

Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Benepali, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMA/H/C/004007/N/0083).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/benepali>

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benepali 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 25 mg.

Etanercept este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN în cadrul unui sistem de exprimare pe celule mamifere, de ovar de hamster chinezesc (OHC).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluția este limpede până la ușor opalescentă, incoloră sau de culoare galben deschis și este formulată la un pH de $6,2 \pm 0,3$. Osmolalitatea soluției este de 325 ± 35 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

În asociere cu metotrexatul, Benepali este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide aflate în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii, inclusiv metotrexatul (cu excepția cazurilor în care acesta este contraindicat) a fost inadecvat.

Benepali poate fi administrat ca monoterapie în cazurile de intoleranță la metotrexat sau în situațiile în care nu este indicată continuarea tratamentului cu metotrexat.

De asemenea, Benepali este indicat în tratamentul cazurilor de poliartrită reumatoidă severă, activă și progresivă la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.

Singur sau în asociere cu metotrexatul, Benepali și-a demonstrat capacitatea de a reduce rata de progresie a procesului distructiv articular, determinată prin metode radiologice, și de a îmbunătăți funcția fizică.

Artrita juvenilă idiopatică

Tratamentul poliartritei (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartritei extinse la copii și adolescenți începând cu vârsta de 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Artrita psoriazică

Tratamentul artritei psoriazice active și progresive la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat. Etanerceptul și-a demonstrat capacitatea de a îmbunătăți funcția fizică la pacienții cu artrită psoriazică și de a reduce rata de progresie a procesului distructiv la nivelul articulațiilor periferice, determinată prin radiografii efectuate la pacienții cu subtipuri poliarticulare simetrice ale acestei afecțiuni.

Spondilartrita axială

Spondilita anchilozantă

Tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă activă severă care au prezentat un răspuns inadecvat la tratamentele convenționale.

Spondilartrita axială fără semne radiologice

Tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială severă fără semne radiologice, cu semne obiective de inflamație, indicate de valorile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau dovezi prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), care au avut un răspuns inadecvat la medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS).

Psoriazisul în plăci

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA) (vezi pct. 5.1).

Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți începând cu vârsta de 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea și supravegherea tratamentului cu Benepali vor fi făcute de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratarea poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale fără semne radiologice, psoriazisului în plăci sau forme de psoriazis în plăci la copii și adolescenți. Pacienților cărora li se administrează Benepali trebuie să li se furnizeze Cardul pacientului.

Benepali este disponibil în concentrații de 25 și 50 mg.

Doze

Poliartrita reumatoidă

Doza recomandată este 25 mg de etanercept administrată de două ori pe săptămână. În alternativă, o doză de 50 mg administrată o dată pe săptămână s-a dovedit a fi sigură și eficace (vezi pct. 5.1).

Artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și spondilartrita axială fără semne radiologice

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

Psoriazisul în plăci

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau o doză de 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Tratamentul cu Benepali trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți (vezi pct. 5.1). Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Benepali, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală și hepatică

Ajustarea dozei nu este necesară.

Vârstnici

Ajustarea dozei nu este necesară. Dozele și modul de administrare sunt aceleași ca în cazul adulților cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 ani.

Copii și adolescenți

Benepali este disponibil numai sub formă de seringă preumplută de 25 mg, seringă preumplută de 50 mg și stilou injector (pen) preumplut de 50 mg.

Prin urmare, administrarea Benepali nu este posibilă la pacienții copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză completă de 25 mg sau 50 mg. Pacienților copii și adolescenți care necesită o doză diferită de doza completă de 25 mg sau 50 mg nu trebuie să li se administreze Benepali. Dacă este necesară altă doză, trebuie să se administreze alte medicamente pe bază de etanercept care prezintă această opțiune.

Doza de etanercept depinde de greutatea corporală a pacienților copii și adolescenți. În cazul pacienților având greutatea corporală mai mică de 62,5 kg, doza trebuie stabilită cu acuratețe în mg/kg, utilizând formulele de prezentare pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau formulele de prezentare pulbere pentru soluție injectabilă (pentru instrucțiuni specifice de dozare, vezi mai jos). Pacienților având greutatea corporală de 62,5 kg sau mai mare li se poate administra o doză fixă folosind o seringă preumplută sau un stilou injector (pen) preumplut.

