver secção 5 para instruções de como conservar Nepexto. Se tiver quaisquer dúvidas acerca da conservação, contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para mais instruções.

2. Inspecione a solução:
   - Observe o medicamento através do corpo da seringa.
   - O medicamento deve estar límpido ou opalescente, incolor a amarelo, podendo conter pequenas partículas de proteína quase transparentes ou brancas.
   - Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima.

3. Deixe o medicamento atingir a temperatura ambiente:
   Remova uma seringa pré-cheia da embalagem exterior que está armazenada no frigorífico e deixe à temperatura ambiente durante, pelo menos, 15 a 30 minutos antes de injetar.
   Isto é importante para tornar o medicamento mais fácil e mais confortável de injetar.
   - Não retire a tampa da agulha até que esteja pronto para administrar a injeção.
   - Não utilize fontes de calor, tais como um micro-ondas ou água quente, para aquecer a solução injetável.

4. Reúna os restantes artigos de que necessita para a injeção. Estes incluem uma compressa com álcool e uma bola de algodão ou gaze.

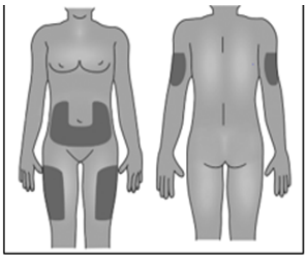
5. Lave as mãos com água morna e sabão.

Passo 2: Escolha do local de injeção

1. Três dos locais de injeção recomendados são: (1) a parte da frente da zona média da coxa; (2) a barriga; e (3) a parte de trás da porção superior do braço (ver a figura 1). Se a injeção for administrada no abdómen, escolha um local que esteja a uma distância de, pelo menos, 5 cm do umbigo. No caso de autoinjeção, não deve escolher a parte de trás da porção superior do braço.

2. Escolha um novo local para cada nova injeção. Cada nova injeção deve ser administrada pelo menos a 3 cm de um local anterior. Não administre em zonas onde a pele esteja sensível, com nódoas negras, vermelha ou dura. Evite zonas com cicatrizes ou estrias (pode ser útil anotar os locais de injeção anteriores).

Figura 1

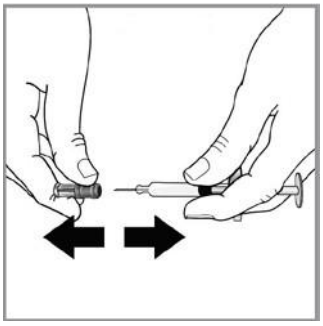


3. Se tem psoríase, não injete diretamente em zonas de pele a escamar, vermelha, espessa ou inchada nem com lesões (“lesões cutâneas da psoríase”).

Passo 3: Administração da solução

1. Limpe a pele no local da injeção com uma compressa embebida em álcool, em movimentos circulares. **NÃO** toque nesta zona outra vez antes de administrar a injeção.
2. Retire a seringa pré-cheia da superfície de trabalho plana. Remova a proteção da agulha puxando-a firmemente e a direito para fora da seringa (ver figura 2). **Não rode nem dobre a tampa da agulha quando a retirar, se o fizer pode danificar a agulha.**

Figura 2



Quando remover a proteção da agulha, pode pingar líquido da ponta da agulha; isto é normal. Não toque na agulha nem permita que esta toque em qualquer superfície. Não toque ou bata no êmbolo. Tal pode causar perda de líquido.

3. Quando a área de pele limpa secar, faça uma prega e segure-a firmemente com uma mão. Com a outra mão, segure a seringa como se segura um lápis.
4. Com um movimento rápido e curto, introduza a agulha profundamente na pele fazendo um ângulo entre 45° e 90° (ver figura 3). Com a experiência, encontrará o ângulo mais confortável para si. Tenha o cuidado para não introduzir a agulha na pele muito devagar ou com demasiada força.

