

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nepexto 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.
Nepexto 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.
Nepexto 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Nepexto 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 25 mg etanercepta.

Nepexto 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg etanercepta.

Nepexto 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijska beljakovina receptorja p75 Fc za humani tumorje nekrotizirajoči faktor. Pridobljen je z rekombinantno DNK tehnologijo v sesalskem ekspresijskem sistemu, in sicer v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je bistra do svetlikajoča, brezbarvna do rumena in je pripravljena z vrednostjo pH $6,3 \pm 0,2$. Osmolalnost raztopine je 310 ± 30 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Nepexto je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, kadar odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, vključno z metotreksatom (če ta ni kontraindiciran), ni zadosten.

Zdravilo Nepexto je mogoče uporabiti kot monoterapijo, kadar bolnik ne prenese metotreksata ali kadar trajno zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Zdravilo Nepexto je indicirano tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki še niso dobivali metotreksata.

Dokazali so, da zdravilo Nepexto samo ali v kombinaciji z metotreksatom upočasni hitrost napredovanja poškodb sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, in izboljša telesno funkcijo.

Juvenilni idiopatski artritis

Zdravljenje poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 leti ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje psoriatičnega artritis pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje artritis, povezanega z entezitisom, pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno zdravljenje ali ga niso prenašali.

Psoriatični artritis

Zdravljenje aktivnega in progresivnega psoriatičnega artritis pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili nezadosten. Ugotovili so, da etanercept izboljša telesno funkcijo pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in upočasni hitrost napredovanja okvar perifernih sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, pri bolnikih s poliartrikularnimi simetričnimi podvrstami bolezni.

Aksialni spondilartritis

Ankilozirajoči spondilitis

Zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, če je bil odziv na konvencionalno zdravljenje nezadosten.

Radiografsko nezaznavni aksialni spondilartritis

Zdravljenje odraslih s hudim radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom in objektivnimi znaki vnetja (na katerega kažejo povišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali dokazi magnetnoresonančnega slikanja (MRI)), ki imajo nezadostni odziv na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

Psoriza v plakih

Zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih pri odraslih, ki se ne odzovejo na drugo sistemsko zdravljenje, vključno s ciklosporinom, metotreksatom ali psoralenom in ultravijolično svetlobo UV-A (PUVA), oziroma je pri njih le-to kontraindicirano ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

Otroška psoriza v plakih

Zdravljenje hude kronične psorize v plakih pri otrocih in mladostnikih od 6. leta starosti naprej, pri katerih se z drugo sistemsko terapijo ali fototerapijo bolezni ne da zadostno obvladati ali jih bolniki ne prenašajo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Nepexto lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem revmatoidnega artritis, juvenilnega idiopatskega artritis, psoriatičnega artritis, ankilozirajočega spondilitisa, radiografsko nezaznavnega aksialnega spondilartritisa, psorize v plakih ali otroške psorize v plakih. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Nepexto, naj prejmejo Kartico za Bolnika.

Zdravilo Nepexto je na voljo v jakostih 25 in 50 mg.

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek je 25 mg etanercepta dvakrat na teden. Druga možnost je dajanje 50 mg enkrat na teden; dokazali so, da je ta možnost varna in učinkovita (glejte poglavje 5.1).

Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis in radiografsko nezaznavni aksialni spondilartritis

Priporočeni odmerek je 25 mg etanercepta dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv pri vseh zgoraj navedenih indikacijah ponavadi dosežen v obdobju 12 tednov zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem obdobju ne odziva, je treba skrbno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Psoriaza v plakih

Priporočeni odmerek je 25 mg etanercepta dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden. Če je treba, je zdravilo mogoče uporabljati tudi v odmerku 50 mg dvakrat na teden do 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali odmerek 50 mg enkrat na teden. Zdravljenje z zdravilom Nepexto je treba nadaljevati, dokler ne dosežemo remisije, vendar največ 24 tednov. Za nekatere odrasle bolnike bo morda primerno stalno zdravljenje, daljše od 24 tednov (glejte poglavje 5.1). Če pri bolniku po 12 tednih ni odziva, je treba zdravljenje prekiniti. Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Nepexto, se moramo ravnati po istih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Starostniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna; odmerjanje in način uporabe sta enaka kot pri odraslih, starih od 18 do 64 let.

Pediatrična populacija

Zdravilo Nepexto je na voljo samo kot 25 mg napolnjena injekcijska brizga, 50 mg napolnjena injekcijska brizga in 50 mg napolnjen injekcijski peresnik.

Zdravila Nepexto pri pediatričnih bolnikih, ki potrebujejo manjši odmerek kot 25 mg ali 50 mg, ni mogoče uporabiti. Pediatrični bolniki, ki potrebujejo odmerek, ki ni točno 25 mg ali 50 mg, ne smejo prejemati zdravila Nepexto. Če bolnik potrebuje drugačen odmerek, morate uporabiti druga zdravila z etanerceptom, ki omogočajo takšen odmerek.

Odmerjanje etanercepta za pediatrične bolnike temelji na njihovi telesni masi. Bolnikom, ki tehtajo manj kot 62,5 kg, je treba odmerek natančno izračunati na podlagi mg/kg in uporabiti zdravilo v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje ali praška za raztopino za injiciranje (za odmerjanje pri specifičnih indikacijah glejte nadaljevanje). Bolnikom, ki tehtajo 62,5 kg ali več, lahko dajemo odmerke zdravila z napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjenim injekcijskim peresnikom s stalnim odmerkom.

Varnost in učinkovitost etanercepta pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Juvenilni idiopatski artritis

Priporočeni odmerek je 0,4 mg/kg telesne mase (do največ 25 mg na odmerek) 2-krat na teden v obliki subkutane injekcije z razmikom med odmerki od 3 do 4 dni ali 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, ki ne kažejo odziva po 4 mesecih zdravljenja.

Pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki imajo telesno maso manjšo od 25 kg, bo morda primernejša uporaba 10 mg viala.

Uradnih kliničnih preskušanj pri otrocih, starih od 2 do 3 let, niso izvedli. Vendar pa omejeni podatki o varnosti iz registra bolnikov nakazujejo, da je pri subkutani uporabi zdravila v odmerku 0,8 mg/kg enkrat na teden pri otrocih, starih od 2 do 3 let, varnostni profil podoben profilu pri odraslih in otrocih, starih 4 leta in več (glejte poglavje 5.1).

Etanercepta se običajno ne uporablja za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, mlajših od 2 let.

Otroška psoriaza v plakih (starost 6 let in več)

Priporočeni odmerek je 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden do največ 24 tednov. Če pri bolniku po 12 tednih ni odziva, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Nepexto, se ravnamo po zgornjih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek naj bo 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden.

Etanercepta se običajno ne uporablja za zdravljenje psoriaze v plakih pri otrocih, mlajših od 6 let.

Način uporabe

Zdravilo Nepexto je namenjeno subkutani uporabi (glejte poglavje 6.6).

Obsežna navodila za aplikacijo so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodilo za uporabo". Natančna navodila glede nenamernega odmerjanja ali načrtovanih sprememb, vključno z izpuščenimi odmerki, so navedena v poglavju 3 navodila za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sepsa ali tveganje za nastanek sepse.

Zdravljenja z zdravilom Nepexto ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Pred zdravljenjem z zdravilom Nepexto, med njim in po njem je treba bolnike pregledati glede okužb in pri tem upoštevati, da je povprečni razpolovni čas izločanja etanercepta iz telesa približno 70 ur (razpon 7 do 300 ur).

Pri uporabi etanercepta so poročali o primerih resnih okužb, sepse, tuberkuloze in oportunističnih okužb, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami, listeriozo in legionelozo (glejte poglavje 4.8). Te okužbe so povzročale bakterije, mikobakterije, glivice, virusi in paraziti (vključno s protozoji). V nekaterih primerih določenih glivičnih in drugih oportunističnih okužb niso prepoznali, zaradi česar je prišlo do zakasnitve ustreznega zdravljenja in včasih bolnikove smrti. Pri pregledovanju bolnikov glede okužb moramo upoštevati bolnikovo tveganje za relevantne oportunistične okužbe (npr. izpostavljenost endemičnim mikozam).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Nepexto pojavi nova okužba, je treba skrbno spremljati. Zdravljenje z zdravilom Nepexto je treba prekiniti, če pride do resne okužbe. Varnost in učinkovitost etanercepta pri bolnikih s kroničnimi okužbami nista bili ovrednoteni. Zdravniki morajo biti zelo previdni, kadar se odločajo za zdravljenje s tem zdravilom pri bolnikih s ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi ali z drugimi osnovnimi stanji (kot je na primer napredovala ali neurejena sladkorna bolezen), ki bi lahko povečala dovzetnost bolnikov za okužbe.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom, so poročali o primerih aktivne tuberkuloze, vključno z miliarno tuberkulozo in ekstrapulmonarno tuberkulozo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Nepexto je treba vse bolnike pregledati tako glede aktivne kot tudi glede neaktivne (»latentne«) tuberkuloze. Ta pregled mora zajeti natančno medicinsko anamnezo z osebno anamnezo tuberkuloze ali možnim predhodnim stikom s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša (morda obstajajo nacionalna priporočila glede teh preiskav). Priporočljivo je, da se opravljeni testi vpišejo v Kartico za Bolnika. Zdravnike predpisovalce opominjamo na nevarnost lažno negativnih rezultatov tuberkulinskega kožnega testa, še zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunoinkompetentni.

Če je postavljena diagnoza aktivne tuberkuloze, se zdravljenja z zdravilom Nepexto ne sme uvesti. Če se ugotovi neaktivna (»latentna«) tuberkuloza, je treba pred uvedbo zdravila Nepexto in v skladu z nacionalnimi priporočili začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s tuberkulostatiki. V takem primeru je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z zdravilom Nepexto.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem z zdravilom Nepexto ali po njem pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hiranje/hujšanje, nekoliko zvišana telesna temperatura).

Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B (HBV) in so se zdravili z antagonisti TNF, vključno z etanerceptom, so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. Poročila vključujejo tudi reaktivacijo hepatitisa B pri anti-HBc pozitivnih, vendar HBsAg negativnih bolnikih. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Nepexto je treba bolnike testirati na okužbo s HBV. Če je bolnik pozitiven na HBV, je priporočljivo posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje hepatitisa B. Pri dajanju zdravila Nepexto bolnikom, ki so že bili okuženi s HBV, je potrebna previdnost. Take bolnike je treba ves čas zdravljenja in še več tednov po prekinitvi zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O sočasnem protivirusnem zdravljenju in zdravljenju z antagonisti TNF pri bolnikih, okuženih s HBV, ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, pri katerih se razvije okužba s HBV, je treba zdravljenje z zdravilom Nepexto prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno ter ustrezno podporno zdravljenje.

Poslabšanje hepatitisa C

Poročali so o poslabšanju hepatitisa C pri bolnikih, ki so prejeli etanercept. Pri bolnikih z anamnezo hepatitisa C morate Nepexto uporabljati previdno.

Sočasno zdravljenje z anakinro

Sočasna uporaba etanercepta in anakinre je bila povezana s povečanim tveganjem za pojav resnih okužb in nevtropenije v primerjavi z zdravljenjem samo z etanerceptom. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato uporaba zdravila Nepexto skupaj z anakinro ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in etanercepta zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Alergijske reakcije

V povezavi z uporabo etanercepta so pogosto poročali o alergijskih reakcijah. Alergijske reakcije so vključevale angioedem in urtikarijo, opisani pa so bili tudi primeri resnih reakcij. Če se pojavi kakršnakoli resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje s tem zdravilom takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

Za antagoniste TNF, vključno z etanerceptom, velja, da lahko vplivajo na naravno odpornost bolnika proti okužbam in malignim obolenjem, saj TNF sodeluje pri vnetju in uravnava celični imunski odziv. Študija pri 49 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom ni pokazala, da bi zdravljenje z etanerceptom zmanjšalo zapoznelo preobčutljivostno reakcijo, zmanjšalo raven imunoglobulinov ali spremenilo število efektorskih celic.

Pri dveh bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so se razvili okužba z noricami ter znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki so izzveneli brez posledic. Bolniki, ki so zelo izpostavljeni virusu noric, naj začasno prekinejo zdravljenje z zdravilom Nepexto, v poštev pa pridejo tudi za profilaktično zdravljenje z imunoglobulinom proti virusu varicella-zoster.

Varnost in učinkovitost etanercepta pri bolnikih z imunosupresijo nista bili ovrednoteni.

Maligne in limfoproliferativne bolezni

Čvrste in hematopoetične maligne bolezni (razen kožnega raka)

V obdobju trženja zdravila so prejeli več poročil o raznih malignih boleznih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) (glejte poglavje 4.8).

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonisti TNF so pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, opazili več primerov limfomov kot pri kontrolni skupini bolnikov. Pojavnost je bila sicer redka, obdobje spremljanja bolnikov, ki so prejeli placebo, pa krajše kot pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF. V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih, ki imajo revmatoidni artritis z dolgotrajno in zelo aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za pojav limfomov in levkemije povečano, kar oteži oceno tveganja.

Na podlagi trenutnih dognanj pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistom TNF, morebitnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije ali drugih hematopoetičnih ali čvrstih rakavih obolenj ni mogoče izključiti. Previdnost je potrebna pri razmisleku o uporabi antagonistov TNF pri bolnikih z anamnezo malignosti ali pri razmisleku o nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih se pojavi malignost.

Pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (do 22. leta starosti), ki so se zdravili z antagonisti TNF (začetek zdravljenja ≤ 18 let), vključno z etanerceptom, so v obdobju trženja poročali o malignostih, med katerimi so bile tudi smrtne. V približno polovici primerov je šlo za limfome. Med drugimi primeri so bile raznolike vrste malignosti, ki so vključevale redke vrste malignosti, običajno povezane z imunosupresijo. Tveganja za razvoj malignosti pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti.

Kožni rak

Pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, vključno z etanerceptom, so poročali o melanomu in nemelanomskem kožnem raku (NMSC- Non-Melanoma Skin Cancer). Pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom, so v obdobju trženja poročali o zelo redkih primerih karcinoma Merkllovih celic.

Priporočeni so redni pregledi kože pri vseh bolnikih, še posebno pri tistih, ki imajo dejavnike tveganja za kožnega raka.

Pri združevanju rezultatov nadzorovanih kliničnih preskušanj so opazili več primerov NMSC pri bolnikih, ki so prejeli etanercept, kot pri kontrolnih bolnikih, še zlasti pri bolnikih s psoriaro.

Cepjenja

Med zdravljenjem z zdravilom Nepexto bolnik ne sme prejeti živih cepiv. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejema etanercept, ni na voljo. V dvojno slepi s placebom nadzorovani randomizirani klinični študiji pri odraslih bolnikih s psoriatičnim artritisom je 184 bolnikov v 4. tednu dobilo tudi multivalentno polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Večina bolnikov s psoriatičnim artritisom, ki so dobivali etanercept, je v tej študiji zmogla učinkovit imunski odziv celic B na polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Toda celokupno so bili titri zmeroma nižji in malo bolnikov je imelo dvakraten porast titrov v primerjavi z bolniki, ki niso dobivali etanercepta. Klinični pomen tega ni znan.

Tvorba avtoprotiteles

Zdravljenje z zdravilom Nepexto lahko sproži nastajanje avtoimunskih protiteles (glejte poglavje 4.8).

Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z etanerceptom, so poročali o redkih primerih pancitopenije in zelo redkih primerih aplastične anemije, tudi s smrtnim izidom. Previdnost je potrebna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Nepexto, ki imajo krvno diskrazijo v anamnezi. Vse bolnike in starše/skrbnike je treba opozoriti, da morajo pri bolniku v primeru pojava znakov ali simptomov, ki kažejo na krvno diskrazijo ali okužbo (npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, podplutbe, krvavitve in bledica), med zdravljenjem s tem zdravilom takoj poiskati zdravniško pomoč. Take bolnike je treba nemudoma pregledati, vključno s pregledom celotne krvne slike, in v primeru krvne diskrazije prekiniti zdravljenje s tem zdravilom.

Nevrološke bolezni

Poročali so o redkih primerih demielinizirajočih obolenj centralnega živčnega sistema (CŽS) pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom (glejte poglavje 4.8). Poleg tega so redko poročali o perifernih demielinizirajočih polinevropatijah (vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo). Čeprav niso opravili kliničnih preskušanj za ovrednotenje zdravljenja z etanerceptom pri bolnikih z multiplo sklerozo, so klinična preskušanja drugih antagonistov TNF pri teh bolnikih pokazala zvečano aktivnost bolezni. Pri bolnikih z demielinizirajočimi obolenji, ki so obstajala že prej ali so nastopila pred kratkim, ali pri tistih, ki imajo povečano tveganje za razvoj demielinizirajoče bolezni, je treba pred zdravljenjem z zdravilom Nepexto skrbno pretehtati tveganja in koristi, vključno z nevrološko oceno.

Kombinirano zdravljenje

V dveletnem nadzorovanem kliničnem preskušanju pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in metotreksatom nobenih nepričakovanih ugotovitev glede varnosti; varnostni profil etanercepta pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom je bil podoben varnostnemu profilu, ki je bil ugotovljen pri monoterapiji z etanerceptom oziroma metotreksatom. Dolgoročne študije za oceno varnosti te kombinacije zdravil še potekajo. Varnost dolgotrajnega kombiniranega zdravljenja z etanerceptom in drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs) ni bila ugotovljena.