Siguranța și eficacitatea etanercept la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Artrita juvenilă idiopatică

Doza recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maxim de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze sau 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Un flacon cu concentrația de 10 mg poate fi mai potrivit pentru administrarea la copiii cu AJI cu greutatea sub 25 kg.

Nu au fost efectuate studii clinice la copii cu vârsta între 2 și 3 ani. Cu toate acestea, datele limitate privind siguranța dintr-un registru de pacienți sugerează că profilul de siguranță la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 3 ani este similar cu cel observat la adulți și copii și adolescenți cu vârsta peste 4 ani, când li s-a administrat săptămânal o doză de 0,8 mg/kg, subcutanat (vezi pct. 5.1).

În general, nu este aplicabilă utilizarea etanerceptului la copiii cu vârsta sub 2 ani în indicația artrită juvenilă idiopatică.

Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți (la pacienți cu vârste peste 6 ani)

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la maximum 50 mg per doză) o dată pe săptămână timp de cel mult 24 de săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Benepali, trebuie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la maximum 50 mg per doză) o dată pe săptămână.

În general, nu este aplicabilă utilizarea etanerceptului la copiii cu vârsta sub 6 ani în indicația psoriazis în plăci.

Mod de administrare

Benepali este destinat administrării subcutanate (vezi pct. 6.6).

La pct. 7 al prospectului, „Instrucțiuni de utilizare”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

Instrucțiuni detaliate privind variații neintenționate în modul de administrare sau în intervalul de administrare, inclusiv dozele omise, sunt furnizate la punctul 3 al prospectului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sepsis sau risc de sepsis.

Nu trebuie să fie inițiat un tratament cu Benepali la pacienții cu infecții active, inclusiv infecții cronice sau localizate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecții

Înainte, în timpul și după tratamentul cu Benepali, pacienții trebuie evaluați în vederea depistării infecțiilor, luându-se în considerare faptul că timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al etanerceptului este de aproximativ 70 ore (cu variații între 7 și 300 ore).

În cazul utilizării etanerceptului au fost raportate infecții grave, stări de sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste, incluzând infecții fungice invazive, listerioză și legioneloză (vezi pct. 4.8). Aceste infecții au fost provocate de bacterii, micobacterii, fungi, virusuri și paraziți (incluzând protozoare). În unele cazuri, nu au fost identificate anumite infecții fungice și alte infecții oportuniste, ceea ce a condus la întârzierea administrării tratamentului adecvat și uneori la deces. Când se evaluează pacienții pentru riscul de apariție a infecțiilor, trebuie luat în considerare riscul acestora pentru infecții oportuniste relevante (de exemplu, expunere la micoze endemice).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu Benepali trebuie monitorizați îndeaproape. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție gravă, administrarea Benepali trebuie să fie oprită. Siguranța și eficacitatea etanerceptului la pacienții cu infecții cronice nu au fost evaluate. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută atunci când iau în considerare utilizarea Benepali la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice, sau care prezintă stări de fond ce îi pot

predispoze la infecții, cum sunt diabetul zaharat în stadiu avansat sau insuficient controlat.

Tuberculoză

La pacienții cărora li s-a administrat etanercept s-au raportat cazuri de tuberculoză activă, incluzând tuberculoză miliară și tuberculoză cu localizări extra-pulmonare.

Înainte de începerea tratamentului cu Benepali, toți pacienții trebuie evaluați în vederea depistării atât a tuberculozei active, cât și a celei inactivă („latente”). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedente personale de tuberculoză sau posibile contacte anterioare cu pacienți cu tuberculoză și la tratamente imunosupresoare precedente și/sau curente. La toți pacienții trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul pacientului. Se amintește medicilor prescriptori despre riscul rezultatelor fals negative ale testelor cutanate la tuberculină, în special la pacienții care au afecțiuni grave sau care sunt imunocompromiși.