Figura 3

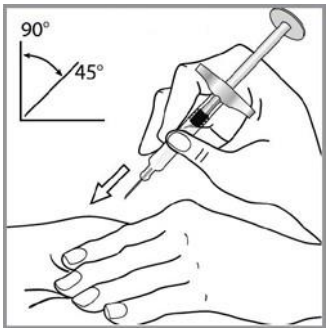


Figura 4

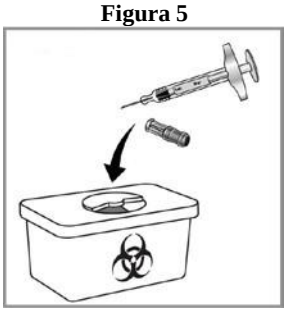
5. Quando a agulha estiver completamente inserida na pele, solte a pele que estava a segurar. Com a sua mão livre, segure a seringa próximo da base para que fique estável. Em seguida, empurre o êmbolo para administrar a totalidade da solução lentamente e de modo constante (ver figura 4).

6. Quando a seringa estiver vazia, retire a agulha da pele com cuidado para a manter no mesmo ângulo em que estava quando foi introduzida. Pode ocorrer uma ligeira hemorragia no local de injeção. Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze sobre o local de injeção durante 10 segundos. Não friccione o local de injeção. Se necessário, pode cobrir o local de injeção com um penso rápido.

Passo 4: Eliminação do material usado

A seringa pré-cheia destina-se apenas a uma administração única. A seringa e a agulha NUNCA devem ser reutilizadas. NUNCA volte a tapar a agulha. Rejeite a agulha e a seringa de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico (ver figura 5).

Figura 5



Se tiver alguma dúvida ou necessitar de mais informações, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Nepexto 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia
etanercept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico dar-lhe-á também um Cartão do Doente que contém informação de segurança importante que necessita de saber antes de iniciar e durante o tratamento com Nepexto.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para uma criança ao seu cuidado. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que os seus ou os da criança ao seu cuidado.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Nepexto e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Nepexto
3. Como utilizar Nepexto
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nepexto
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Nepexto e para que é utilizado

Nepexto contém a substância ativa etanercept.

Nepexto é um medicamento obtido a partir de duas proteínas humanas. Bloqueia a atividade de outra proteína do organismo que causa inflamação. Este medicamento atua diminuindo a inflamação associada a algumas doenças.

Em adultos (com 18 anos ou mais), Nepexto pode ser usado para:
- **artrite reumatoide** moderada ou grave (doença autoimune a longo prazo que afeta principalmente as articulações);
- **artrite psoriática** (um tipo de artrite inflamatória que pode afetar qualquer articulação do corpo);
- **espondiloartrite axial** grave (um tipo de artrite inflamatória crónica envolvendo a coluna vertebral e/ou articulações sacroilíacas) incluindo **espondilite anquilosante** (um tipo de artrite que afeta a coluna vertebral);
- **psoríase** moderada a grave (elevada, vermelha ou zonas da pele com escamas).

Em cada caso é usado Nepexto, normalmente quando outros tratamentos amplamente utilizados não funcionaram suficientemente bem ou não são adequados para o doente.

Para a **artrite reumatoide**, este medicamento é normalmente utilizado em associação com o metotrexato, embora também possa ser utilizado isoladamente se o tratamento com metotrexato for inadequado para si. Quer utilizado isoladamente ou em associação com o metotrexato, Nepexto pode atrasar as lesões das suas articulações causadas pela artrite reumatoide e melhorar a capacidade para efetuar atividades diárias.

Em doentes com **artrite psoriática** envolvendo múltiplas articulações, este medicamento pode melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias habituais.

Para doentes com **múltiplas articulações simétricas dolorosas ou inchadas** (por exemplo, mãos, pulsos e pés), este medicamento pode atrasar as lesões das suas articulações causadas pela doença.

Nepexto pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes.