Uporaba etanercepta v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravili ali fototerapijo za zdravljenje psoriar ni raziskana.

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Iz farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2) izhaja, da pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno.

Klinične izkušnje pri teh bolnikih so omejene.

Kongestivno srčno popuščanje

Zdravniki morajo biti previdni, kadar predpišejo zdravilo Nepexto bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem (KSP). Obstajajo poročila iz obdobja trženja o poslabšanju KSP pri bolnikih, ki jemljejo etanercept, ob prisotnosti dejavnikov, ki bi lahko sprožili tako poslabšanje, in brez njih. Redko (pri manj kot 0,1 % bolnikov) so poročali tudi o nastanku KSP, vključno s KSP pri bolnikih brez predhodne srčno-žilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili mlajši od 50 let. Dve veliki klinični preskušnji za ovrednotenje uporabe etanercepta pri zdravljenju KSP sta bili predčasno prekinjeni zaradi slabe učinkovitosti zdravila. Izsledki sicer še niso dokončni, vendar podatki iz enega od teh preskušanj kažejo na morebitno tendenco k poslabšanju KSP pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom.

Alkoholni hepatitis

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji II. faze, v kateri so proučevali 48 hospitaliziranih bolnikov, zdravljenih z etanerceptom ali placebom zaradi zmerne do hudega alkoholnega hepatitisa, etanercept ni bil učinkovit in stopnja smrtnosti bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, je bila po 6 mesecih pomembno večja. Zato zdravila Nepexto ne smemo uporabljati pri bolnikih za zdravljenje alkoholnega hepatitisa. Zdravniki naj bodo pazljivi, kadar uporabljajo zdravilo Nepexto pri bolnikih, ki imajo tudi zmeren do hud alkoholni hepatitis.

Wegenerjeva granulomatoza

S placebom nadzorovano preskušanje, v katerem je 89 odraslih bolnikov poleg standardnega zdravljenja (vključno s ciklofosfamidom ali metotreksatom in glukokortikoidi) jemalo etanercept z medianim časom zdravljenja 25 mesecev, ni pokazalo učinkovitosti etanercepta za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze. Pojavnost nekožnih malignih obolenj različnih tipov je bila pomembno večja pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom, kot pri tistih v kontrolni skupini. Zdravila Nepexto ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze.

Hipoglikemija pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi sladkorne bolezni

Po uvedbi etanercepta so pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, poročali o hipoglikemiji, zaradi katere je bilo treba pri nekaterih od teh bolnikov zmanjšati odmere zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

V študijah 3. faze pri revmatoidnem artritisu, psoriatičnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu pri bolnikih, starih 65 let ali več, ki so prejeli etanercept, na splošno niso opazili nobenih razlik glede neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov in resnih okužb v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost, posebno pozornost pa je treba posvetiti pojavljanju okužb.

Pediatrična populacija

Cepljenja

Za pediatrične bolnike priporočamo, da pred začetkom zdravljenja z etanerceptom, če je le mogoče, opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte Cepljenja zgoraj).

Zdravilo Nepexto vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno zdravljenje z anakinro

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih z etanerceptom in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb kot pri bolnikih, zdravljenih samo z etanerceptom ali samo z anakinro (retrospektivni podatki).

Poleg tega so v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri odraslih bolnikih, ki so prejeli tudi osnovno zdravljenje z metotreksatom, opazili, da so imeli bolniki, zdravljeni z etanerceptom in anakinro, večjo stopnjo resnih okužb (7 %) in nevtropenije kot bolniki, zdravljeni z etanerceptom (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ni dokazano, da bi bila kombinacija etanercepta in anakinre klinično koristnejša, zato ni priporočljiva.

Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in etanercepta zvečala pojavnost resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Sočasno zdravljenje s sulfasalazinom

V klinični študiji odraslih bolnikov, ki so prejeli ustaljene odmerke sulfasalazina, ki mu je bil dodan etanercept, se je pri bolnikih v skupini s kombinacijo obeh zdravil statistično pomembno zmanjšala povprečna koncentracija belih krvničk v primerjavi s skupinama, zdravljenima samo z etanerceptom ali samo s sulfasalazinom. Klinični pomen te interakcije ni znan. Zdravniki morajo biti previdni, kadar razmišljajo o kombiniranem zdravljenju s sulfasalazinom.

Medsebojno nedelovanje

Med kliničnimi preskušanji niso opazili nobenih interakcij med etanerceptom in glukokortikoidi, salicilati (razen sulfasalazina), nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs), analgetiki ali metotreksatom. Glejte poglavje 4.4 za nasvete o cepljenju.

V študijah z metotreksatom, digoksinom ali varfarinom klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med zdravili niso opazili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom Nepexto in še tri tedne po prenehanju zdravljenja.

Nosečnost

Študije toksičnosti za razvoj, ki so jih opravili na podganah in kuncih, niso pokazale nobenih znakov škodljivih učinkov etanercepta na zarodke ali novorojene podgane. Učinke etanercepta na izide nosečnosti so preučevali v 2 opazovalnih kohortnih študijah. V 1 opazovalni študiji, kjer so primerjali nosečnosti, izpostavljene etanerceptu ($n < 370$) v prvem trimesečju, z nosečnostmi, ki niso bile izpostavljene etanerceptu ali drugim antagonistom TNF ($n = 164$), so opazili večji delež resnih prirojenih napak (prilagojeno razmerje oboj 2,4, 95 % IZ: 1,0-5,5). Vrste resnih prirojenih napak so bile skladne s tistimi, o katerih so najpogosteje poročali pri splošni populaciji, pri tem pa niso odkrili

nobenega posebnega vzorca nepravilnosti. V deležih spontanega splava, mrtvorojenosti ali manjših malformacij niso opazili sprememb. V drugi opazovalni registrski študiji, ki so jo izvajali v več državah in v kateri so primerjali tveganje za neželene izide nosečnosti pri ženskah, izpostavljenih etanerceptu v prvih 90 dneh nosečnosti ($n = 425$), in pri ženskah, ki so bile izpostavljene nebiološkemu zdravilu ($n = 3.497$), niso opazili povečanega tveganja za resne prirojene napake (grobo razmerje obetov [OR – Odds Ratio] = 1,22, 95 % IZ: 0,79-1,90; prilagojeno OR = 0,96, 95 % IZ: 0,58-1,60 po prilagoditvi glede na državo, materino bolezen, pariteto, starost matere in kajenje v zgodnji nosečnosti). Ta študija prav tako ni pokazala povečanih tveganj za manjše prirojene napake, prezgodnji porod, mrtvorojenost ali okužbe v prvem letu življenja pri dojenčkih, katerih matere so bile v času nosečnosti izpostavljene etanerceptu. Zdravilo Nepexto lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno.

Etanercept prehaja placento. Zaznali so ga v serumu dojenčkov, rojenim bolnicam, ki so se med nosečnostjo zdravile z etanerceptom. Klinični učinek tega ni znan, vendar pa lahko pri dojenčkih obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Uporaba živih cepiv v prvih 16 tednih po tem, ko so matere dojenčkov prejele zadnji odmerek zdravila Nepexto, pri dojenčkih običajno ni priporočljiva.

Dojenje

Po subkutanem dajanju doječim podganam se je etanercept izločal z mlekom in so ga odkrili v serumu mladičev. Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da je etanercept prisoten v materinem mleku v majhnih koncentracijah. Lahko razmislimo o uporabi etanercepta med dojenjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Sistemska izpostavljenost dojenih otrok naj bi bila majhna, ker se etanercept večinoma razgradi v prebavilih, vendar so na voljo le omejeni podatki o sistemski izpostavljenosti dojenih otrok. Zato lahko o uporabi živih cepiv (npr. BCG) pri dojenem otroku matere, ki prejema etanercept, razmislimo 16 tednov po prenehanju dojenja (ali prej, če koncentracije etanercepta v serumu pri dojenčku ni mogoče zaznati).

Plodnost

Predklinični podatki o perinatalni in postnatalni toksičnosti etanercepta ter učinkih etanercepta na plodnost in splošno sposobnost za razmnoževanje niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nepexto nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so: reakcije na mestu injiciranja (kot so bolečina, oteklina, srbenje, rdečina in krvavitev na mestu vboda), okužbe (kot so okužbe zgornjih dihal, bronhitis, okužbe sečnega mehurja in okužbe kože), glavobol, alergijske reakcije, razvoj avtoprotiteles, srbenje in povišana telesna temperatura.

Pri uporabi etanercepta so poročali tudi o pojavu resnih neželenih učinkov. Antagonisti TNF, kot je etanercept, vplivajo na imunski sistem in lahko zmanjšajo sposobnost organizma za obrambo pred okužbami in rakom. Med zdravljenjem z etanerceptom so se resne okužbe pojavile pri manj kot 1 od 100 bolnikov. Poročali so o smrtnih in življenjsko nevarnih okužbah in sepsi. Pri uporabi etanercepta so poročali tudi o pojavu različnih malignih obolenj, vključno z rakom dojke, pljuč, kože in bezgavk (limfom).

Poročali so tudi o pojavu resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih neželenih učinkov. Ta vključujejo tudi redke primere pancitopenije in zelo redke primere aplastične anemije. Pri uporabi etanercepta so poročali o redkih primerih demielinizacije centralnega in zelo redkih primerih demielinizacije perifernega živčevja. Poročali so tudi o redkih primerih lupusa, lupusu podobnih stanj in vaskulitisa.

Preglednica neželenih učinkov

Spodnji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj pri odraslih ter na izkušnjah iz obdobja trženja.

Znotraj organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po pogostnosti (število bolnikov, pri katerih se pričakuje pojav učinka), z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti $\geq 1/10$	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	Redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	Zelo redki $< 1/10.000$	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (vključno z okužbo zgornjih dihal, bronhitisom, cistitisom in okužbo kože)*		resne okužbe (vključno s pljučnico, celulitisom, bakterijskim artritisom, sepso in parazitsko okužbo)*	tuberkuloza, oportunistična okužba (vključno z invazivnimi glivičnimi, protozojskimi, bakterijskimi, atipičnimi mikobakterijskimi, virusnimi okužbami in okužbami z bakterijo Legionella)*		reaktivacija hepatitisa B, listerija
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			nemelanomski kožni rak* (glejte poglavje 4.4)	maligni melanom (glejte poglavje 4.4), limfom, levkemija		karcinom Merklvih celic (glejte poglavje 4.4), Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija, anemija, levkopenija, nevtropenija	pancitopenija*	aplastična anemija*	hematofagna histiocitoza (sindrom aktivacije makrofagov)*
Bolezni imunskega sistema		alergijske reakcije (glejte Bolezni kože in podkožja), nastanek avtoprotiteles*	vaskulitis (vključno z vaskulitisom s pozitivnimi antinevtrofilnimi citoplazemskimi protitelesi)	resne alergijske/ anafilaktične reakcije (vključno z angioedemom in bronhospazmom), sarkoidoza		poslabšanje simptomov dermatomiozitisa
Bolezni živčevja	glavobol			demielinizirajoči pojavi v CZS, ki kažejo na multiplo sklerozo, ali lokalizirana demielinizirajoča stanja, kot sta optični nevritis in transverzni mielitisi (glejte poglavje 4.4), demielinizacija perifernega živčevja, vključno z Guillain-Barréjevim		

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
				sindromom, kronično vnetno demyelinizirajočo polinevropatijo, demyelinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo (glejte poglavje 4.4), epileptični napad		
Očesne bolezni			uveitis, skleritis			
Srčne bolezni			poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4)	nastanek kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4)		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				intersticijska bolezen pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo)*		
Bolezni prebavil			vnetna bolezen črevesa			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvečane vrednosti jetrnih encimov*	avtoimunski hepatitis*		
Bolezni kože in podkožja		pruritus, izpuščaj	angioedem, psoriaza (vključno s tako, ki se začne na novo ali se poslabša, in pustularno, predvsem na dlane in podplatih), urtikarija, psoriaziformen izpuščaj	Stevens-Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (vključno s preobčutljivostnim vaskulitisom), multiformni eritem, lihenoidne reakcije	toksična epidermalna nekroliza	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva				kožni eritematozni lupus, subakutni kožni eritematozni lupus, lupusu podoben sindrom		
Bolezni sečil				glomerulonefritis		

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvijo, podplutbami, eritemom, srbenjem, bolečino in oteklino)*	pireksija				

* glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju

Opis izbranih neželenih učinkov

Maligne in limfoproliferativne bolezni

Sto devetindvajset (129) novih malignih obolenj različnih tipov so ugotovili pri 4.114 bolnikih z revmatoidnim artritismom, zdravljenih v kliničnih preskušanjih z etanerceptom do približno 6 let, vključno z 231 bolniki, ki so bili zdravljeni s kombinacijo etanercepta in metotreksata v dvoletni študiji, nadzorovani z učinkovino. Ugotovljene stopnje in pojavnosti v teh kliničnih preskušanjih so bile podobne tistim, ki so jih pričakovali za raziskovano populacijo. V kliničnih študijah z etanerceptom, ki so trajale približno 2 leti in so vključevale 240 bolnikov s psoriatičnim artritismom, so poročali o 2 primerih malignega obolenja. V kliničnih študijah z etanerceptom, ki so trajale več kot 2 leti in so vključevale 351 bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom, so poročali o 6 primerih malignega obolenja. V skupini 2.711 bolnikov s psoriazo v plakih, zdravljenih z etanerceptom v dvojno slepih in odprtih študijah, ki so trajale do 2,5 leta, so poročali o 30 malignomih in 43 primerih nemelanomskega kožnega raka.

V skupini 7.416 bolnikov, zdravljenih z etanerceptom v kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa in psoriaze, so poročali o 18 limfomih.

O različnih malignih obolenjih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) so poročali tudi v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

Reakcije na mestu injiciranja

V primerjavi s placebom je bila pri bolnikih z revmatskimi obolenji, zdravljenih z etanerceptom, pojavnost reakcij na mestu injiciranja pomembno večja (36 % proti 9 %). Reakcije na mestu injiciranja so se običajno pojavljale v prvem mesecu. Povprečno trajanje tovrstnih reakcij je bilo 3 do 5 dni. V skupinah, ki so prejemale etanercept, večine reakcij na mestu injiciranja ni bilo potrebno zdraviti. Večina bolnikov, pri katerih je zdravljenje le bilo potrebno, pa je prejela lokalna zdravila, npr. kortikosteroide, ali peroralne antihistaminike. Poleg tega so nekateri bolniki dobili tako imenovano spominsko lokalno reakcijo na mestu injiciranja; ob naslednjem injiciranju se je poleg reakcije na tedanjem mestu injiciranja sočasno pojavila reakcija tudi na prejšnjih mestih injiciranja. Te reakcije so bile običajno prehodne in se med zdravljenjem niso ponavljale.

V nadzorovanih preskušanjih bolnikov s psoriazo v plakih so se reakcije na mestu injiciranja v prvih 12 tednih zdravljenja pojavile pri približno 13,6 % bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, in pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

Resne okužbe

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom, niso opazili zvečanja pojavnosti resnih okužb (s smrtnim izidom, življenjsko ogrožajočih okužb ali takih, ki so zahtevale hospitalizacijo ali intravenske antibiotike). Resne okužbe so se pojavile pri 6,3 % bolnikov z revmatoidnim artritismom, ki so prejemali etanercept do 48 mesecev. Med temi so bili abscesi (na različnih mestih), bakteriemija, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, diareja, divertikulitis, endokarditis (sum nanj), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, razjeda na nogi, okužba ustne votline, osteomielitis, otitis, peritonitis, pljučnica, pielonefritis, sepsa, septični artritis, sinuzitis, okužbe kože, kožne razjede, okužbe sečil,

vaskulitis in okužbe ran. V dveletni študiji, nadzorovani z učinkovino, v kateri so bili bolniki zdravljeni z etanerceptom, metotreksatom ali kombinacijo zdravila etanercept in metotreksata, je bila stopnja pogostnosti resnih okužb v treh skupinah podobna. Vendar pa ni mogoče izključiti možnosti, da se lahko stopnja pogostnosti okužb pri zdravljenju s kombinacijo etanercept in metotreksata poveča.

V stopnjah pogostnosti okužb med bolniki, zdravljenimi z etanerceptom, in tistimi, ki so prejeli placebo za zdravljenje psoriaze v plakih, v preskušanjih, nadzorovanih s placebom, ki so trajala do 24 tednov, ni bilo razlik. Med resnimi okužbami pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom, so bile celulitis, gastroenteritis, pljučnica, holecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis in absces. V dvojno slepih in odprtih preskušanjih psoriatičnega artritisa je 1 bolnik poročal o 1 resni okužbi (pljučnici).

Med uporabo etanercepta so poročali o resnih in smrtnih okužbah. Med povzročitelji, o katerih so poročali, so bile bakterije, mikobakterije (vključno s tuberkulozo), virusi in glivice. Nekatere okužbe so se pojavile nekaj tednov po začetku zdravljenja bolnikov, ki so imeli poleg revmatoidnega artritisa tudi druga obolenja (npr. sladkorno bolezen, kongestivno srčno popuščanje, aktivne ali kronične okužbe v anamnezi) (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Nepexto lahko zveča smrtnost pri bolnikih z dokazano sepsom.