Tratamentul cu Benepali nu trebuie inițiat dacă este diagnosticată tuberculoza activă. Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), trebuie inițiat tratamentul tuberculozei latente, prin administrarea terapiei antituberculoase, înainte de începerea tratamentului cu Benepali și în conformitate cu recomandările locale. În acest caz trebuie evaluat foarte atent raportul beneficiu/risc al terapiei cu Benepali.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă apar semne sau simptome sugestive de tuberculoză (de exemplu: tuse persistentă, cașexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu Benepali.

Reactivarea hepatitei B

S-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții infectați anterior cu virusul hepatitic B (VHB) și cărora li s-au administrat simultan antagoniști de TNF, inclusiv etanercept. Acestea includ raportări ale reactivării hepatitei B la pacienții care au fost depistați anti-HBc pozitivi, dar HBsAg negativi. Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției cu VHB înainte de începerea tratamentului cu Benepali. Pacienților care au fost depistați pozitivi pentru infecția cu VHB li se recomandă să se adreseze unui medic cu experiență în tratamentul hepatitei B. Se impune prudență când se administrează Benepali la pacienți infectați anterior cu VHB. Acești pacienți trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe durata tratamentului și timp de câteva săptămâni după încetarea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate provenite de la pacienții infectați cu VHB și tratați cu terapie antivirală în asociere cu terapie cu antagoniști de TNF. La pacienții care dezvoltă infecții cu VHB, administrarea Benepali trebuie oprită și trebuie inițiată terapia antivirală eficientă, cu tratament de susținere adecvat.

Agravarea hepatitei C

Au existat raportări privind agravarea hepatitei C la pacienții cărora li se administrează etanercept. Benepali trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de hepatită C.

Tratamentul asociat cu anakinra

Administrarea concomitentă de etanercept și anakinra a fost asociată cu un risc crescut de infecții grave și de neutropenie, în comparație cu tratamentul cu etanercept în monoterapie. Această asociere terapeutică nu a prezentat un beneficiu clinic sporit. Prin urmare, utilizarea asociată a Benepali și anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 4.8)

Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă de abatacept și etanercept a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a prezentat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Reacții alergice

Reacțiile alergice asociate administrării etanerceptului au fost raportate în mod frecvent. Reacțiile alergice au inclus angioedem și urticarie; au existat cazuri de reacții grave. În cazul apariției unei reacții alergice grave sau anafilactice, administrarea Benepali trebuie întreruptă imediat, cu inițierea unui tratament adecvat.

Imunosupresie

Există posibilitatea ca antagoniștii de TNF, inclusiv etanercept, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și malignităților, întrucât TNF mediază reacția inflamatorie și modulează răspunsurile imune celulare. În cadrul unui studiu pe 49 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, tratați cu etanercept, nu a apărut niciun indiciu de diminuare a hipersensibilității întârziate, de diminuare a valorilor de imunoglobulină sau de modificare a numerelor populațiilor de celule efectoare.

Doi pacienți cu artrită juvenilă idiopatică au dezvoltat o infecție cu varicelă însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele. În cazul pacienților care au suferit o expunere semnificativă la virusul varicelei trebuie să se întrerupă temporar tratamentul cu Benepali și trebuie avut în vedere tratamentul profilactic cu imunoglobulină specifică virusului varicelo-zosterian.

La pacienții cu imunosupresie nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu etanercept.

Malignități și alte tulburări limfoproliferative

Malignități solide și hematopoietice (cu excepția cancerelor cutanate)

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânului și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.8).

În secțiunile controlate ale studiilor clinice efectuate asupra antagoniștilor de TNF au fost observate mai multe cazuri de limfom în rândul pacienților cărora li s-a administrat un antagonist de TNF decât în rândul pacienților din grupul de control. Cu toate acestea, apariția acestor cazuri a fost rară, iar perioada de urmărire a fost mai scurtă în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament cu antagonist de TNF. În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști de TNF. În cazul pacienților cu poliartrită reumatoidă care prezintă o formă prelungită, cu un nivel înalt de activitate al bolii inflamatorii, există un risc fundamental crescut de apariție a limfoamelor și leucemiei, ceea ce complică evaluarea riscului.

Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul dezvoltării de limfoame, leucemie sau alte malignități hematopoietice sau solide la pacienții tratați cu un antagonist de TNF. Trebuie adoptată o atitudine precaută atunci când se are în vedere instituirea tratamentului cu antagoniști de TNF la pacienții cu afecțiuni maligne în antecedente sau continuarea acestui tratament la pacienții care dezvoltă o afecțiune malignă.

În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârsta sub 22 ani) tratați cu antagoniști de TNF (inițierea tratamentului la vârste ≤ 18 ani), inclusiv etanercept. Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de diverse afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, asociate de obicei cu imunosupresia. Nu poate fi exclus un anume risc de dezvoltare a afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști de TNF.

Cancere cutanate

Melanomul și cancerul cutanat, altul decât melanomul (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) s-au raportat la pacienți cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, incluzând etanercept. Cu o frecvență foarte mică, după punerea pe piață s-au raportat cazuri de carcinom cu celule Merkel la pacienții cărora li s-a administrat etanercept. Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

Asociind rezultatele studiilor clinice controlate s-au observat mai multe cazuri de NMSC la pacienții cărora li s-a administrat etanercept, în comparație cu pacienții din grupul de control, în special la pacienții cu psoriazis.

Vaccinări

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu Benepali. Nu există date disponibile privind transmiterea secundară a infecției prin vaccinuri vii la pacienții cărora li se administrează etanercept. În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu artrită psoriazică, 184 de pacienți au primit, de asemenea, și un vaccin multivalent pneumococic polizaharidic, în săptămâna 4. În cadrul acestui studiu, majoritatea pacienților cu artrită psoriazică cărora li s-a administrat etanercept au fost capabili să producă un răspuns imunitar eficient, prin intermediul celulelor B, la vaccinul polizaharidic pneumococic, dar titrurile în agregat au fost mai scăzute în mod moderat, un număr mic de pacienți prezentând creșteri ale titrurilor de două ori comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat etanercept. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei constatări.

Formarea de autoanticorpi

Tratamentul cu Benepali poate conduce la formarea de anticorpi autoimuni (vezi pct. 4.8).

Reacții hematologice

În cazul pacienților tratați cu etanercept au fost raportate cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică, dintre care unele cu sfârșit letal. Se recomandă o atitudine precaută în cazul pacienților tratați cu Benepali care prezintă antecedente de discrazie sanguină. Toți pacienții și părinții/apartinătorii legali trebuie să fie avertizați asupra faptului că, în cazul în care pacientul dezvoltă semne și simptome care sugerează o discrazie sanguină sau o infecție (de exemplu febră persistentă, dureri în gât, echimoze, sângerări și paloare) în timpul tratamentului cu Benepali, trebuie să solicite imediat asistență medicală. Acestor pacienți trebuie să li se facă investigații de urgență, incluzând numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine; în cazul în care discrazia sanguină se confirmă, tratamentul cu Benepali trebuie oprit.

Tulburări neurologice

Au existat raportări rare de tulburări ale SNC prin demielinizare, la pacienții tratați cu etanercept (vezi pct. 4.8). În plus, au existat raportări rare de polineuropatii demielinizante periferice (incluzând sindromul Guillain-Barré, polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatia demielinizantă și neuropatia motorie multifocală). Deși nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea tratamentului cu etanercept la pacienții cu scleroză multiplă, studiile clinice efectuate cu alți antagoniști de TNF la pacienți cu scleroză multiplă au indicat creșteri ale activității bolii. În cazul prescrierii Benepali la pacienții cu boală demielinizantă pre-existentă sau recentă, precum și la pacienții considerați ca prezentând un risc crescut de a dezvolta o boală demielinizantă, se recomandă o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu, care să includă o evaluare neurologică.