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:
  - Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade e com peso igual ou superior a 62,5 kg
  - Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade e com peso igual ou superior a 62,5 kg

- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade e com peso igual ou inferior a 62,5 kg quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar

- Psoríase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade e com peso igual ou superior a 62,5 kg que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapêuticas sistémicas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Nepexto

Não utilize Nepexto

- se tem, ou se a criança ao seu cuidado tem, **alergia ao etanercept** ou a qualquer outros **componente** de Nepexto (indicados na secção 6). Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar Nepexto e contacte imediatamente o seu médico.
- se tiver ou a criança tiver uma **doença grave no sangue** chamada sépsis, ou estiver em risco de a desenvolver. Se ntiver dúvidas, fale com o seu médico;
- se tem ou a criança tem uma **infeção de qualquer natureza**. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de usar Nepexto.

- **Reações alérgicas**: Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, pare de utilizar este medicamento e contacte imediatamente o seu médico.
- **Infeções/cirurgia**: Se surgir uma nova infeção em si ou na criança ou se vai ser submetido ou se a criança vai ser submetida em breve a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento com este medicamento.
- **Infeções/diabetes**: Informe o seu médico se tem ou se a criança tem uma história de infeções repetidas ou se sofre de diabetes ou outras doenças que aumentem o risco de infeção.
- **Infeções/monitorização**: Informe o seu médico sobre qualquer viagem recente para fora da Europa. Se desenvolver ou a criança desenvolver sintomas de uma infeção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhá-lo relativamente à presença de infeções após terminar o tratamento com Nepexto.
- **Tuberculose**: Dado que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com Nepexto, o seu médico irá verificar se tem sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o

tratamento com este medicamento. Tal poderá incluir uma história clínica completa, um raio X ao tórax e o teste da tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no Cartão do Doente. É muito importante que informe o seu médico se alguma vez teve, ou alguma vez a criança teve, tuberculose ou esteve em contacto com alguém que tenha tido tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tais como tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou de qualquer outra infeção durante ou após a terapêutica, informe imediatamente o seu médico.

- **Hepatite B**: Informe o seu médico se tem ou teve ou se a criança tem ou teve hepatite B. O seu médico deve efetuar testes para determinar a existência de hepatite B antes de iniciar ou de a criança iniciar o tratamento com este medicamento. O tratamento com Nepexto pode resultar na reativação da hepatite B em doentes que já tenham estado infetados pelo vírus da hepatite B. Se isto acontecer, pare de utilizar este medicamento.
- **Hepatite C**: Informe o seu médico se tem ou se a criança tem hepatite C. O seu médico poderá querer acompanhar o tratamento com este medicamento no caso de a infeção piorar.
- **Doenças do sangue**: Informe o seu médico imediatamente no caso de surgirem, em si ou na criança, sinais ou sintomas tais como febre persistente, dores de garganta, nódoas negras, hemorragias ou palidez. Estes sintomas podem indicar a presença de alterações no sangue com potencial risco de vida, podendo obrigar à descontinuação do tratamento com Nepexto.
- **Doenças do sistema nervoso e afeções oculares**: Informe o seu médico se tem ou se a criança tem esclerose múltipla, neurite ótica (inflamação dos nervos dos olhos) ou mielite transversa (inflamação da medula espinal). O seu médico determinará se o tratamento com este medicamento é adequado.
- **Insuficiência cardíaca congestiva**: Informe o seu médico se tem ou se a criança tem antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva (quando o músculo cardíaco não bombeia sangue tão bem como deveria), pois nesse caso este medicamento deve ser utilizado com precaução.
- **Cancro**: Informe o seu médico se tem ou teve linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas) ou algum outro tipo de cancro antes de iniciar o tratamento com este medicamento. Doentes com artrite reumatoide grave, que têm a doença por muito tempo, podem ter um risco superior do que a média de desenvolverem linfoma. Crianças e adultos a usar este medicamento podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro. Algumas crianças e adolescentes doentes que receberam tratamento com etanercept ou com outro tipo de medicamentos que atuam do mesmo modo que o etanercept, desenvolveram cancros, incluindo tipos invulgares, que por vezes resultou em morte. Alguns doentes que receberam Nepexto desenvolveram cancro da pele. Informe o seu médico se desenvolver ou se a criança desenvolver qualquer alteração no aspeto da pele ou qualquer crescimento na pele.
- **Varicela**: Informe o seu médico se estiver exposto ou se a criança estiver exposta à varicela durante o tratamento com este medicamento. O seu médico irá determinar se o tratamento preventivo para a varicela é apropriado.
- **Abuso de álcool**: Não utilize este medicamento para tratamento de hepatite relacionada com o abuso de álcool. Informe o seu médico se tem ou se a criança ao seu cuidado tem antecedentes de abuso de álcool.
- **Granulomatose de Wegener**: este medicamento não é recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener (uma doença inflamatória rara). Informe o seu médico se tem ou se a criança ao seu cuidado tem granulomatose de Wegener.
- **Medicamentos antidiabéticos**: Informe o seu médico se tem ou a criança tem diabetes ou se está a tomar medicamentos para o tratamento da diabetes. O seu médico decidirá se necessita ou a criança necessita de reduzir a medicação antidiabética durante a administração deste medicamento.