V povezavi z etanerceptom so poročali o oportunističnih okužbah, vključno z invazivnimi glivičnimi, parazitskimi (vključno s protozojskimi), virusnimi (vključno s herpesom zoster), bakterijskimi (vključno z bakterijama *Listeria* in *Legionella*) in atipičnimi mikobakterijskimi okužbami. V združeni zbirki podatkov iz kliničnih preskušanj je bila celokupna pojavnost oportunističnih okužb pri 15.402 bolnikih, ki so prejeli etanercept 0,09 %. Za stopnjo izpostavljenosti popravljena pogostnost je bila 0,06 dogodka na 100 bolnikov-let. V obdobju trženja je bilo približno pol vseh primerov okužb, opisanih v poročilih o primerih oportunističnih okužb po vsem svetu, invazivnih glivičnih okužb. Invazivne glivične okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so vključevale okužbe z vrstami *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* in *Histoplasma*. Invazivne glivične okužbe so povzročile več kot pol smrtnih primerov pri bolnikih, pri katerih so se razvile oportunistične okužbe. Večina poročil o smrtnih izidih je opisovala bolnike s pljučnico, ki jo je povzročila glivica *Pneumocystis*, z nedoločenimi sistemskimi glivičnimi okužbami in aspergilozo (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

Med zdravljenjem so odraslim bolnikom večkrat odvzeli vzorec seruma in ga pregledali na pojav avtoprotiteles. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih testirali na antinuklearna protitelesa (ANA), je bil odstotek tistih, ki so razvili nova pozitivna ANA ($\geq 1 : 40$), večji pri bolnikih, ki so prejeli etanercept (11 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (5 %). Tudi odstotek bolnikov, ki so razvili nova pozitivna avtoprotitelesa proti dvojno vijačni DNK, je bil večji, merjeno z radioimunskimi testi (15 % pri etanerceptu in 4 % pri placebu) in s testom na *Crithidia luciliae* (3 % pri etanerceptu in 0 % pri placebu). Delež bolnikov, ki so razvili protitelesa proti kardiolipinu, je bil podobno povečan pri etanerceptu v primerjavi s placebom. Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z etanerceptom na razvoj avtoimunskih bolezni ni znan.

O bolnikih, vključno z bolniki s pozitivnim revmatoidnim faktorjem, ki so razvili druga avtoprotitelesa v povezavi z lupusom podobnim sindromom ali izpuščaji, ki bi po klinični sliki in bioptičnem izvidu lahko pomenili subakutni kožni lupus ali diskoidni lupus, so poročali redko.

Pancitopenija in aplastična anemija

V obdobju trženja so poročali o pancitopeniji in aplastični anemiji, nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni (glejte poglavje 4.4).

Intersticijska bolezen pljuč

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,06 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč 0,47 % (pogostnost: občasni). V obdobju trženja so poročali o intersticijski bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), nekateri od teh primerov so bili tudi

smrtni.

Sočasno zdravljenje z anakinro

V študijah, v katerih so odrasli bolniki sočasno prejemali etanercept in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb v primerjavi s samim etanerceptom in pri 2 % bolnikov (3/139) se je pojavila nevtropenija (absolutna koncentracija nevtrofilcev $< 1.000/\text{mm}^3$). Med nevtropenijo se je pri enem bolniku pojavil celulitis, ki je po hospitalizaciji izzvenel (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Zvečane vrednosti jetrnih encimov

V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih, ki so prejemali etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,54 % (pogostnost: občasni). V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov 4,18 % (pogostnost: pogosti).

Avtoimunski hepatitis

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa pri bolnikih, ki so prejemali etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,02 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa 0,24 % (pogostnost: občasni).

Pediatrična populacija

Neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom

Na splošno so bili neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom po vrsti in pogostnosti podobni tistim pri odraslih. Spodaj opisujemo razlike glede na odrasle bolnike in druge posebnosti.

Vrste okužb, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 2 do 18 let, so bile na splošno blage do zmerne in skladne s tistimi, ki jih pogosto vidimo pri skupinah ambulantnih pediatričnih bolnikov. Hudi neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili: norice z znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki je izzvenel brez posledic (glejte tudi poglavje 4.4), vnetje slepiča, gastroenteritis, depresija/osebnostne motnje, kožne razjede, ezofagitis/gastritis, streptokokni septični šok (streptokoki skupine A), sladkorna bolezen tipa I in okužbe mehkih tkiv ter postoperativnih ran.

V eni študiji pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, se je pri 43 od 69 otrok (62 %) med trimesečnim zdravljenjem z etanerceptom v času študije (prvi del, odprta) pojavila okužba. Pogostnost in resnost okužb sta bili podobni pri 58 bolnikih, ki so zaključili 12-mesečno odprto podaljšano zdravljenje. Neželeni učinki pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so bili po vrstah in deležih podobni tistim, opisanim v preskušanjih etanercepta pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Večina teh neželenih učinkov je bila blaga. Nekateri neželeni učinki so bili pogostejše opaženi pri 69 bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so etanercept prejemali 3 mesece, kot pri 349 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pojavljali so se glavoboli (19 %, 1,7 dogodka na bolnik-leto), navzea (9 %, 1,0 dogodek na bolnik-leto), bolečine v trebuhu (19 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto) in bruhanje (13 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto).

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so poročali o 4 primerih sindroma aktivacije makrofagov.

Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih s psoriazom v plakih

V 48-tedenski študiji pri 211 otrocih, starih od 4 do 17 let, z otroško psoriazom v plakih so bili poročani neželeni učinki podobni tistim, ki so jih opazili v predhodnih študijah pri odraslih s psoriazom v plakih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opazili take vrste toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje. Največje ocenjeno odmerjanje je bilo: intravenski polnilni odmerek 32 mg/m², nato pa 16 mg/m² 2-krat tedensko subkutano. En bolnik z revmatoidnim artritisom si je pomotoma subkutano injiciral 62 mg etanercepta 2-krat tedensko 3 tedne, pri tem pa ni prišlo do pojava kakršnegakoli neželenega učinka. Znanega antidota za etanercept ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF α), oznaka ATC: L04AB01

Zdravilo Nepexto je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) je dominantni citokin v vnetnem procesu pri revmatoidnem artritisu. Zvišano koncentracijo TNF najdemo tudi v sinovijski tekočini in psoriatičnem plaku bolnikov s psoriatičnim artritisom ter v serumu in sinovijski tekočini bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom. Pri psoriazah v plakih se zaradi infiltracije vnetnih celic (vključno s celicami T) v psoriatičnih lezijah v primerjavi z neprisraddeto kožo poveča koncentracija TNF. Etanercept je kompetitivni antagonist vezave TNF na receptorje na površini celice in torej zavira biološko aktivnost TNF. TNF in limfotoksin sta provnetna citokina, ki se vežeta na dva različna tipa receptorjev na površini celice: 55-kilodaltonske (p55) in 75-kilodaltonske (p75) receptorje TNF. Oboji receptorji v naravi obstajajo v dveh oblikah, tj. vezani na membrano in v topni obliki. Topni receptorji verjetno uravnavajo biološko aktivnost TNF.

TNF in limfotoksin obstajata pretežno v obliki homotrimerov, njuna biološka aktivnost pa je odvisna od navzkrižne vezave na receptorje TNF na površini celice. Topni dimerni receptorji, kot je etanercept, imajo večjo afiniteto za TNF kot monomerni receptorji in so veliko bolj učinkoviti kompetitivni antagonisti vezave TNF na celične receptorje. Poleg tega uporaba Fc območja imunoglobulina kot elementa združitve pri konstrukciji dimernega receptorja podaljša razpolovno dobo zdravila v serumu.

Mehanizem delovanja

Mnogo sprememb sklepov pri revmatoidnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu ter sprememb na koži pri psoriazah v plakih posredujejo vnetne molekule, povezane v mrežo, ki jo nadzira TNF. Domnevajo, da je mehanizem delovanja etanercepta kompetitivna inhibicija vezave TNF na receptorje za TNF na površini celice. Tako etanercept prepreči celični odziv, ki ga normalno posreduje TNF, TNF pa postane biološko neaktiven. Etanercept morda tudi uravnava biološke odzive, ki jih nadzirajo druge molekule nižje v kaskadi (kot so citokini, adhezijske molekule ali proteinaze), ki jih prav tako inducira ali regulira TNF.

Klinična učinkovitost in varnost

V tem poglavju so prikazani podatki iz štirih randomiziranih nadzorovanih preskušanj pri odraslih z revmatoidnim artritisom, ene študije pri odraslih s psoriatičnim artritisom, ene študije pri odraslih z ankilozirajočim spondilitisom, dveh študij pri odraslih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom, štirih študij pri odraslih s psorizao v plakih, treh študij pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom in ene študije pri otrocih s psorizao v plakih.

Odrasli bolniki z revmatoidnim artritisom

Učinkovitost etanercepta je bila ugotovljena v randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, nadzorovani s placebom. V študijo je bilo vključenih 234 odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so bili pred tem neuspešno zdravljeni vsaj z enim, a ne več kot 4 imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – Disease-Modifying AntiRheumatic Drug). Bolnikom so 6 mesecev zapovrstjo 2-krat tedensko subkutano injicirali odmerke etanercepta po 10 mg ali 25 mg ali placebo. Rezultate tega nadzorovanega preskušanja so prikazali kot odstotek izboljšanja revmatoidnega artritisa po kriterijih odziva ACR (American College of Rheumatology).

Odstotek bolnikov, ki so po 3 oziroma 6 mesecih dosegli odziv ACR 20 ali ACR 50, je bil v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z etanerceptom, večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (ACR 20 po 3 oz. 6 mesecih: etanercept 62 % oz. 59 %, placebo 23 % oz. 11 %; ACR 50 po 3 oz. 6 mesecih: etanercept 41 % oz. 40 %, placebo 8 % oz. 5 %; $p < 0,01$ za etanercept proti placebo v vseh časovnih točkah, tako za odziv ACR 20 kot za odziv ACR 50).

Približno 15 % bolnikov, zdravljenih z etanerceptom je do 3. in 6. meseca doseglo odziv ACR 70, v primerjavi z manj kot 5 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih na etanerceptu se je klinični odziv običajno pojavil že v prvem ali drugem tednu zdravljenja, skoraj vedno pa je nastopil do 3. meseca. Odziv je bil odvisen od odmerka. Odziv na 10 mg odmerka je bil po vrednosti med odzivoma na placebo in 25 mg odmerka. Rezultati za etanercept so bili statistično pomembno boljši od placeba po vseh kriterijih ACR, prav tako pa tudi po tistih merilih aktivnosti revmatoidnega artritisa, ki v kriterije odziva po ACR niso vključeni, na primer jutranja okorelost. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja HAQ (Health Assessment Questionnaire), ki je vključeval invalidnost, vitalnost, duševno zdravje, splošno zdravstveno stanje in poddomene zdravstvenega stanja, povezane z artritisom, so med preskušanjem uporabili vsake 3 mesece. Po vseh kriterijih vprašalnika HAQ je bilo vidno izboljšanje pri bolnikih na etanerceptu v 3. in 6. mesecu zdravljenja v primerjavi s kontrolno skupino.

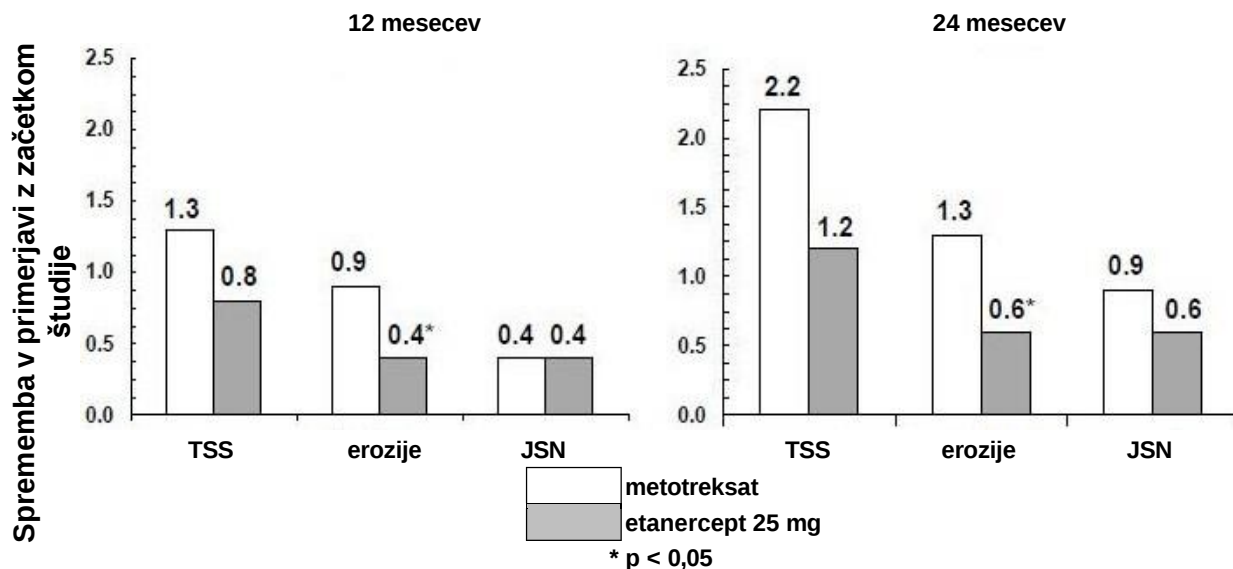
Po prekinitvi zdravljenja z etanerceptom so se simptomi artritisa največkrat ponovno pojavili že v enem mesecu. Po podatkih iz odprtih študij so bile velikosti odziva po ponovni uvedbi zdravljenja z etanerceptom po prekinitvah, ki so trajale do 24 mesecev, enake kot pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez prekinitve zdravljenja. Dolgotrajna odzivnost na neprekinjeno zdravljenje z etanerceptom je bila v odprtih podaljšanih kliničnih preskušanjih potrjena za obdobja do 10 let.

V randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so s slepo radiografsko oceno kot primarnim opazovanjem dogodkom primerjali učinkovitost etanercepta z učinkovitostjo metotreksata pri 632 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom (trajanje bolezni manj kot 3 leta), ki se pred tem nikoli niso zdravili z metotreksatom. Odmerki 10 mg ali 25 mg etanercepta so bili dani subkutano (s.c.) 2-krat tedensko do 24 mesecev. Odmerke metotreksata so stopnjevali od 7,5 mg/teden do največ 20 mg/teden v prvih 8 tednih preskušanja in z njimi nadaljevali do 24 mesecev. Klinično izboljšanje, vključno z nastopom delovanja zdravila v 2 tednih pri 25 mg etanercepta, je bilo podobno tistemu, ki so ga ugotavljali v prejšnjih preskušanjih, in se je ohranjalo do 24 mesecev. V izhodišču so imeli bolniki zmerno stopnjo invalidnosti, s povprečno oceno po HAQ od 1,4 do 1,5. Z zdravljenjem s 25 mg etanercepta so dosegli bistveno izboljšanje pri 12 mesecih – približno 44 % bolnikov je doseglo normalen rezultat HAQ (manj kot 0,5). To koristno delovanje se je ohranjalo tudi v drugem letu te študije.

V tej študiji je bila strukturna poškodba sklepov ocenjena radiografsko in izražena kot sprememba skupne Sharpove ocene (TSS – Total Sharp Score) in njenih komponent, ocene erozije sklepov in ocene zožitve sklepne špranje (JSN – Joint Space Narrowing). Radiografske slike dlani in zapestij ter stopal so ocenili v izhodišču in po 6, 12 in 24 mesecih. 10 mg odmerka etanercepta je imel ves čas

manjši učinek na strukturno poškodbo sklepov kot 25 mg odmerek. Učinek 25 mg odmerka etanercepta je bil pomembno boljši kot pri metotreksatu glede ocene erozije sklepov, tako po 12 kot po 24 mesecih. Razlike v ocenah TSS in JSN med metotreksatom in 25 mg etanercepta niso bile statistično pomembne. Izsledki so predstavljeni na spodnji sliki.

Radiografsko napredovanje: primerjava etanercepta z metotreksatom pri bolnikih z RA, ki je trajal < 3 leta



V drugi dvojno slepi randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so primerjali klinično učinkovitost, varnost in radiografsko napredovanje pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih zdravili samo z etanerceptom (25 mg 2-krat na teden), samo z metotreksatom (7,5 do 20 mg na teden, mediani odmerek 20 mg) ali z etanerceptom in metotreksatom (s sočasnim začetkom), in sicer pri 682 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, pri katerih je bolezen trajala od 6 mesecev do 20 let (mediano trajanje 5 let) in pri katerih je bil odziv na najmanj eno od imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (DMARD), razen metotreksata, manj kot zadovoljiv.

Pri bolnikih, ki so prejeli etanercept v kombinaciji z metotreksatom, so bili odzivi ACR 20, ACR 50 in ACR 0 ter izboljšanja na lestvicah ocene stopnje bolezni (DAS – Disease Activity Score) in HAQ tako po 24 kot po 52 tednih statistično pomembno večji kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z enim samim zdravilom (izsledki so povzeti v spodnji preglednici).

Pomembne prednosti etanercepta v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z etanerceptom ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih.

Rezultati klinične učinkovitosti po 12 mesecih: Primerjava med etanerceptom, metotreksatom in kombinacijo etanercepta in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajala 6 mesecev do 20 let

Opazovani dogodek		metotreksat (n = 228)	etanercept (n = 223)	etanercept + metotreksat (n = 231)
Odzivi 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	ocena v izhodišču ^b	5,5	5,7	5,5
	ocena po 52 tednih ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
	remisija ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ	v izhodišču	1,7	1,7	1,8
	52. teden	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Bolniki, ki v študiji niso sodelovali 12 mesecev, so bili obravnavani kot neodzivni.

b: Vrednosti za oceno aktivnosti bolezni (DAS – Disease Activity Score) so povprečne vrednosti.

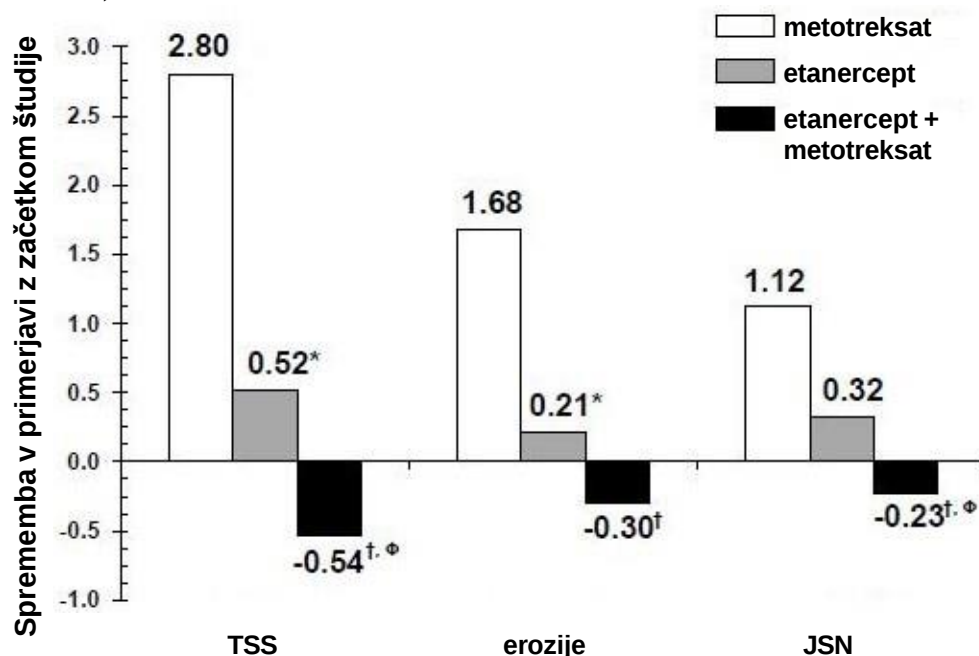
c: Remisija je definirana kot DAS

Vrednosti p za primerjavo po parih: † = p < 0,05 za primerjavo kombinacije etanercept + metotreksat z metotreksatom in φ = p < 0,05 za primerjavo kombinacije etanercept + metotreksat z etanerceptom.

Po 12 mesecih zdravljenja je bilo radiografsko napredovanje pri bolnikih, ki so jih zdravili z etanerceptom, statistično pomembno počasnejše kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z metotreksatom;

kombinacija obeh zdravil pa je radiografsko napredovanje upočasnila statistično pomembno učinkoviteje kot eno samo zdravilo (glejte spodnjo sliko).

Radiografsko napredovanje: Primerjava med etanerceptom, metotreksatom in etanerceptom v kombinaciji z metotreksatom pri bolnikih z RA, ki je trajala 6 mesecev do 20 let (12-mesečni rezultati)



Vrednosti p za primerjavo po parih: * = p < 0,05 za primerjavo etanercepta z metotreksatom, † = p < 0,05 za primerjavo kombinacije etanercept + metotreksat z metotreksatom in φ = p < 0,05 za primerjavo kombinacije etanercept + metotreksat z etanerceptom.

Pomembne prednosti etanercepta v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z etanerceptom ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih. Opravljena je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so iz kakršnegakoli razloga izpadli iz študije, obravnavali, kot da jim je bolezen napredovala.

Odstotek bolnikov brez napredovanja (sprememba TSS $\leq 0,5$) je bil po 24 mesecih večji v skupini, ki je dobivala etanercept v kombinaciji z metotreksatom, kakor v skupinah, ki sta dobivali etanercept ali metotreksat v monoterapiji (62 %, 50 % in 36 %, $p < 0,05$). Pomembna je bila tudi razlika med monoterapijo z etanerceptom in monoterapijo z metotreksatom ($p < 0,05$). Med bolniki, ki so dokončali polnih 24 mesecev zdravljenja v študiji, je bil odstotek nenapredovanja 78 %, 70 % in 61 %.

Varnost in učinkovitost 50 mg etanercepta (dve subkutani injekciji po 25 mg) enkrat na teden so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 420 bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom. V tej študiji je 53 bolnikov dobivalo placebo, 214 bolnikov 50 mg etanercepta enkrat na teden in 153 bolnikov 25 mg etanercepta dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti obeh shem zdravljenja z etanerceptom je bil po 8 tednih primerljiv glede učinka na znake in simptome revmatoidnega artritisa; podatki po 16 tednih niso pokazali primerljivosti (neinferiornosti) med obema shemama.

Odrasli bolniki s psoriatičnim artritisom

Učinkovitost etanercepta je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji pri 205 bolnikih s psoriatičnim artritisom. Starost bolnikov je bila od 18 do 70 let in vsi so imeli aktivni psoriatični artritis (≥ 3 otekli sklepi in ≥ 3 občutljivi sklepi) v najmanj eni od naslednjih oblik: (1) distalna interfalangealna prizadetost (DIP); (2) poliartikularni artritis (odsotnost revmatoidnih nodulov in prisotnost psoriaze); (3) artritis mutilans; (4) asimetrični psoriatični artritis ali (5) spondilitisu podobna ankiloza. Bolniki so imeli tudi psoriaro v plakih, pri čemer so za mejno velikost lezij šteli tiste ≥ 2 cm premera.

Bolniki so bili prej zdravljeni z NSAID (86 %), DMARD (80 %) in kortikosteroidi (24 %). Bolniki, ki so se takrat zdravili z metotreksatom (stabilno odmerjanje ≥ 2 meseca), so lahko nadaljevali s stalnim odmerkom metotreksata ≤ 25 mg/teden. Odmerke etanercepta po 25 mg (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placebo so dajali subkutano dvakrat na teden 6 mesecev. Na koncu dvojno slepe študije so se bolniki lahko vključili v dolgoročno odprto podaljšano študijo, ki je v celoti trajala do 2 leti.

Klinični odzivi so bili izraženi v odstotkih bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, 50 in 70 in v odstotkih bolnikov z izboljšanjem ocene po kriterijih PsARC – Psoriatic Arthritis Response Criteria. Izsledki so povzeti v spodnji preglednici.

Odzivi bolnikov s psoriatičnim artritisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom

Odziv psoriatičnega artritisa		Odstotek bolnikov	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	3. mesec	15	59 ^b
	6. mesec	13	50 ^b
ACR 50	3. mesec	4	38 ^b
	6. mesec	4	37 ^b
ACR 70	3. mesec	0	11 ^b
	6. mesec	1	9 ^c
PsARC	3. mesec	31	72 ^b
	6. mesec	23	70 ^b

^a 25 mg etanercepta subkutano dvakrat na teden

^b $p < 0,001$, etanercept v primerjavi s placebom

^c $p < 0,01$, etanercept v primerjavi s placebom

Med bolniki s psoriatičnim artritisom, ki so prejeli etanercept, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 4 tednih) in so se ohranjali vseh 6 mesecev zdravljenja. Etanercept je bil pomembno boljši kot placebo po vseh kriterijih aktivnosti bolezni ($p < 0,001$) in odzivi so bili podobni, ne glede na sočasno zdravljenje z metotreksatom. Kakovost življenja bolnikov s psoriatičnim artritisom je bila ocenjena v vsaki časovni točki z uporabo indeksa invalidnosti po HAQ. Rezultat indeksa invalidnosti je bil bistveno boljši v vseh časovnih točkah pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, zdravljenih z etanerceptom, v primerjavi s placebom ($p < 0,001$).

V študiji psoriatičnega artritisa so ocenjevali radiografske spremembe. Radiografijo dlani in zapestja so opravili v izhodišču in v 6., 12. in 24. mesecu. Modificirani TSS po 12 mesecih je prikazan v spodnji preglednici. V analizi, v kateri je veljalo, da je pri vseh bolnikih, ki so iz kateregakoli razloga izpadli iz študije, bolezen napredovala, je bil odstotni delež bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba TSS $\leq 0,5$) po 12 mesecih večji v skupini z etanerceptom kot v skupini s placebom (73 % proti 47 %, $p \leq 0,001$). Učinek etanercepta na radiografsko napredovanje bolezni se je ohranjal pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje še drugo leto. Upočasnitev slabšanja okvar perifernih sklepov so ugotovili pri bolnikih s poliartikularno simetrično prizadetostjo sklepov.

Povprečna (SE) sprememba skupne Sharpove ocene od izhodišča na leto

Čas	Placebo (n = 104)	etanercept (n = 101)
12. mesec	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardna napaka

^a $p = 0,0001$

Zdravljenje z etanerceptom je povzročilo izboljšanje telesne funkcije v dvojno slepem obdobju, ta koristen učinek pa se je ohranjal med dolgotrajnejšo izpostavljenostjo, ki je trajala do 2 leti.

Zaradi majhnega števila proučevanih bolnikov ni zadostnih dokazov glede učinkovitosti etanercepta pri bolnikih s psoriatičnimi artropatijami, podobnimi ankilozirajočemu spondilitisu, in z artritisom mutilansom.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom klinične študije z režimom odmerjanja 50 mg enkrat na teden niso izvedli. Pri tej skupini bolnikov dokaz učinkovitosti režima odmerjanja enkrat na teden temelji na podatkih iz študije pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom.

Odrasli bolniki z ankilozirajočim spondilitisom

Učinkovitost etanercepta pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom je bila ocenjena v 3 randomiziranih dvojno slepih študijah, kjer so primerjali uporabo 25 mg etanercepta dvakrat tedensko s placebom. Sodeloval je 401 bolnik in od tega so bili 203 zdravljeni z etanerceptom. Največje od teh preskušanj (n = 277) je vključevalo bolnike med 18. in 70. letom starosti z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, definiranim po vizualni analogni lestvici (VAS) z vrednostjo ≥ 30 za povprečno trajanje in intenzivnost jutranje okorelosti ter VAS vrednost ≥ 30 za vsaj 2 od 3 sledečih parametrov: bolnikova splošna ocena; povprečna VAS vrednost bolečine v hrbtenici ponoči in celokupne bolečine v hrbtenici; povprečje 10 vprašanj v Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Bolniki, ki so dobivali DMARD, NSAID ali kortikosteroide, so lahko nadaljevali z njihovim jemanjem brez prilagajanja odmerka. Bolniki s popolno ankilozo hrbtenice niso bili vključeni v študijo. 138 bolnikov je prejelo 25 mg odmerka etanercepta (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placeba subkutano dvakrat na teden 6 mesecev.

Primarno merilo učinkovitosti (ASAS 20) je bilo ≥ 20 % izboljšanje pri vsaj 3 od 4 domen lestvice Ocenjevanje pri ankilozirajočem spondilitisu (ASAS – Assessment in Ankylosing Spondylitis) (bolnikova splošna ocena, bolečina v hrbtenici, BASFI in vnetje) ter odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Odziva ASAS 50 in 70 sta bila definirana po istih kriterijih, le da je šlo za 50 % oziroma 70 % izboljšanje.

V primerjavi s placebom je po dajanju etanercepta prišlo do izboljšanja pri ASAS 20, ASAS 50 in ASAS 70 že v 2 tednih od začetka zdravljenja.

Odzivi bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom

Odziv ankilozirajočega spondilitisa	Odstotek bolnikov	
	Placebo n = 139	Etanercept N = 138
ASAS 20		
2 tednov	22	46 ^a
3 mesecev	27	60 ^a
6 mesecev	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tednov	7	24 ^a
3 mesecev	13	45 ^a
6 mesecev	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tednov	2	12 ^b
3 mesecev	7	29 ^b
6 mesecev	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanercept proti placebo

^b p = 0,002, etanercept v primerjavi s placebom

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom, ki so prejeli etanercept, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 2 tednih) in so se ohranjali ves čas 6 mesecev zdravljenja. Odziv je bil podoben tudi pri bolnikih, ki so ali niso prejeli sočasnega zdravljenja na začetku.

Podobni rezultati so bili dobljeni pri 2 manjših preskušanjih ankilozirajočega spondilitisa.

V četrti, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji so pri 356 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom vrednotili varnost in učinkovitost dajanja etanercepta v odmerku 50 mg enkrat na teden (dve 25 mg subkutani injekciji) v primerjavi z dajanjem etanercepta v odmerku 25 mg dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti je bil pri režimu dajanja 50 mg enkrat na teden podoben kot pri režimu dajanja 25 mg dvakrat na teden.

Odrasli bolniki z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom

Študija 1

Učinkovitost etanercepta so pri bolnikih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom (nr-AxSpa) ocenili v randomizirani 12-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji. V študiji so ocenili 215 odraslih bolnikov (spremenjena populacija, ki so jo nameravali zdraviti) z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila ASAS (ASAS - Assessment of SpondyloArthritis International Society) za razvrstitev aksialnega spondilartritisa, ki pa niso ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS. Bolniki so morali imeti tudi nezadostni odziv na vsaj dve zdravili NSAID ali ju niso prenašali. V dvojno slepem obdobju so bolniki prejeli etanercept v odmerku 50 mg na teden ali placebo 12 tednov. Primarno merilo za učinkovitost (ASAS 40) je bilo 40 % izboljšanje vsaj treh od štirih domen ASAS in odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Dvojno slepem obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so vsi bolniki prejeli etanercept v odmerku 50 mg na teden, kar je trajalo do 92 dodatnih tednov. Za oceno vnetja ob izhodišču in po 12 ter 104 tednih so uporabili magnetnoresonančno slikanje sakroiliakalnega sklepa in hrbtenice.

Zdravljenje z etanerceptom je v primerjavi s placebom povzročilo statistično pomembno izboljšanje ASAS 40, ASAS 20 in ASAS 5/6. Pomembno izboljšanje so opazili tudi pri delni remisiji ASAS in BASDAI 50. Rezultati po 12 tednih so prikazani v spodnji preglednici.

Odziv glede učinkovitosti v s placebom nadzorovani študiji nr-AxSpa: Odstotek bolnikov, ki so dosegli opazovane dogodke

Dvojno slepi klinični odzivi po 12 tednih	Placebo N = 106 do 109*	Etanercept N = 103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Delna remisija ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

* Nekateri bolniki niso predložili popolnih podatkov za vsak opazovani dogodek

** ASAS = Mednarodno združenje za ocenjevanje spondilartritisa

*** Indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa

^a: $p < 0,001$, ^b: $< 0,01$ in ^c: $< 0,05$ med etanerceptom in placebom

Pri bolnikih, ki so prejeli etanercept, je po 12 tednih prišlo do statistično pomembnega izboljšanja rezultata SPARCC (SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; Kanadski konzorcij za raziskovanje spondilartritisa) za sakroiliakalni sklep (SIJ – Sacroiliac Joint), ki so ga merili z magnetnoresonančnim slikanjem. Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča je bila 3,8 pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom ($n = 95$), in 0,8 pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($n = 105$) ($p < 0,001$). Pri vseh bolnikih, ki so prejeli etanercept, je po 104 tednih povprečna sprememba od izhodišča za rezultat SPARCC, merjen z magnetnoresonančnim slikanjem, znašala 4,64 za SIJ ($n = 153$) in 1,40 za hrbtenico ($n = 154$).

Pokazali so, da je etanercept od izhodišča do 12 tednov statistično pomembno izboljšal večino ocen z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije, vključno z BASFI (BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa), rezultatom splošnega zdravstvenega stanja EuroQol 5D in rezultatom telesne komponente SF-36, v primerjavi s placebom.

Klinični odzivi pri bolnikih z nr-AxSpa, ki so prejeli etanercept, so bili vidni ob prvem obisku (po 2 tednih) in so se vzdrževali med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije so se prav tako vzdrževala med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Podatki, zbrani v 2 letih, niso pokazali novih dognanj o varnosti. Po 104 tednih je 8 preskušancev napredovalo do stopnje 2 obojestransko, merjene z rentgenskim slikanjem hrbtenice, kar po spremenjenih newyorških merilih za radiološko oceno kaže na aksialno spondilartropatijo.

Študija 2

V tej multicentrični, odprti študiji 4. faze s 3 obdobji so ocenjevali odtegnitev etanercepta in ponovno zdravljenje z njim pri bolnikih z aktivnim nr-AxSpa, ki so po 24 tednih zdravljenja dosegli zadosten odziv (neaktivna bolezen, opredeljena kot ocena aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa (ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) na podlagi C-reaktivnega proteina (CRP) manj kot 1,3).