Crianças e adolescentes

- **Vacinação**: Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de utilizar Nepexto. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com este medicamento. Informe o seu médico antes de receber, ou de a criança receber qualquer vacina.

Nepexto não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com peso inferior a 62,5 kg.

Nepexto não deve ser utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos, ou em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos.

Outros medicamentos e Nepexto

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar (ou a criança) outros medicamentos (incluindo sulfassalazina), incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Não deve, nem a criança, tomar Nepexto com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

Gravidez e amamentação
Nepexto deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário. Deverá consultar o seu médico se ficar grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Se tiver tomado Nepexto durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infeção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido etanercept durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam este medicamento ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido etanercept durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé.

Fale com o seu médico se quiser amamentar durante o tratamento com Nepexto. É importante que informe o médico do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Nepexto durante a gravidez e a amamentação, antes que o seu bebé receba qualquer vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de Nepexto afete a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

Nepexto contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como utilizar Nepexto

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que Nepexto é demasiado forte ou demasiado fraco.

Utilização em adultos

<u>Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial incluindo espondilite anquilosante</u>
A dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, por injeção debaixo da pele.
No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para administrar Nepexto.

Psoríase em placas
A dose habitual é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Em alternativa, poderá ser prescrita a dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguida de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Com base na sua resposta, o seu médico decidirá durante quanto tempo deverá utilizar Nepexto e se é necessário reiniciar o tratamento. Caso Nepexto não tenha efeito na sua situação após as 12 semanas, o seu médico poderá aconselhá-lo a suspender a utilização deste medicamento.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose e a frequência de administração para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença.
O seu médico irá determinar a dose correta para a criança e vai prescrever a dosagem apropriada de etanercept.

Nepexto não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com peso inferior a 62,5 kg.

Estão disponíveis outros medicamentos com etanercept com formas farmacêuticas adequadas para crianças.

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade, a dose habitual é de 0,4 mg de etanercept por kg de peso corporal (até 25 mg, no máximo), administrada duas vezes por semana, ou 0,8 mg de etanercept por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo), administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade, a dose habitual é de 0,8 mg de etanercept por kg de peso corporal (até 50 mg, no máximo) e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de Nepexto não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

Modo e via de administração

Nepexto é administrado através de uma injeção debaixo da pele (por via subcutânea).

São fornecidas instruções detalhadas sobre como preparar e injetar Nepexto na secção 7, "Instruções de utilização".

Não misturar a solução com outro medicamento com qualquer outro medicamento.

Para o ajudar a lembrar-se, poderá ser útil escrever numa agenda em que dia(s) da semana deverá ser utilizado Nepexto.