209 odraslih bolnikov z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila Mednarodnega združenja za ocenjevanje spondilartritisa (ASAS) za razvrstitev aksialnega spondilartritisa (niso pa ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS), imajo pozitiven izvid magnetnoresonančnega slikanja (aktivno vnetje na magnetnoresonančnih slikah, ki zelo verjetno kaže na sakroiliitis, povezan s SpA) in/ali pozitivni hsCRP (opredeljen kot C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo [hsCRP - high sensitivity C-reactive Protein] > 3 mg/l) ter aktivne simptome, opredeljene kot ASDAS CRP najmanj 2,1 ob presejalnem obisku, je v 1. obdobju 24 tednov prejelo odprto zdravljenje z etanerceptom v odmerku 50 mg na teden in osnovno zdravljenje z NSAID v stabilnem optimalnem odmerku, ki je preprečeval vnetje in so ga bolniki še prenašali. Bolniki so morali imeti tudi nezadosten odziv na vsaj dve zdravili NSAID ali ju niso prenašali. Po 24 tednih je 119 (57 %) bolnikov doseglo neaktivno bolezen in se vključilo v 40-tedensko fazo odtegnitve zdravila v 2. obdobju, v katerem so preskušanci prekinili zdravljenje z etanerceptom, vendar so še naprej prejeli osnovno zdravljenje z NSAID. Primarno merilo učinkovitosti je bil pojav ponovnega izbruha bolezni (opredeljenega kot ASDAS na podlagi hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR) najmanj 2,1) v 40 tednih po odtegnitvi etanercepta. Bolnike, pri katerih je bolezen ponovno izbruhnila, so ponovno zdravili z etanerceptom v odmerku 50 mg na teden v obdobju 12 tednov (3. obdobje).

V 2. obdobju se je delež bolnikov, ki so doživeli ≥ 1 ponoven izbruh bolezni, zvišal z 22 % (25/112) v 4. tednu na 67 % (77/115) v 40. tednu. Skupno je ponoven izbruh bolezni kadarkoli v 40 tednih po odtegnitvi etanercepta doživelo 75 % (86/115) bolnikov.

Ključni sekundarni cilj študije 2 je bil oceniti čas do ponovnega izbruha bolezni po odtegnitvi etanercepta in dodatno primerjati čas do ponovnega izbruha bolezni z bolniki iz študije 1, ki so izpolnjevali zahteve za vključitev v fazo odtegnitve zdravila v študiji 2 in nadaljevali zdravljenje z etanerceptom.

Mediani čas do ponovnega izbruha bolezni po odtegnitvi etanercepta je bil 16 tednov (95 % IZ: 13–24 tednov). V 40 tednih, primerljivih s tistimi v 2. obdobju študije 2, je ponoven izbruh bolezni doživelo manj kot 25 % bolnikov v študiji 1, ki jim niso odtegnili zdravljenja. Čas do ponovnega izbruha bolezni je bil pri preskušancih, ki so prekinili zdravljenje z etanerceptom (študija 2), statistično pomembno krajši kot pri preskušancih, ki so prejeli zdravljenje z etanerceptom brez prekinitve (študija 1), $p < 0,0001$.

Od 87 bolnikov, ki so jih vključili v 3. obdobje in jih ponovno zdravili z etanerceptom v odmerku 50 mg na teden v obdobju 12 tednov, jih je 62 % (54/87) ponovno doseglo neaktivno bolezen, od tega 50 % v 5 tednih (95 % IZ: 4–8 tednov).

Odrasli bolniki s psoriazo v plakih

Uporaba etanercepta je priporočena pri bolnikih, kot je opredeljeno v poglavju 4.1. Bolnike v ciljni populaciji, ki »se niso odzvali«, opredeljuje nezadosten odziv (PASI 50 ali PGA [PGA – Physician Global Assessment] manj kot dober) ali poslabšanje bolezni med zdravljenjem, ko je bolnik prejemal najmanj eno od treh glavnih razpoložljivih sistemskih zdravljenj v zadostnem odmerku in dovolj časa, da je bilo mogoče oceniti odziv.

Učinkovitosti etanercepta v primerjavi z drugimi sistemskimi zdravljenji pri bolnikih z zmerno do hudo psoriarzo (ki se odziva na druga sistemska zdravljenja) niso ovrednotili s študijami, v katerih bi neposredno primerjali etanercept z drugimi sistemskimi terapijami. Namesto tega so varnost in učinkovitost etanercepta ocenili v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v vseh štirih študijah je bil tisti delež bolnikov v vsaki zdravljeni skupini, ki je po 12 tednih dosegel PASI 75 (tj. vsaj 75 % izboljšanje indeksa PASI – Psoriasis Area and Severity Index; indeks površine in izrazitosti psoriaze – v primerjavi z izhodiščem).

Študija 1 je bila študija 2. faze pri bolnikih, starih ≥ 18 let, z aktivno, a klinično stabilno psoriarzo v plakih, ki je zajemala ≥ 10 % površine telesa. Randomizirali so sto dvanajst (112) bolnikov, ki so 24 tednov dvakrat na teden dobivali 25 mg odmerkov etanercepta (n = 57) ali placebo (n = 55).

Študija 2 je ocenila 652 bolnikov s kronično psoriarzo v plakih in je imela enaka vključitvena merila kot študija 1, le da so imeli bolniki ob presejanju še vrednost indeksa PASI vsaj 10.

Etanercept so dobivali 6 mesecev zapored v odmerkih 25 mg enkrat na teden, 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg dvakrat na teden. V prvih 12 tednih dvojno slepega obdobja zdravljenja so bolniki dobivali placebo ali enega od navedenih odmerkov etanercepta. Po 12 tednih zdravljenja so bolniki v skupini s placebom začeli slepo zdravljenje z etanerceptom (25 mg dvakrat na teden), bolniki v skupinah z aktivnim zdravljenjem pa so do 24. tedna nadaljevali z odmerkom, na katerega so bili prvotno randomizirani.

Študija 3 je ocenila 583 bolnikov in je imela enaka vključitvena merila kot študija 2. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 25 mg ali 50 mg etanercepta ali placebo dvakrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 25 mg etanercepta dvakrat na teden dodatnih 24 tednov.

Študija 4 je ocenila 142 bolnikov in je imela podobna vključitvena merila kot študiji 2 in 3. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 50 mg etanercepta ali placebo enkrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 50 mg etanercepta enkrat na teden dodatnih 12 tednov.

V študiji 1 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 pomembno večji v skupini, zdravljeni z etanerceptom (30 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ($p < 0,0001$). V 24. tednu je 56 % bolnikov doseglo PASI 75 v skupini, zdravljeni z etanerceptom, v skupini s placebom pa 5 % bolnikov. Ključni rezultati študij 2, 3 in 4 so prikazani spodaj.

Odzivi bolnikov s psoriarzo v študijah 2, 3 in 4

Odziv (%)	Študija 2					Študija 3			Študija 4					
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept				
		25 mg 2×/teden		50 mg 2×/teden			25 mg 2×/teden	50 mg 2×/teden		50 mg 1×/teden	50 mg 1×/teden			
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193		n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
		12. teden	12. teden	24. teden ^a	12. teden		24. teden ^a	12. teden		12. teden	12. teden	12. teden	12. teden	24. teden ^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 čisto ali skoraj čisto	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64			

* $p \leq 0,0001$ v primerjavi s placebom

^a V študijah 2 in 4 po 24 tednih niso opravili statističnih primerjav s placebom, ker je skupina, ki je prvotno dobivala placebo, začela dobivati 25 mg etanercepta dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden od 13. do 24. tedna.

^b Dermatološka statična splošna ocena. »Čisto« ali »skoraj čisto« definirano kot 0 ali 1 na lestvici od 0 do 5.

Med bolniki s psoriarzo v plakih, ki so dobivali etanercept, je bil pomemben odziv v primerjavi s placebom opazen na prvem pregledu (po 2 tednih) in se je ohranil skozi 24 tednov zdravljenja.

Študija 2 je vključevala tudi obdobje odtegnitve zdravila, med katerim so zdravljenje prekinili bolniki, ki so 24. teden dosegli izboljšanje PASI za vsaj 50 %. Bolnike so brez zdravljenja spremljali glede

preobratnih znakov ($\text{PASI} \geq 150$ % izhodiščnega) in časa do recidiva (opredeljenega kot izginotje vsaj polovice izboljšanja, doseženega med izhodiščem in 24. tednom). Med odtegnitvenim obdobjem so se simptomi psoriaze postopoma znova pojavili; mediani čas do recidiva bolezni je bil 3 mesece. Opazili niso nobenega preobratnega ponovnega izbruha bolezni in nobenih s psorazio povezanih resnih neželenih učinkov. Nekaj podatkov kaže na ugoden odziv na ponovno zdravljenje z etanerceptom pri bolnikih, ki so se prvotno odzvali na zdravljenje.

V študiji 3 je večina bolnikov (77 %), ki so bili uvodoma randomizirani na 50 mg dvakrat na teden in so jim odmere etanercepta po 12 tednih znižali na 25 mg dvakrat na teden, odziv PASI 75 ohranila do 36. tedna. Pri bolnikih, ki so dobivali 25 mg dvakrat na teden ves čas študije, se je odziv PASI 75 med 12. in 36. tednom še naprej izboljševal.

V študiji 4 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 večji v skupini, zdravljeni z etanerceptom (38 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ($p < 0,0001$). Pri bolnikih, ki so dobivali 50 mg enkrat na teden ves čas študije, so se odzivi glede učinkovitosti še naprej izboljševali, tako da je v 24. tednu PASI 75 doseglo 71 % bolnikov.

V dolgoročnih (do 34 mesecev) odprtih študijah, v katerih so dajali etanercept brez prekinitev, so bili klinični odzivi trajni, varnost pa je bila primerljiva s tisto v krajših študijah.

Analiza podatkov iz kliničnih preskušanj ni pokazala nobenih značilnosti osnovne bolezni, ki bi zdravnikom pomagala pri izbiri najustrežnejšega odmerjanja (v presledkih ali stalno). Zato naj izbira zdravljenja v presledkih ali stalnega zdravljenja temelji na presoji zdravnika in potrebah posameznega bolnika.

Protitelesa proti etanerceptu

V serumu nekaterih bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, so odkrili protitelesa proti etanerceptu. Protitelesa na splošno niso bila nevtralizirajoča in so prehodna. Zdi se, da med nastajanjem protiteles na eni strani in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki na drugi ni povezave.

Pediatrična populacija

Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom

Varnost in učinkovitost etanercepta je bila ugotovljena v dvodelni študiji pri 69 otrocih s poliartrikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa z različnimi tipi nastopa bolezni (poliartritis, oligoartritis, sistemski nastop). Vključeni so bili bolniki med 4. in 17. letom z zmerno do hudo aktivnim poliartrikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali. Bolniki so nadaljevali zdravljenje s stalnim odmerkom enega nesteroidnega protivnetnega zdravila in/ali prednizona ($< 0,2$ mg/kg/dan ali največ 10 mg). V prvem delu študije so vsi bolniki 2-krat tedensko prejeli po 0,4 mg/kg (največ 25 mg na odmerek) etanercepta subkutano. V drugem delu študije pa so bolnike s kliničnim odzivom na etanercept na 90. dan randomizirali v dve podskupini: ena je nadaljevala zdravljenje z etanerceptom, druga pa je nadaljnje štiri mesece prejela placebo – pri obeh so ocenjevali ponoven izbruh bolezni. Odzive so merili po lestvici ACR Pedi 30; izboljšanje je bilo določeno kot ≥ 30 % izboljšanje v vsaj treh od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA in ≥ 30 % poslabšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA (število aktivno prizadetih sklepov, omejenost gibanja, zdravnikova splošna ocena, splošna ocena s strani bolnika ali staršev, ocena funkcionalnosti in hitrost sedimentacije eritrocitov). Ponoven izbruh bolezni je bil definiran ≥ 30 % poslabšanje treh od šestih osnovnih kazalcev JRA in 30 % izboljšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev JRA ter najmanj dva aktivno prizadeta sklepa.

V prvem delu študije je 51 od 69 (74 %) bolnikov pokazalo klinični odziv in se vključilo v drugi del študije. V drugem delu je 6 od 25 (24 %) bolnikov, ki so ostali na etanerceptu, doživelo ponoven izbruh bolezni, v primerjavi z 20 od 26 (77 %) bolnikov, ki so v drugem delu prejeli placebo ($p = 0,007$). Od začetka drugega dela študije je bil mediani čas do ponovnega izbruha ≥ 116 dni pri bolnikih na etanerceptu in 28 dni pri bolnikih na placebo. Od bolnikov, ki so dosegli klinični odziv do 90. dneva in se vključili v drugi del študije, se je pri nekaterih bolnikih, ki so ostali na etanerceptu,

klinično stanje nadalje izboljševalo od 3. do 7. meseca zdravljenja, pri tistih, ki so v drugem delu študije prejeli placebo, pa izboljšanja ni bilo.

Varnost uporabe zdravila so spremljali v odprtem podaljšku študije, v katerem se je 58 otrok iz zgoraj omenjene študije (v času vključitve so bili stari 4 leta ali več) z etanerceptom zdravilo do 10 let. Pri dolgotrajni izpostavljenosti zdravilu se delež resnih neželenih učinkov in hudih okužb ni povečal.

Dolgoročno varnost zdravljenja z etanerceptom v monoterapiji ($n = 103$), zdravljenja z etanerceptom v kombinaciji z metotreksatom ($n = 294$) ali zdravljenja z metotreksatom v monoterapiji ($n = 197$) so ovrednotili za obdobje do 3 let na osnovi registra 594 otrok, starih od 2 do 18 let, z juvenilnim idiopatskim artritisom. 39 otrok je bilo starih od 2 do 3 leta. Na splošno so pri bolnikih, ki so se zdravili z etanerceptom, pogostejše poročali o okužbah kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z metotreksatom (3,8 % v primerjavi z 2 %). Okužbe, povezane z uporabo etanercepta, so bile hujše.

V drugi odprti študiji z eno skupino ($n = 127$) se je z etanerceptom v odmerku 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden zdravilo 60 bolnikov z razširjenim oligoartritisom (EO – Extended Oligoarthritis) (15 bolnikov, starih od 2 do 4 leta, 23 bolnikov, starih od 5 do 11 let, in 22 bolnikov, starih od 12 do 17 let), 38 bolnikov z artritisom, povezanim z entezitisom (starih od 12 do 17 let) in 29 bolnikov s psoriatičnim artritisom (starih od 12 do 17 let). Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Pri vseh podtipih JIA so bili kriteriji ACR Pedi 30 doseženi pri večini bolnikov, prav tako pa so pri večini bolnikov ugotovili tudi klinično izboljšanje pri sekundarnih opazovanih dogodkih, kot sta število občutljivih sklepov in zdravnikova splošna ocena. Varnostni profil je bil podoben kot v drugih študijah JIA.

Od 127 bolnikov v matični študiji jih je 109 sodelovalo v odprti podaljšani študiji in spremljali so jih dodatnih 8 let do skupno največ 10 let. Na koncu podaljšane študije je 84/109 (77 %) bolnikov zaključilo študijo; od tega jih je 27 (25 %) aktivno jemalo etanercept, 7 (6 %) jih je odstopilo od zdravljenja zaradi malo aktivne/neaktivne bolezni, 5 (5 %) jih je ponovno začelo jemati etanercept po predhodni prekinitvi zdravljenja in 45 (41 %) jih je prenehalo jemati etanercept (vendar so jih še naprej opazovali); 25/109 (23 %) bolnikov je trajno izstopilo iz študije. Izboljšanje kliničnega stanja, ki so ga bolniki dosegli v matični študiji, se je na splošno ohranilo pri vseh opazovanih dogodkih učinkovitosti v celotnem obdobju spremljanja. Bolniki, ki so aktivno jemali etanercept, so se lahko enkrat v podaljšani študiji vključili v neobvezno obdobje odtegnitve zdravila in ponovnega zdravljenja z njim glede na raziskovalčevo presojo kliničnega odziva. V obdobje odtegnitve zdravila se je vključilo 30 bolnikov. Po poročanju je pri 17 bolnikih prišlo do ponovnega izbruha bolezni (opredeljenega kot ≥ 30 % poslabšanje pri vsaj 3 od 6 komponent lestvice ACR Pedi z ≥ 30 % izboljšanjem pri največ 1 od preostalih 6 komponent ter vsaj 2 aktivno prizadetima sklepoma); mediani čas do ponovnega izbruha bolezni po odtegnitvi etanercepta je bil 190 dni. Ponovno zdravljenje je začelo 13 bolnikov in mediani čas do ponovnega zdravljenja po odtegnitvi zdravila je bil po oceni 274 dni. Zaradi majhnega števila podatkovnih točk je pri interpretaciji teh rezultatov potrebna previdnost.

Varnostni profil je bil podoben kot v matični študiji.

Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja z etanerceptom ne odzovejo na zdravljenje, niso izvedli študij za ovrednotenje učinka kontinuiranega zdravljenja z etanerceptom. Pri bolnikih z JIA prav tako niso izvedli študij za ovrednotenje učinkov zmanjšanja priporočenega odmerka etanercepta po njegovi dolgotrajni uporabi.

Pediatrični bolniki s psoriazom v plakih

Učinkovitost etanercepta so ugotavljali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 211 pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 17 let, z zmerno do hudo psoriazom v plakih (definirano z oceno sPGA ≥ 3 , ki zajema ≥ 10 % telesne površine (BSA – Body Surface Area), in PASI ≥ 12). Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so imeli v anamnezi fototerapijo ali sistemsko terapijo ali pa z lokalno terapijo njihove bolezni ni bilo mogoče zadostno obvladati.

Bolniki so 12 tednov enkrat na teden prejeli etanercept v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) ali placebo. V 12. tednu je imelo pozitivne odzive glede učinkovitosti (npr. PASI 75) več bolnikov v skupini z etanerceptom kot v skupini s placebom.

Rezultati po 12 tednih pri otrocih s psoriazo v plakih

	Etanercept 0,8 mg/kg enkrat na teden (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA »čisto« ali »minimalno«, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Okrajšava: sPGA-statična zdravnikova splošna ocena

^a. $p < 0,0001$ v primerjavi s placebom

Po 12-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja so vsi bolniki prejeli etanercept v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden še dodatnih 24 tednov. Odzivi, ki so jih opažali med obdobjem odprtega zdravljenja, so bili podobni tistim v dvojno slepem obdobju.

Med obdobjem randomiziranega prekinjanja zdravljenja se je recidiv bolezni (izguba odziva PASI 75) pojavil pri pomembno več bolnikih, ki so bili ponovno v skupini s placebom, kot pri bolnikih, ki so bili ponovno v skupini z etanerceptom. Ob nadaljevanju zdravljenja so se odzivi ohranili do 48 tednov.

Dolgoročna varnost in učinkovitost etanercepta, v odmerkih 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden, je bila ovrednotena v odprti podaljšani študiji, v kateri je sodelovalo 181 otrok s psoriazo v plakih, ki so se zdravili do 2 leti po zaključku 48-tedenske študije, navedene zgoraj. Dolgoročne izkušnje z etanerceptom so v splošnem primerljive s prvotno 48-tedensko študijo in niso pokazale novih dognanj o varnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracije etanercepta v serumu so bile določene z metodo encimskega imunskega testa (ELISA), ki zazna tako ELISA reaktivne razgradne produkte kot tudi izhodno snov.

Absorpcija

Etanercept se počasi absorbira z mesta subkutane injekcije in doseže največjo koncentracijo po enkratnem odmerku po približno 48 urah. Absolutna biološka uporabnost etanercepta je 76 %. Pričakovati je, da bodo koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 2-krat tedensko približno dvakrat večje od tistih, ki jih izmerimo po enkratnem odmerku. Po enkratnem subkutanem odmerku 25 mg etanercepta je bila povprečna največja koncentracija zdravila v serumu pri zdravih prostovoljcih $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, površina pod krivuljo pa $235 \pm 96,6 \mu\text{g h/ml}$. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bile povprečne koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja naslednje: pri zdravljenju z etanerceptom v odmerku 50 mg enkrat na teden ($n = 21$) je vrednost C_{max} znašala 2,4 mg/l, vrednost C_{min} 1,2 mg/l, delna AUC pa 297 mg·h/l, pri zdravljenju z etanerceptom v odmerku 25 mg dvakrat na teden ($n = 16$) pa je vrednost C_{max} znašala 2,6 mg/l, vrednost C_{min} 1,4 mg/l, delna AUC pa 316 mg·h/l. V odprti, enoodmerni, navzkrižni študiji pri zdravih prostovoljcih z dvema oblikama zdravljenja so ugotovili, da je enkratna injekcija 50 mg/ml etanercepta bioekvivalentna dvema sočasnim injekcijama 25 mg/ml.

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom so vrednosti AUC etanercepta v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi etanercepta v odmerku 50 mg enkrat na teden ($n = 154$) znašale $466 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, pri uporabi etanercepta v odmerku 25 mg dvakrat na teden ($n = 148$) pa $474 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$.

Porazdelitev

Krivulja koncentracije zdravila v odvisnosti od časa je pri etanerceptu bieksponecialna. Osrednji volumen porazdelitve etanercepta je 7,6 l, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa je 10,4 l.

Izločanje

Etanercept se počasi odstranjuje iz telesa. Njegova razpolovna doba je dolga in znaša približno 70 ur. Očistek pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je približno 0,066 l/h, nekoliko nižji kot pri zdravih prostovoljcih, pri katerih znaša 0,11 l/h. Farmakokinetika etanercepta pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in psoriazo v plakih je podobna.

Med farmakokinetiko zdravila pri moških in ženskah ni bistvenih razlik.

Linearnost

Proporcionalnosti v odvisnosti od odmerka niso formalno preverjali, vendar pa v razponu terapevtskih odmerkov ni bilo opaziti nasičenja očistka zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Pri bolnikih in zdravih prostovoljcih se po uporabi z radioaktivnim izotopom označenega etanercepta le-ta izloča z urinom, vendar pa pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic niso zaznali povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter niso opazili povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

Starostniki

Učinek višje starosti na farmakokinetiko zdravila so proučevali s populacijsko farmakokinetično analizo serumskih koncentracij etanercepta. Ocenjene vrednosti očistka in volumna pri bolnikih, starih od 65 do 87 let, so bile podobne tistim pri bolnikih, mlajših od 65 let.

Pediatrična populacija

Otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom

V kliničnem preskušanju pri 69 bolnikih s poliartikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, starih od 4 do 17 let, so injicirali 0,4 mg etanercepta/kg 2-krat tedensko v obdobju treh mesecev. Profili serumskih koncentracij so bili podobni tistim pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pri najmlajših bolnikih (4 leta) so opazili zmanjšan očistek (povečan, če je bil normaliziran s težo) v primerjavi s starejšimi otroki (12 let) in odraslimi. Simulacija odmerjanja kaže, da bodo imeli starejši otroci (od 10 do 17 let) podobne serumske koncentracije kot odrasli, mlajši otroci pa znatno nižje.

Otroci s psoriazo v plakih

Bolniki z otroško psoriazo v plakih (stari od 4 do 17 let) so prejeli po 0,8 mg/kg (do največjega odmerka 50 mg na teden) etanercepta enkrat na teden do 48 tednov. Povprečne najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so se v 12., 24. in 48. tednu gibale med 1,6 in 2,1 µg/ml. Te povprečne koncentracije pri bolnikih s pediatrično psoriazo v plakih so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (zdravljenih z 0,4 mg/kg etanercepta dvakrat na teden, do največjega odmerka 50 mg na teden). Te povprečne koncentracije so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih s psoriazo v plakih, zdravljenih s 25 mg etanercepta dvakrat na teden.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti etanercepta ni bilo opaziti toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje, niti toksičnosti za tarčne organe. Etanercept se ni izkazal za genotoksičnega v vrsti študij in vivo in in vitro. Študij kancerogenosti in standardnih raziskav plodnosti in postnatalne toksičnosti zaradi tvorbe nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih niso opravili.

Etanercept ni povzročil smrtnosti ali pomembne toksičnosti pri miših ali podganah po enkratnem subkutanem odmerku 2.000 mg/kg ali enkratnem intravenskem odmerku 1.000 mg/kg. Tudi pri opicah cynomolgus, ki so subkutano prejemale odmerke 15 mg/kg 2-krat tedensko 4 ali 26 tednov zapored, etanercept ni povzročil toksičnosti, ki bi omejevala višino odmerka, niti toksičnosti za tarčne organe. Ti odmerki so povzročili 27-krat večje serumske koncentracije (na podlagi AUC), kot jih običajno izmerimo pri človeku po priporočenem odmerku 25 mg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
glicin
saharoza
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte!

Napolnjene injekcijske brizge ali peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Nepexto se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Nepexto zavrzite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Nepexto 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Brizga je izdelana iz prozornega stekla tipa 1 z iglo iz nerjavnega jekla velikosti 27 s trdnim ščitnikom za iglo in zaporko iz bromobutilne gume, prevlečeno s FluoroTec-om, in vsebuje 0,5 ml raztopine. Zdravilo Nepexto je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 4 napolnjene injekcijske brizge, v pakiranjih, ki vsebujejo 12 napolnjenih injekcijskih brizg, skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 8 napolnjenih injekcijskih brizg (2 pakiranja po 4 napolnjene injekcijske brizge) in skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 24 napolnjenih injekcijskih brizg (2 pakiranja po 12 napolnjenih injekcijskih brizg). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Nepexto 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Brizga je izdelana iz prozornega stekla tipa 1 z iglo iz nerjavnega jekla velikosti 27 s trdnim ščitnikom za iglo in zaporko iz bromobutilne gume, prevlečeno s FluoroTec-om, batom iz polioksimetilena in vsebuje 1 ml raztopine.

Zdravilo Nepexto je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 4 napolnjene injekcijske brizge, in pakiranjih, ki vsebujejo 12 napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Nepexto 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Napolnjen injekcijski peresnik vsebuje napolnjeno injekcijsko iglo z zdravilom Nepexto. Brizga znotraj peresnika je izdelana iz prozornega stekla tipa 1 z iglo iz nerjavnega jekla velikosti 27 s trdnim ščitnikom za iglo in zaporko iz bromobutilne gume, prevlečeno s FluoroTec-om in vsebuje 1 ml raztopine.

Zdravilo Nepexto je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 4 napolnjene injekcijske peresnike, in pakiranjih, ki vsebujejo 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi in 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Pred injiciranjem je treba napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Nepexto za enkratno uporabo segreti na sobno temperaturo (počakati približno 30 minut). Raztopine ne segrevajte na noben drug način. Nato priporočamo takojšnjo uporabo. Med čakanjem, da se napolnjena injekcijska brizga segreje na sobno temperaturo, pokrovčka igle ne smete odstraniti. Raztopina mora biti bistra do svetlikajoča, brezbarvna do rumena in lahko vsebuje majhne prozorne ali bele delce beljakovine.

Obsežna navodila za aplikacijo so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodilo za uporabo".

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Pred injiciranjem je treba napolnjene injekcijske peresnike zdravila Nepexto za enkratno uporabo segreti na sobno temperaturo (počakati približno 30 minut). Med čakanjem, da se napolnjen injekcijski peresnik segreje na sobno temperaturo, pokrovčka igle ne smete odstraniti. Pri pregledu skozi nadzorno okence mora biti raztopina bistra do svetlikajoča, brezbarvna do rumena in lahko vsebuje majhne prozorne ali bele delce beljakovine.

Obsežna navodila za aplikacijo so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodilo za uporabo".

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. maj 2020.
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred začetkom uporabe etanercepta v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi ostalimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen zmanjšanju tveganja za resne okužbe in kongestivno srčno popuščanje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer je etanercept na trgu, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali etanercept, prejeli v nadaljevanju navedeno izobraževalno gradivo oziroma imeli do njega dostop:

Kartica za bolnika

- Zdravljenje z etanerceptom lahko poveča tveganje za okužbo in kongestivno srčno popuščanje pri odraslih
- Znake ali simptome teh pomislekov glede varnosti in kdaj poiskati pomoč zdravstvenega delavca
- Kontaktni podatki predpisovalca etanercepta.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE 25 MG – pakiranje po 4 in 12****1. IME ZDRAVILA**

Nepexto 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
etanercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 25 mg etanercepta

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, glicin, saharoza, natrijev klorid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

4 napolnjene injekcijske brizge

12 napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte!

Za drugačne načine shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1436/001 4 napolnjene injekcijske brizge
EU/1/20/1436/002 12 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nepexto 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

PRIMARNA ŠKATLA ZA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE 25 MG (brez modrega okenca) skupnega pakiranja– 12 ali 4 napolnjene injekcijske brizge

1. IME ZDRAVILA

Nepexto 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
etanercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 25 mg etanercepta

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, glicin, saharoza, natrijev klorid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

12 napolnjenih injekcijskih brizg

4 napolnjene injekcijske brizge

Posamezno pakiranje skupnega pakiranja se ne sme prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte!

Za drugačne načine shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1436/007 24 (2 pakiranja po 12 napolnjenih injekcijskih brizg)

EU/1/20/1436/008 8 (2 pakiranja po 4 napolnjene injekcijske brizge)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nepexto 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

Navedba smiselno ni potrebna

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE 25 MG (z modrim okencem) skupnega pakiranja– 24 (2x12 napolnjenih injekcijskih brizg) ali 8 (2x4 napolnjene injekcijske brizge)

1. IME ZDRAVILA

Nepexto 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
etanercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 25 mg etanercepta

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, glicin, saharoza, natrijev klorid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Skupno pakiranje: 24 (2 pakiranja po 12 napolnjenih injekcijskih brizg)

Skupno pakiranje: 8 (2 pakiranja po 4 napolnjene injekcijske brizge)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte!

Za drugačne načine shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1436/007 24 (2 pakiranja po 12 napolnjenih injekcijskih brizg)

EU/1/20/1436/008 8 (2 pakiranja po 4 napolnjene injekcijske brizge)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nepexto 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA (25 MG NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nepexto 25 mg injekcija
etanercept
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE 50 MG****1. IME ZDRAVILA**

Nepexto 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
etanercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg etanercepta

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, glicin, saharoza, natrijev klorid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

4 napolnjene injekcijske brizge

12 napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte!

Za drugačne načine shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1436/003 4 napolnjene injekcijske brizge
EU/1/20/1436/004 12 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nepexto 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA (50 mg NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nepexto 50 mg injekcija
etanercept
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE PERESNIKE 50 MG****1. IME ZDRAVILA**

Nepexto 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
etanercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg etanercepta

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, glicin, saharoza, natrijev klorid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

4 napolnjeni injekcijski peresniki

12 napolnjenih injekcijskih peresnikov

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte!

Za drugačne načine shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1436/005 4 napolnjeni injekcijski peresniki
EU/1/20/1436/006 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Nepexto 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA (50 mg NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nepexto 50 mg injekcija
etanercept
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 mg/1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Nepexto 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi Nepexto 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi etanercept

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi Kartico za Bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom Nepexto in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim ali tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nepexto in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nepexto
3. Kako uporabljati zdravilo Nepexto
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nepexto
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodilo za uporabo

1. Kaj je zdravilo Nepexto in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Nepexto vsebuje učinkovino etanercept.

Zdravilo Nepexto je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Pri odraslih (starih 18 let in več) se zdravilo Nepexto lahko uporablja pri zdravljenju:

- zmernega ali hudega **revmatoidnega artritisa** (dolgotrajne avtoimunske bolezni, ki prizadene predvsem sklepe),
- **psoriatičnega artritisa** (vrste vnetnega artritisa, ki lahko prizadene vsak sklep v telesu),
- hudega **aksialnega spondilartritisa** (vrste kroničnega vnetnega artritisa, ki vključuje hrbtenico in/ali sakroiliakalne sklepe), vključno z **ankilozirajočim spondilitisom** (vrsto artritisa, ki prizadene hrbtenico),
- in zmerne ali hude **luskavice** (dvignjene, rdeče, luskaste zaplate na koži),

v vseh primerih običajno šele po neuspešnem zdravljenju z drugimi običajnimi oblikami zdravljenja, ali če te oblike zdravljenja za vas niso primerne.

Pri zdravljenju **revmatoidnega artritisa** se zdravilo Nepexto običajno uporablja skupaj z metotreksatom. Če zdravljenje z metotreksatom za vas ni primerno, pa se zdravilo Nepexto lahko uporablja tudi samo. Zdravilo Nepexto samo ali v kombinaciji z metotreksatom lahko upočasni razvoj

poškodb v sklepih zaradi revmatoidnega artritisa in izboljša sposobnost opravljanja vsakodnevnih opravil.

Pri bolnikih s **psoriatičnim artritisom** in prizadetostjo več sklepov lahko zdravilo Nepexto izboljša sposobnost opravljanja običajnih vsakdanjih dejavnosti.

Pri bolnikih z **več simetrično prizadetimi bolečimi ali oteklimi sklepi** (npr. dlanmi, zapestji ali stopali) lahko to zdravilo upočasni razvoj strukturnih okvar teh sklepov, ki jih povzroča bolezen.

Zdravilo Nepexto se predpisuje tudi za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:
 - poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let, ki tehtajo 62,5 kg ali več;
 - psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let, ki tehtajo 62,5 kg ali več;
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let, ki tehtajo 62,5 kg ali več, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali;
- za zdravljenje hude psoriaze pri bolnikih, starejših od 6 let, ki tehtajo 62,5 kg ali več in so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nepexto

Ne uporabljajte zdravila Nepexto:

- če ste vi ali otrok, za katerega skrbite, **alergični na etanercept** ali katero koli **sestavino tega zdravila** (navedeno v poglavju 6). Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Nepexto in nemudoma obvestite zdravnika.
- če imate vi ali otrok **resno okužbo krvi** (sepsa) ali če pri vas ali otroku obstaja tveganje za njen pojav. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom;
- če imate vi ali otrok **kakršno koli okužbo**. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Nepexto se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte uporabljati to zdravilo in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri vas ali otroku pojavi nova okužba ali če je pri vas ali otroku predvidena kakršna koli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje s tem zdravilom.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kakšno drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vas ali vašem otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo vas ali vašega otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Nepexto spremljal glede prisotnosti okužb.
- **Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Nepexto, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti s tem zdravilom. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, rentgenskim slikanjem prsnega koša in tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti vpisani na Kartici za Bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste vi ali vaš otrok

kdaj imeli tuberkulozo ali bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer trdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte zdravniku.