Se utilizar mais Nepexto do que deveria

Se tiver utilizado mais Nepexto do que deveria (quer seja por administrar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), **fale com um médico ou farmacêutico de imediato**. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Nepexto

Se esquecer uma dose, deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois, continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em

que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Nepexto

Os seus sintomas podem voltar após a descontinuação do tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se detetar alguma das seguintes situações, não administre mais Nepexto. **Informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.**

- Dificuldade em engolir ou respirar
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés
- Sensação de nervosismo ou ansiedade, palpitações, súbita vermelhidão da pele e/ou sensação de calor
- Erupção na pele grave, comichão ou erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão)

As reações alérgicas graves são raras. No entanto, qualquer um dos sintomas acima mencionados pode indicar uma reação alérgica a este medicamento, pelo que deve procurar de imediato cuidados médicos.

Efeitos indesejáveis graves

Se detetar alguma das seguintes situações, pode necessitar, ou a criança pode necessitar de cuidados médicos urgentes.

- Sinais de **infeções graves**, tais como febre alta acompanhada de tosse, falta de ar, arrepios, fraqueza ou aparecimento de uma área quente, vermelha, sensível e dorida, na pele ou articulações
- Sinais de **doenças do sangue**, tais como hemorragia, nódoas negras ou palidez
- Sinais de **doenças do sistema nervoso**, tais como dormência ou formigueiro, alterações da visão, dores nos olhos ou aparecimento de fraqueza num braço ou perna
- Sinais de **insuficiência cardíaca** ou **agravamento de insuficiência cardíaca**, tais como fadiga ou falta de ar com a atividade, inchaço dos tornozelos, sensação de enfartamento no abdómen e pescoço, falta de ar ou tosse noturnas, coloração azulada das unhas e lábios;
- Sinais de **cancro**: Os cancros podem afetar qualquer parte do corpo incluindo pele e sangue, e possíveis sinais vão depender no tipo e localização do cancro. Estes sinais podem incluir perda de peso, febre, inchaço (com ou sem dor), tosse persistente, presença de nódulos ou tumores na pele;
- Sinais de **reações autoimunes** (onde os anticorpos são produzidos e podem danificar tecidos normais no corpo), tais como dor, comichão, fraqueza, e disfunção da respiração, pensamento, sensação ou visão
- Sinais de lúpus e síndrome do tipo lúpus, tais como alterações de peso, erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga;
- Sinais de inflamação nas veias sanguíneas, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele ou comichão.

Estes efeitos indesejáveis são raros ou pouco frequentes, mas são situações graves (algumas das quais podem raramente ser fatais). Se estes sinais ocorrerem, informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Os efeitos indesejáveis conhecidos do etanercept incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
  Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infeções do trato urinário e infeções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódoas negras, vermelhidão, comichão, dor e inchaço, estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento, alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado recentemente); e cefaleia.

- **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
  Reações alérgicas; febre; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).

- **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
  Infeções graves (incluindo pneumonia, infeções profundas da pele, infeções das articulações, infeção do sangue e infeções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; baixa contagem dos glóbulos vermelhos; baixa contagem dos glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); baixa contagem de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento); inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente), cólicas e dores abdominais, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes (sinais de problemas intestinais).

- **Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
  Reações alérgicas graves (incluindo inchaço localizado grave da pele e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); baixa contagem de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; reações liquenoides (erupção na pele de cor vermelha-arroxeada com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas); inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente); danos nos filtros minúsculos existentes dentro dos rins, levando a deterioração da função renal (glomerulonefrite).

- **Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
  Falha na capacidade da medula óssea em produzir células sanguíneas cruciais.

- **Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
  Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); Sarcoma de Kaposi (um cancro raro relacionado com a infeção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura); ativação excessiva dos glóbulos

brancos associada com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos), recidiva de hepatite B (infeção do fígado); agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele).

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis e as suas frequências vistos em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Nepexto

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na caneta pré-cheia, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Manter as canetas pré-cheias na embalagem exterior para proteger da luz.

Após retirar a caneta pré-cheia do frigorífico, **aguarde aproximadamente 30 minutos para permitir que a solução de Nepexto na caneta pré-cheia atinja a temperatura ambiente**. Não aqueça de qualquer outra forma. Administrar imediatamente.