- **Hepatitis B:** Če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli hepatitis B, o tem obvestite zdravnika. Preden se boste vi ali vaš otrok začel(i) zdraviti s tem zdravilom, mora zdravnik opraviti test prisotnosti okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko zdravljenje z zdravilom Nepexto povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takem primeru morate to zdravilo prenehati uporabljati.
- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje s tem zdravilom za primer, če bi se okužba poslabšala.
- **Bolezni krvi:** Če se pri vas ali otroku pojavi katerikoli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom Nepexto morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očesne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok multiplo sklerozo, optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielit (vnetje hrbtne možga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja s tem zdravilom.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri vas ali otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje (ko srce ne črpa krvi tako dobro, kot bi moralo). V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi tega zdravila.
- **Rak:** Preden boste prejeli zdravilo Nepexto, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka. Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artrit (ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega. Pri otrocih in odraslih, ki prejemajo to zdravilo, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje. Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli etanercept ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot etanercept, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Nepexto, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri vas ali otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali rašče na koži.
- **Norice:** Povejte zdravniku, če ste bili vi ali otrok med zdravljenjem s tem zdravilom izpostavljeni noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Zloraba alkohola:** Tega zdravila ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** To zdravilo ni priporočljivo za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze (redke vnetne bolezni). Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok sladkorno bolezen ali če kateri od vaju jemlje zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da boste vi ali otrok med jemanjem tega zdravila potrebovali manj zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

Otroci in mladostniki

- **Cepljenje:** Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom Nepexto opravi vsa predvidena cepljenja. Med zdravljenjem s tem zdravilom nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katero koli cepivo.

Pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 62,5 kg, se zdravilo Nepexto ne sme uporabljati.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let, otrocih z artrit (povezanim z entezitisom), ali s psoriatičnim artrit (povezanim z psoriatičnim artrit), mlajših od 12 let, in otrocih s psoriatičnim artrit, mlajših od 6 let, se zdravilo Nepexto ne sme uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo Nepexto

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo (vključno z abataceptom ali sulfasalazinom), tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravila Nepexto vi ali otrok **ne smete jemati** skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro ali abatacept.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Nepexto lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno. Če zanosite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Nepexto, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejemale etanercept, v primerjavi z materami, ki niso prejemale tega zdravila ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejemale etanercept. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka.

Posvetujte se z zdravnikom, če želite dojeti med zdravljenjem z zdravilom Nepexto. Pomembno je, da o uporabi zdravila Nepexto med nosečnostjo in dojenjem obvestite pediatra in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo Nepexto vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Nepexto vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Nepexto

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila Nepexto premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba pri odraslih

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondilartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden v obliki podkožne injekcije. Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačno pogostnost injiciranja zdravila Nepexto.

Psoriaza v plakih

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi 50 mg dvakrat na teden za največ 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik bo na podlagi vašega odziva na zdravilo določil, koliko časa morate uporabljati zdravilo Nepexto in ali je potrebno ponovno zdravljenje. Če zdravilo Nepexto po 12 tednih nima nobenega učinka na vašo bolezen, vam zdravnik lahko naroči, da to zdravilo nehate uporabljati.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni.

Natančen odmerek za otroka bo določil zdravnik in predpisal ustrezno jakost etanercepta (10 mg, 25 mg ali 50 mg).

Pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 62,5 kg, se zdravilo Nepexto ne sme uporabljati.

Na voljo so tudi druga zdravila z etanerceptom z ustreznimi farmacevtskimi oblikami za otroke.

Običajni odmerek etanercepta za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let, je 0,4 mg na kg telesne mase (do največ 25 mg) dvakrat na teden ali 0,8 mg na kg telesne mase (do največ 50 mg) enkrat na teden.

Za psorazio pri bolnikih od 6. leta starosti naprej je običajni odmerek 0,8 mg etanercepta na kg telesne mase (do največ 50 mg), dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo Nepexto po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehajte uporabljati to zdravilo.

Način in pot uporabe

Zdravilo Nepexto se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila o pripravi in injiciranju zdravila Nepexto so v poglavju 7 "Navodilo za uporabo".

Raztopine zdravila ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo Nepexto.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Nepexto, kot bi smeli

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Nepexto, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prepogosto), se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

Če ste si pozabili injicirati zdravilo Nepexto

Če ste na predvideni odmerek zdravila Nepexto pozabili, ga injicirajte takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Nepexto

Po prekinitvi uporabe se lahko vaši simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Alergijske reakcije

Če se pojavi kar koli od naslednjega, zdravila Nepexto ne smete več uporabljati. **Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.**

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravnijo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke, vendar pa lahko kateri koli od zgoraj navedenih simptomov kaže na pojav alergijske reakcije na zdravilo Nepexto, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

Resni neželeni učinki

Če opazite kar koli od naslednjega, boste vi ali vaš otrok morda potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- znaki **resnih okužb**, npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč, rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki krvnih bolezni, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v vratu ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- znaki **rakavih obolenj**. Rak lahko prizadene kateri koli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročino, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunskih reakcij** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaznavanja ali vida;
- znaki lupusa ali lupusu podobnega sindroma, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki **vnetja krvnih žil**, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplota kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če pojavi kateri koli od naštetih znakov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Znani neželeni učinki etanercepta so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

- **Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):
okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože); reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino) (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša; pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu nedavnega injiciranja); in glavobol.
- **Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
alergijske reakcije; vročina; srbenje; protitelesa proti normalnemu tkivu (nastanek avtoprotiteles).

- **Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):
resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbiyo); očesno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste), trebušni krči in bolečina, driska, hujšanje ali kri v blatu (znaki težav s črevesom).
- **Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):
resne alergijske reakcije (vključno s hudim lokaliziranim otekanjem kože in piskajočim dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kombinacija znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja (s hudo mišično oslabelostjo ter z znaki in simptomi, podobnimi multipli sklerozi ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podoben sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči močno mehurjenje in luščenje kože; lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah); vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunski hepatitis; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasen); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno); poškodba drobnih filtrov v ledvicah, ki povzroča slabo delovanje ledvic (glomerulonefritis).
- **Zelo redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):
prenehanje tvorbe nujnih krvnih celic v kostnem mozgu.
- **Neznana** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):
karcinom Merkllovih celic (vrsta kožnega raka); Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži; čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabelost, ki ju spremlja kožni izpuščaj).

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim zgoraj.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nepexto

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte!

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Nepexto lahko shranjujete izven hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Nepexto zavržite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema zdravila Nepexto iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo Nepexto zavreči (do 4 tedne po odvzemu iz hladilnika).

Preglejte raztopino v brizgi. Raztopina mora biti bistra do svetlikajoča, brezbarvna do rumena in lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine. Tak izgled je normalen. Raztopine ne uporabljajte, če je drugačne barve, motna ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj. Če vas skrbi izgled raztopine, se posvetujte s farmacevtom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nepexto

- Učinkovina je etanercept. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 25 mg ali 50 mg etanercepta.
- Druge sestavine zdravila so natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, glicin, saharoza, natrijev klorid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Nepexto in vsebina pakiranja

Zdravilo Nepexto je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje bistro do svetlikajočo, brezbarvno do rumeno raztopino za injiciranje.

Zdravilo Nepexto 25 mg je na voljo v pakiranjih po 4, 12 napolnjenih injekcijskih brizg, v skupnem pakiranju, ki vsebuje 2 pakiranja po 4 napolnjene injekcijske brizge in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 2 pakiranja po 12 napolnjenih injekcijskih brizg.

Zdravilo Nepexto 50 mg je na voljo v pakiranjih po 4 ali 12 napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

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

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Navodilo za uporabo

To poglavje je razdeljeno na naslednja podpoglavja:

Uvod

- Korak 1: Priprava na injiciranje
- Korak 2: Izbira mesta injiciranja
- Korak 3: Injiciranje raztopine zdravila Nepexto
- Korak 4: Odstranjevanje odpadkov

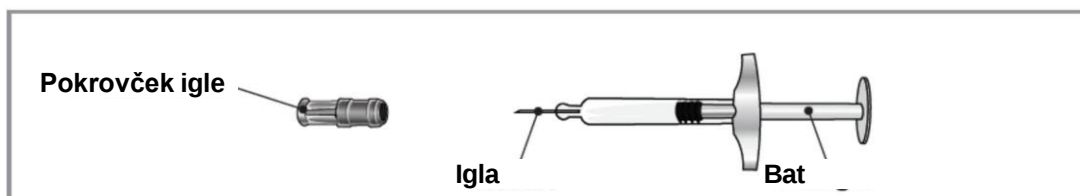
V tem navodilu sta opisana priprava in dajanje injekcij zdravila Nepexto. Preden začnete uporabljati zdravilo Nepexto in vsakič, ko prejmete novo zalogo zdravila, preberite navodilo za uporabo. Morda bodo vsebovala nove informacije.

- Dokler vam zdravnik ali medicinska sestra ne pokažeta, kako dati injekcijo, si je ne poskušajte dati.

Raztopine pred uporabo ne smete mešati z drugimi zdravili.

Ni priloženo v pakiranju:

- alkoholna blazinica,
- zloženec in obliž,
- vsebnik za odlaganje ostrih predmetov.

Deli pripomočka

Korak 1: Priprava na injiciranje

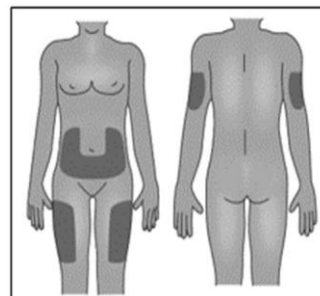
Poiščite dobro osvetljeno, čisto površino in zberite vso opremo, ki jo potrebujete.

1. Škatlo z napolnjenimi injekcijskimi brizgami vzemite iz hladilnika in jo položite na ravno delovno površino. Vzemite eno napolnjeno injekcijsko brizgo ter jo položite na delovno površino. Ne stresajte napolnjene injekcijske brizge zdravila Nepexto. Škatlo s preostalimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami shranite v hladilniku.
Za navodila o shranjevanju zdravila Nepexto glejte poglavje 5. Če imate glede shranjevanja kakršno koli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
2. Preglejte raztopino:
 - Pogledajte zdravilo skozi valj brizge.
 - Zdravilo mora biti bistro do svetlikajoče, brezbarvno do rumeno in lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine.
 - Raztopine ne uporabljajte, če je drugačne barve, motna ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj.
3. Počakajte, da se zdravilo ogreje na sobno temperaturo:
Vzemite eno napolnjeno injekcijsko brizgo iz škatle, ki je shranjena v hladilniku, in jo pred injiciranjem pustite na sobni temperaturi 15 do 30 minut.
To je pomembno za lažje in udobnejše injiciranje zdravila.
 - Pokrovček igle snemite, šele ko ste pripravljeni za injiciranje.
 - Za ogrevanje raztopine za injiciranje ne uporabljajte virov toplote, kot sta mikrovalovna pečica ali vroča voda.
4. Zberite druge potrebščine, ki jih potrebujete za injiciranje. To sta alkoholna blazinica in kos vate ali zloženec.
5. Umijte si roke z milom in s toplo vodo.

Korak 2: Izbira mesta injiciranja

1. Tri priporočljiva injekcijska mesta so: (1) na sredini sprednjega dela stegna; (2) na trebuhu in (3) na zunanjem delu nadlakti (glejte sliko 1). Če si injekcijo dajete v trebuh, izberite mesto, ki je vsaj 5 cm stran od popka. Če si zdravilo injicirate sami, ne uporabljajte injekcijskega mesta na zunanjem delu nadlakti.
2. Za vsako naslednjo injekcijo morate uporabiti drugo mesto.
Vsako naslednjo injekcijo morate dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije. Ne injicirajte v predelih, kjer je koža občutljiva, poškodovana, rdeča ali otrdela. Izogibajte se predelov z brazgotinami ali strijami. (Morda vam bo v pomoč, če si boste beležili mesta predhodnih injekcij).
3. Če imate luskavico, se morate izogibati neposrednemu injiciranju v vsa privzdignjena, zadebeljena, rdeča ali luskava območja na koži ("psoriatične kožne spremembe").

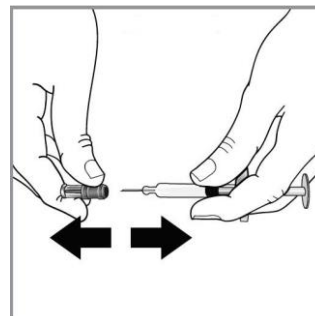
Slika 1



Korak 3: Injiciranje raztopine zdravila

1. Mesto, kjer nameravate vbrizgati zdravilo, s krožnim gibom obrišite z alkoholno blazinico. Nato se tega predela **NE** dotikajte več, dokler ne daste injekcije.
2. Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite v roke. S potegom naravnost proč od brizge odstranite pokrovček igle z injekcijske brizge (glejte sliko 2). **Ko pokrovček igle snamete, ga ne zvijajte in upogibajte, ker lahko poškodujete iglo.**

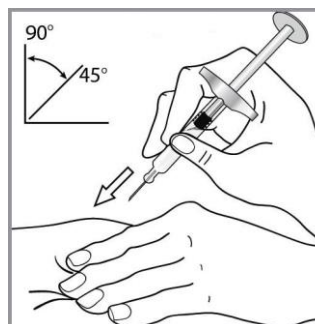
Slika 2



Ko odstranite pokrovček igle, lahko na konici igle opazite kapljico tekočine, kar je normalno. Igle se ne dotikajte in pazite, da ne pride v stik z ničemer. Bata brizge se ne dotikajte, pazite, da z njim kam ne zadenete. V tem primeru lahko pride do uhajanja tekočine iz brizge.

3. Ko se očiščeni predel kože posuši, ga z eno roko nežno stisnite in trdno primite. Z drugo roko držite brizgo, kot bi držali svinčnik.
4. S hitrim in kratkim gibom potisnete iglo do konca v kožo pod kotom 45 do 90 stopinj (glejte sliko 3). Z izkušnjami boste našli kot, ki je za vas najustreznejši. Pazite, da igle v kožo ne potisnete prepočasi ali z veliko silo.

Slika 3



5. Ko je igla v celoti v koži, spustite kožo, ki ste jo držali. S prosto roko držite iglo blizu baze, da jo stabilizirate. Nato potisnite bat tako, da počasi in enakomerno injicirate vso raztopino (glejte sliko 4).

Slika 4

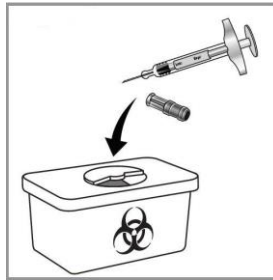


6. Ko je brizga prazna, izvlecite iglo iz kože pod istim kotom, kot ste jo zabodli vanjo. Na mestu injiciranja se lahko pojavi manjša krvavitev. Na mesto injiciranja lahko za 10 sekund pritisnete kos vate ali gazo. Mesta injiciranja ne masirajte. Če je treba, lahko mesto injiciranja prekrijete z obližem.

Korak 4: Odstranjevanje odpadkov

Napolnjena injekcijska brizga je namenjena le za enkratno uporabo. Brizge in igle ne smete NIKOLI ponovno uporabiti. Na iglo NIKOLI ponovno ne nameščajte pokrovčka. Uporabljeno iglo in brizgo odstranjujte v skladu z navodili zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta (glejte sliko 5).

Slika 5



Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Navodilo za uporabo

Nepexto 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku etanercept

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi Kartico za Bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom Nepexto in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim ali tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nepexto in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nepexto
3. Kako uporabljati zdravilo Nepexto
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nepexto
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodilo za uporabo

1. Kaj je zdravilo Nepexto in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Nepexto vsebuje učinkovino etanercept.

Zdravilo Nepexto je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Pri odraslih (starih 18 let in več) se zdravilo Nepexto lahko uporablja pri zdravljenju:

- zmerne ali hudega **revmatoidnega artritisa** (dolgotrajne avtoimunske bolezni, ki prizadene predvsem sklepe),
 - **psoriatičnega artritisa** (vrste vnetnega artritisa, ki lahko prizadene vsak sklep v telesu),
 - hudega **aksialnega spondilartritisa** (vrste kroničnega vnetnega artritisa, ki vključuje hrbtenico in/ali sakroiliakalne sklepe), vključno z **ankilozirajočim spondilitisom** (vrsto artritisa, ki prizadene hrbtenico),
 - in zmerne ali hude **luskavice** (dvignjene, rdeče, luskaste zaplate na koži),
- v vseh primerih običajno šele po neuspešnem zdravljenju z drugimi običajnimi oblikami zdravljenja, ali če te oblike zdravljenja za vas niso primerne.

Pri zdravljenju **revmatoidnega artritisa** se zdravilo Nepexto običajno uporablja skupaj z metotreksatom. Če zdravljenje z metotreksatom za vas ni primerno, pa se zdravilo Nepexto lahko uporablja tudi samo. Zdravilo Nepexto samo ali v kombinaciji z metotreksatom lahko upočasni razvoj

poškodb v sklepih zaradi revmatoidnega artritisa in izboljša sposobnost opravljanja vsakodnevnih opravil.

Pri bolnikih s **psoriatičnim artritisom** in prizadetostjo več sklepov lahko zdravilo Nepexto izboljša sposobnost opravljanja običajnih vsakdanjih dejavnosti.

Pri bolnikih z **več simetrično prizadetimi bolečimi ali oteklimi sklepi** (npr. dlanmi, zapestji ali stopali) lahko to zdravilo upočasni razvoj strukturnih okvar teh sklepov, ki jih povzroča bolezen.