Nepexto pode ser conservado fora do frigorífico a temperaturas até a um máximo de 25 °C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. Nepexto deve ser rejeitado se não for utilizado dentro das 4 semanas após ser retirado do frigorífico. Recomenda-se que sejam registadas a data em que Nepexto é retirado do frigorífico e a data após a qual Nepexto deve ser rejeitado (não mais que 4 semanas após a retirada do frigorífico).

Inspecione a solução contida na caneta. Deve estar límpida ou opalescente, incolor a amarela, podendo conter pequenas partículas de proteína quase transparentes ou brancas. Esta aparência é normal para Nepexto. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução, consulte o seu farmacêutico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Nepexto

- A substância ativa é a etanercept. Cada caneta pré-cheia contém 50 mg de etanercept.
- Os outros componentes são citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, glicina, sacarose, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Nepexto e conteúdo da embalagem

Nepexto é fornecido como uma caneta pré-cheia contendo uma solução injetável límpida opalescente, incolor a amarela.

Nepexto está disponível em embalagens contendo 4 ou 12 canetas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanda
D13 R20R

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

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

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

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

Hrvatska
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

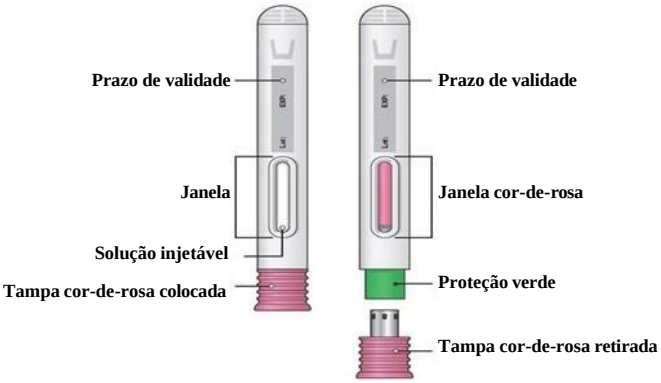
7. Instruções de utilização

Leia as instruções de utilização antes de começar a utilizar Nepexto e sempre que aviar a sua receita médica. Poderão existir novas informações.

- Não tente administrar a injeção a si próprio, a não ser que o seu médico ou enfermeiro lhe tenha mostrado como administrar a injeção.

Não incluído na embalagem:
- Compressa com álcool
- Compressa de gaze e penso rápido
- Recipiente para eliminação de materiais cortantes

Peças do dispositivo



A. Preparação para a injeção

Escolha uma superfície bem iluminada, limpa e plana e reúna todo o equipamento de que precisa.

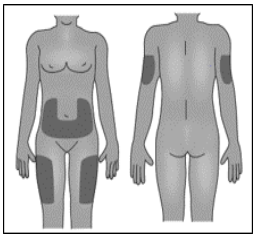
1. Retire do frigorífico a embalagem exterior de Nepexto contendo as canetas pré-cheias e coloque-a numa superfície de trabalho plana. Retire uma caneta pré-cheia e coloquea na sua superfície de trabalho. Não agite a caneta pré-cheia. Coloque a embalagem exterior contendo as restantes canetas pré-cheias no frigorífico. Não volte a colocar a tampa da agulha.
   Ver secção 5 para instruções de como conservar Nepexto. Se tiver quaisquer dúvidas acerca da conservação, contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para mais instruções.
   - Não utilize a caneta pré-cheia se estiver fora do prazo de validade.
   - Não utilize a caneta pré-cheia caso tenha caído sobre uma superfície dura (os componentes internos da caneta podem ter sido quebrados).
   - NÃO utilize a caneta pré-cheia se a tampa da agulha estiver em falta ou não estiver bem presa.

2. Inspecione a solução:
   Observe o medicamento através da janela de visualização.
   - O medicamento deve estar límpido ou opalescente, incolor a amarelo, podendo conter pequenas partículas de proteína quase transparentes ou brancas.
   - Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima.

3. Deixe o medicamento atingir a temperatura ambiente:
   Remova uma caneta pré-cheia da embalagem exterior que está armazenada no frigorífico e deixe à temperatura ambiente durante, pelo menos, 30 minutos antes de injetar.
   Isto é importante para tornar o medicamento mais fácil e mais confortável de injetar.
   - Não retire a tampa da agulha até que esteja pronto para administrar a injeção.
   - Não utilize fontes de calor, tais como um micro-ondas ou água quente, para aquecer Nepexto.

4. Escolha do local de injeção:
   A caneta pré-cheia é uma injeção subcutânea.
   Deve ser injetada na coxa, no abdómen ou nas costas do antebraço (ver imagem à direita).
   Alterne o local para cada injeção.

   Se a injeção for administrada no abdómen, escolha um local que esteja a uma distância de, pelo menos, 5 cm do umbigo.



- Não injete numa área que esteja vermelha, endurecida, ferida ou sensível.
- Não injete em cicatrizes nem em marcas de estrias.
- Se tem psoríase, não injete em zonas de pele a escamar, vermelha, espessa ou inchada nem com lesões.

B. Passos para a injeção

Passo 1:

Lave as mãos com água e sabão.

Passo 2:

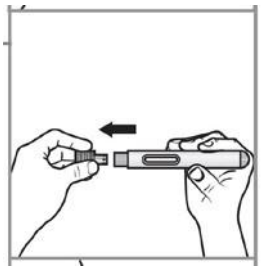
Limpe a pele no local da injeção com uma compressa embebida em álcool. Ver secção "4. Escolha do local de injeção" para referência ao escolher o locar de injeção.

- Não toque nesta zona outra vez antes de administrar a injeção.

Passo 3:

Puxe a tampa da agulha para fora e elimine-a no contentor do lixo ou do material cortante.

- Não rode nem dobre a tampa da agulha quando a retirar, se o fizer pode danificar a agulha.
- Não volte a colocar a tampa da agulha.



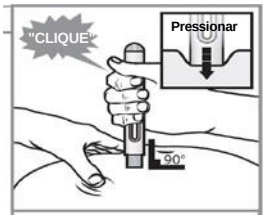
Passo 4:

Estique suavemente a pele no local limpo para a injeção.
Posicione a caneta pré-cheia num ângulo de cerca de 90 graus em relação à pele.

- Não belisque a pele.
- Estique a pele para criar uma superfície firme.

Passo 5:

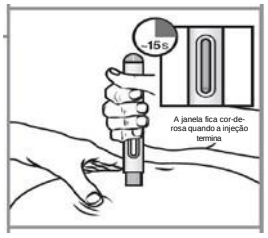
Pressione firmemente a caneta pré-cheia para baixo no local para iniciar a injeção.
O dispositivo irá fazer um "clique" quando iniciar a injeção.
Continue a segurar a caneta pré-cheia, pressionando-a firmemente no local.
O dispositivo irá fazer um segundo "clique".



Passo 6:

Após o segundo clique, conte lentamente até 15 para se certificar de que a injeção foi concluída.

- Não parar de pressionar o local da injeção antes de a injeção terminar.
- Não mova a caneta pré-cheia durante a injeção.



Passo 7:

Remova a caneta vazia da pele.
A proteção da agulha cobrirá completamente a agulha.
Verifique o êmbolo cor-de-rosa através da janela para confirmar que foi administrada a dose completa.

Eliminação:

Elimine a caneta vazia num recipiente para objetos cortantes aprovado.

Fale com o seu prestador de cuidados de saúde para obter instruções sobre como eliminar adequadamente um recipiente para objetos cortantes cheio.
Os recipientes para objetos cortantes podem ser comprados na sua farmácia local.

- Não elimine o recipiente para objetos cortantes no caixote de lixo doméstico.
- Não reciclar.
- Mantenha sempre o recipiente fora da vista e do alcance das crianças.

C. Cuidados com o local da injeção

Se houver hemorragia no local da injeção, pressione uma gaze sobre o local da injeção.

- Não friccione o local de injeção.

Se necessário, coloque um penso rápido no local da injeção.

Se tiver alguma dúvida ou necessitar de mais informações, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.