Zdravilo Nepexto se predpisuje tudi za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:
 - poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let, ki tehtajo 62,5 kg ali več;
 - psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let, ki tehtajo 62,5 kg ali več;
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let, ki tehtajo 62,5 kg ali več, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali;
- za zdravljenje hude psoriaze pri bolnikih, starejših od 6 let, ki tehtajo 62,5 kg ali več in so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nepexto

Ne uporabljajte zdravila Nepexto:

- če ste vi ali otrok, za katerega skrbite, **alergični na etanercept** ali katero koli **sestavino tega zdravila** (navedeno v poglavju 6). Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Nepexto in nemudoma obvestite zdravnika.
- če imate vi ali otrok **resno okužbo krvi** (sepsa) ali če pri vas ali otroku obstaja tveganje za njen pojav. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom;
- če imate vi ali otrok **kakršno koli okužbo**. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Nepexto se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte uporabljati to zdravilo in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri vas ali otroku pojavi nova okužba ali če je pri vas ali otroku predvidena kakršnakoli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje s tem zdravilom.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kakšno drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vas ali vašem otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo vas ali vašega otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Nepexto spremljal glede prisotnosti okužb.
- **Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Nepexto, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti s tem zdravilom. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, rentgenskim slikanjem prsnega koša in tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti

vpisani na Kartici za Bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli tuberkulozo ali bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primertrdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte zdravniku.

- **Hepatitis B:** Če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli hepatitis B, o tem obvestite zdravnika. Preden se boste vi ali vaš otrok začel(i) zdraviti s tem zdravilom, mora zdravnik opraviti test prisotnosti okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko zdravljenje z zdravilom Nepexto povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takem primeru morate to zdravilo prenehati uporabljati.
- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje s tem zdravilom za primer, če bi se okužba poslabšala.
- **Bolezni krvi:** Če se pri vas ali otroku pojavi kateri koli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom Nepexto morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očesne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok multiplo sklerozo, optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielit (vnetje hrbtne mozga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja s tem zdravilom.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri vas ali otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje (ko srce ne črpa krvi tako dobro, kot bi moralo). V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi tega zdravila.
- **Rak:** Preden boste prejeli zdravilo Nepexto, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka. Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisom, ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega. Pri otrocih in odraslih, ki prejemajo to zdravilo, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje. Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli etanercept ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot etanercept, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Nepexto, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri vas ali otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali rašče na koži.
- **Norice:** Povejte zdravniku, če ste bili vi ali otrok med zdravljenjem s tem zdravilom izpostavljeni noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Zloraba alkohola:** Tega zdravila ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** To zdravilo ni priporočljivo za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze (redke vnetne bolezni). Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok sladkorno bolezen ali če kateri od vaju jemlje zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da boste vi ali otrok med jemanjem tega zdravila potrebovali manj zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

Otroci in mladostniki

- **Cepjenja:** Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom Nepexto opravi vsa predvidena cepjenja. Med zdravljenjem s tem zdravilom nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katero koli cepivo.

Pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 62,5 kg, se zdravilo Nepexto ne sme uporabljati.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let, otrocih z artritisom, povezanim z entezitisom, ali s psoriatičnim artritisom, mlajših od 12 let, in otrocih s psoriazo, mlajših od 6 let, se zdravilo Nepexto ne sme uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo Nepexto

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo (vključno z abataceptom ali sulfasalazinom), tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravila Nepexto vi ali otrok **ne smete jemati** skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro ali abatacept.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Nepexto lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno. Če zanosite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Nepexto, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejemale etanercept, v primerjavi z materami, ki niso prejemale tega zdravila ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejemale etanercept. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka.

Posvetujte se z zdravnikom, če želite dojeti med zdravljenjem z zdravilom Nepexto. Pomembno je, da o uporabi zdravila Nepexto med nosečnostjo in dojenjem obvestite pediatra in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo Nepexto vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Nepexto vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Nepexto

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila Nepexto premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba pri odraslih

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondilartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden v obliki podkožne injekcije. Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačno pogostnost injiciranja zdravila Nepexto.

Psoriaza v plakih

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi 50 mg dvakrat na teden za največ 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik bo na podlagi vašega odziva na zdravilo določil, koliko časa morate uporabljati zdravilo Nepexto in ali je potrebno ponovno zdravljenje. Če zdravilo Nepexto po 12 tednih nima nobenega učinka na vašo bolezen, vam zdravnik lahko naroči, da to zdravilo nehate uporabljati.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni.

Natančen odmerek za otroka bo določil zdravnik in predpisal ustrezno jakost etanercepta (10 mg, 25 mg ali 50 mg).

Pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 62,5 kg, se zdravilo Nepexto ne sme uporabljati.

Na voljo so tudi druga zdravila z etanerceptom z ustreznimi farmacevtskimi oblikami za otroke.

Običajni odmerek etanercepta za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let, je 0,4 mg na kg telesne mase (do največ 25 mg) dvakrat na teden ali 0,8 mg na kg telesne mase (do največ 50 mg) enkrat na teden.

Za psorizao pri bolnikih od 6. leta starosti naprej je običajni odmerek 0,8 mg etanercepta na kg telesne mase (do največ 50 mg), dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo Nepexto po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehajte uporabljati to zdravilo.

Način in pot uporabe

Zdravilo Nepexto se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila o pripravi in injiciranju zdravila Nepexto so v poglavju 7 "Navodilo za uporabo".

Raztopine zdravila ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo Nepexto.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Nepexto, kot bi smeli

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Nepexto, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prepogosto), se **nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

Če ste si pozabili injicirati zdravilo Nepexto

Če ste na predvideni odmerek zdravila Nepexto pozabili, ga injicirajte takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Nepexto

Po prekinitvi uporabe se lahko vaši simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Alergijske reakcije

Če se pojavi kar koli od naslednjega, zdravila Nepexto ne smete več uporabljati. **Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulanto za nujno pomoč najbližje bolnišnice.**

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravnijo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke, vendar pa lahko kateri koli od zgoraj navedenih simptomov kaže na pojav alergijske reakcije na zdravilo Nepexto, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

Resni neželeni učinki

Če opazite kar koli od naslednjega, boste vi ali vaš otrok morda potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- znaki **resnih okužb**, npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč, rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki **krvnih bolezni**, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v vratu ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- znaki **rakavih obolenj**. Rak lahko prizadene katerikoli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročino, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunskih reakcij** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaznavanja ali vida;
- znaki lupusa ali lupusu podobnega sindroma, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki vnetja krvnih žil, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplina kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če pojavi kateri koli od naštetih znakov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulanto za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Znani neželeni učinki etanercepta so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

- **Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):
okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože);
reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino) (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša; pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu nedavnega injiciranja); in glavobol.
- **Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
alergijske reakcije; vročina; srbenje; protitelesa proti normalnemu tkivu (nastanek avtoprotiteles).

- **Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo); očesno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste), trebušni krči in bolečina, driska, hujšanje ali kri v blatu (znaki težav s črevesom).
- **Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov): resne alergijske reakcije (vključno s hudim lokaliziranim otekanjem kože in piskajočim dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kombinacija znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja (s hudo mišično oslabeleostjo ter z znaki in simptomi, podobnimi multipli sklerozi ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podoben sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči močno mehurjenje in luščenje kože; lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah); vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunski hepatitis; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasen); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno); poškodba drobnih filtrov v ledvicah, ki povzroča slabo delovanje ledvic (glomerulonefritis).
- **Zelo redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov): prenehanje tvorbe nujnih krvnih celic v kostnem mozgu.
- **Neznana** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti): karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka); Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži; čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje; poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabeleost, ki ju spremlja kožni izpuščaj).

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim zgoraj.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nepexto

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in napolnjenem injekcijskem peresniku poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte!

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika, **počakajte približno 15 do 30 minut, da se raztopina zdravila Nepexto v brizgi segreje na sobno temperaturo**. Ne segrevajte na noben drug način. Zdravilo uporabite takoj.

Zdravilo Nepexto lahko shranjujete izven hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do štirih tednov, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Nepexto zavržite, če ga ne porabite v štirih tednih po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema zdravila Nepexto iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo Nepexto zavreči (do 4 tedne po odvzemu iz hladilnika).

Preglejte raztopino v peresniku. Raztopina mora biti bistra ali svetlikajoča, brezbarvna do rumena in lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine. Tak izgled je normalen za zdravilo Nepexto. Raztopine ne uporabljajte, če je drugačne barve, motna ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj. Če vas skrbi izgled raztopine, se posvetujte s farmacevtom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nepexto

- Učinkovina je etanercept. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg etanercepta.
- Druge sestavine zdravila so natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, glicin, saharoza, natrijev klorid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Nepexto in vsebina pakiranja

Zdravilo Nepexto je na voljo v napolnjenem injekcijskem peresniku, ki vsebuje bistro do svetlikajočo, brezbarvno do rumeno raztopino za injiciranje.

Zdravilo Nepexto je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 4 ali 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

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

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

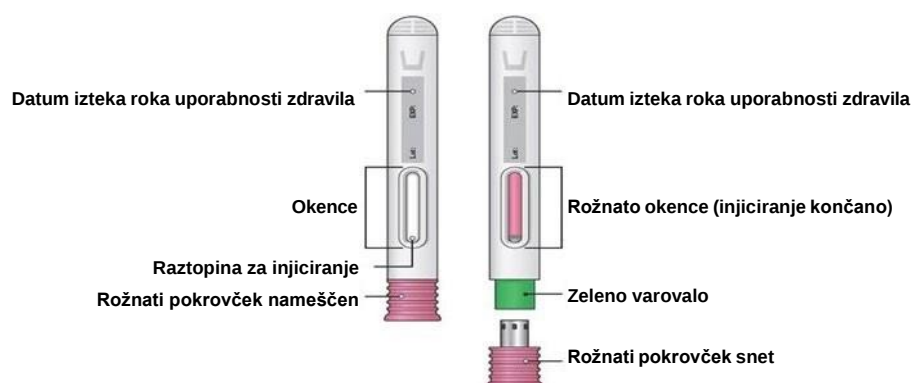
7. Navodilo za uporabo

Preden začnete uporabljati zdravilo Nepexto in vsakič, ko prejmete novo zalogo zdravila, preberite navodilo za uporabo. Morda bodo vsebovala nove informacije.

- Dokler vam zdravnik ali medicinska sestra ne pokažeta, kako dati injekcijo, si je ne poskušajte dati.

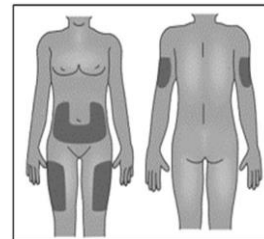
Ni priloženo v pakiranju:

- alkoholna blazinica,
- zloženec in obliž,
- vsebnik za odlaganje ostrih predmetov

Deli pripomočka**A. Priprava za injiciranje**

Poiščite dobro osvetljeno, čisto površino in zberite vso opremo, ki jo potrebujete.

1. Škatlo z napolnjenimi injekcijskimi peresniki vzemite iz hladilnika in jo položite na ravno delovno površino. Vzemite en napolnjen injekcijski peresnik ter ga položite na delovno površino. Ne stresajte napolnjenega injekcijskega peresnika. Škatlo s preostalimi napolnjenimi injekcijskimi peresniki shranite v hladilniku. Pokrovčka nikoli znova ne nameščajte na iglo. Za navodila o shranjevanju zdravila Nepexto glejte poglavje 5. Če imate glede shranjevanja kakršnokoli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
 - Napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti zdravila.
 - Napolnjenega injekcijskega peresnika, ki je padel na trdo površino, ne uporabljajte (sestavni deli v peresniku so lahko polomljeni).
 - Napolnjenega injekcijskega peresnika, ki je brez pokrovčka igle ali ima razrahljan pokrovček igle, ne uporabljajte.
2. Preglejte raztopino:
Poglejte zdravilo skozi okence.
 - Zdravilo mora biti bistro ali svetlikajoče, brezbarvno do rumeno in lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prozorne delce beljakovine.
 - Raztopine ne uporabljajte, če je drugačne barve, motna ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj.
3. Počakajte, da se zdravilo ogreje na sobno temperaturo:
Vzemite en napolnjen injekcijski peresnik iz škatle, ki je shranjena v hladilniku, in ga pred injiciranjem pustite na sobni temperaturi od 15 do 30 minut.
To je pomembno za lažje in udobnejše injiciranje.
 - Pokrovček igle snemite, šele ko ste pripravljeni za injiciranje.
 - Za ogrevanje zdravila Nepexto ne uporabljajte virov toplote, kot sta mikrovalovna pečica ali vroča voda.
4. Izberite mesto injiciranja:
Napolnjeni injekcijski peresnik je namenjen za subkutano injiciranje. Vbrizgajte ga v stegno, trebuh ali zunanji del nadlakti (glejte sliko na desni).
Mesto injiciranja je menjajte ob vsakem injiciranju.



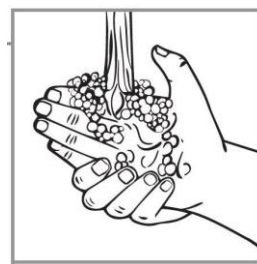
Če si injekcijo dajete v trebuh, izberite mesto, ki je vsaj 5 cm stran od popka.

- Ne injicirajte na območja, ki so rdeča, trda, mehka ali imajo podplutbe.
- Ne injicirajte v predele z brazgotinami ali strijami.
- Če imate luskavico, se morate izogibati injiciranju v vsa privzdignjena, zadebeljena, rdeča ali luskava območja na koži oz. kožne spremembe.

B. Postopek injiciranja

Korak 1:

Roki si umijte z milom in vodo.



Korak 2:

Mesto, kjer nameravate vbrizgati zdravilo, obrišite z alkoholno blazinico. Glejte točko "4. Izberite mesto injiciranja" za priporočila glede izbire mesta injiciranja.

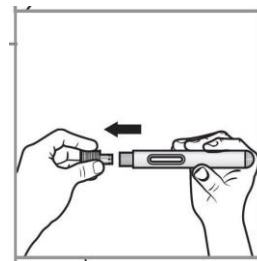
- Nato se tega predela ne dotikajte več, dokler ne daste injekcije.



Korak 3:

S potegom naravnost proč odstranite pokrovček igle in ga odstranite v vsebnik za odlaganje ostrih predmetov.

- Ko pokrovček igle snamete, ga ne zvijajte in upogibajte, ker lahko poškodujete iglo.
- Pokrovčka nikoli ne nameščajte na iglo.

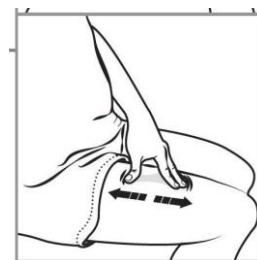


Korak 4:

Kožo na očiščenem mestu injiciranja nežno raztegnite.

Napolnjeni injekcijski peresnik usmerite pod kotom 90 stopinj na kožo.

- Kožo ne stiskajte.
- Raztezanje kože ustvari trdno površino.



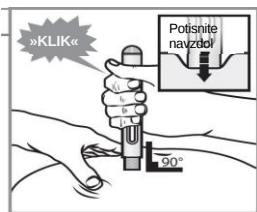
Korak 5:

Napolnjeni injekcijski peresnik odločno pritisnite navzdol v mesto injiciranja, da se injiciranje začne.

Iz pripomočka se bo zaslišal klik, ko se začne injiciranje.

Peresnik še naprej držite trdno pritisnjen ob mesto injiciranja.

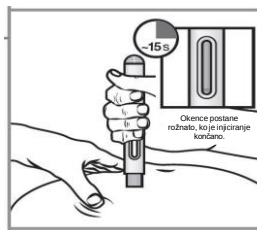
Iz pripomočka se bo znova zaslišal klik.



Korak 6:

Po drugem kliku počasi štejte do 15, da se prepričate, da je injiciranje končano.

- Pred zaključkom postopka injiciranjem ne popustite pritiska na mesto injiciranja.
- Med injiciranjem ne premikajte peresnika.

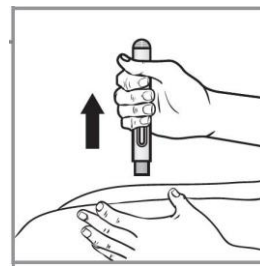


Korak 7:

Odmaknite prazen peresnik s kože.

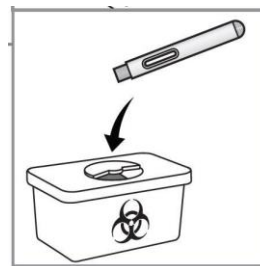
Varovalo igle bo popolnoma pokrilo iglo.

Preverite, ali je v oknu rožnati bat, kar pomeni, da je bil injiciran celoten odmerek.



Odstranjevanje odpadkov:

Prazen peresnik odstranite v vsebnik za odlaganje ostrih predmetov.



Posvetujte se z zdravstvenim delavcem o navodilih za pravilno odstranjevanje napolnjenega vsebnika za odlaganje ostrih predmetov.

Vsebnik za odlaganje ostrih predmetov lahko kupite v lekarni.

- Vsebnika za odlaganje ostrih predmetov ne zavržite med gospodinjske odpadke.
- Ne reciklirajte.
- Vsebnik vedno shranjujte nedosegljivega otrokom.

C. Nega kože na mestu injiciranja

Če se na mestu injiciranja pojavi krvavitev, nanj pritisnite zloženec.

- Mesta injiciranja ne masirajte.

Po potrebi injekcijsko mesto prekrijte z obližem.

Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.