Tratamentul asociat

În cadrul unui studiu clinic controlat cu durată de doi ani la pacienți cu poliartrită reumatoidă, asocierea terapeutică de etanercept și metotrexat nu a furnizat rezultate neașteptate privind siguranța,

iar profilul de siguranță al etanerceptului atunci când este administrat în asociere cu metotrexatul s-a dovedit similar cu profilele raportate în studiile care au utilizat etanercept și metotrexat în monoterapie. Sunt în desfășurare studii pe termen lung, cu scopul de a evalua siguranța utilizării acestei asocieri. Nu a fost stabilită siguranța pe termen lung a utilizării etanerceptului în asociere cu alte medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB).

Nu a fost studiată utilizarea etanerceptului în asociere cu alte tratamente sistemice sau cu fototerapie pentru tratamentul psoriazisului.

Insuficiența renală și hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (vezi pct. 5.2), nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; experiența clinică privind acești pacienți este limitată.

Insuficiența cardiacă congestivă

Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută în cazul utilizării Benepali la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață, de cazuri de agravare a ICC la pacienți care utilizau etanercept, cu sau fără prezența unor factori precipitanți identificabili. De asemenea, au existat raportări rare (< 0,1%) de apariție a ICC, inclusiv ICC la pacienții fără boală cardiovasculară pre-existentă cunoscută. Unii dintre acești pacienți aveau vârsta sub 50 de ani. Două studii clinice de mari dimensiuni, care evaluau utilizarea etanerceptului în cadrul tratamentului ICC, au fost încheiate precoce datorită lipsei de eficacitate. Deși nu au o valoare concluzivă, datele furnizate de unul din aceste studii sugerează o posibilă tendință către agravarea ICC la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu etanercept.

Hepatita alcoolică

Într-un studiu de fază II, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 48 pacienți spitalizați cărora li s-a administrat etanercept sau placebo pentru tratamentul hepatitei alcoolice de intensitate moderată până la severă, etanerceptul nu a fost eficient și rata mortalității la pacienții cărora li s-a administrat etanercept a fost semnificativ mai mare după 6 luni. Prin urmare, Benepali nu trebuie utilizat la pacienți pentru tratamentul hepatitei alcoolice. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută când utilizează Benepali la pacienți care au, de asemenea, hepatită alcoolică de intensitate moderată până la severă.

Granulomatoza Wegener

Un studiu controlat cu placebo, în care 89 de pacienți adulți au fost tratați cu etanercept în plus față de tratamentul standard (incluzând ciclofosamidă sau metotrexat, și glucocorticoizi), cu o durată mediană de 25 de luni, nu a indicat etanerceptul ca fiind un tratament eficient pentru granulomatoza Wegener. Incidența afecțiunilor maligne non-cutanate, de diferite tipuri, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu etanercept decât la cei din grupul de control. Benepali nu este recomandat ca tratament al granulomatozei Wegener.

Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet zaharat

Au fost raportate cazuri de hipoglicemie în urma inițierii tratamentului cu etanercept la pacienții care primeau medicație anti-diabetică, necesitând o reducere a medicației anti-diabetice la unii din acești pacienți.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În studiile de fază 3 referitoare la poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă, nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește evenimentele adverse, evenimentele adverse grave și infecțiile grave survenite la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare care au primit

etanercept, comparativ cu pacienții mai tineri. Cu toate acestea, trebuie adoptată o atitudine precaută în cazul tratării vârstnicilor și trebuie acordată o atenție deosebită în ceea ce privește apariția infecțiilor.

Copii și adolescenți

Vaccinări

În măsura posibilului, în cazul copiilor și adolescenților se recomandă actualizarea tuturor imunizărilor, în conformitate cu schemele de imunizare aflate în vigoare, înainte de inițierea tratamentului cu etanercept (vezi Vaccinări, mai sus).

Benepali conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 25 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul asociat cu anakinra

S-a constatat că pacienții adulți tratați cu etanercept și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave, în comparație cu pacienții tratați fie cu etanercept, fie cu anakinra, în monoterapie (date din arhivă).

În plus, în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cărora li s-a administrat metotrexat ca tratament de fond, pacienții tratați cu etanercept și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave (7%) și a neutropeniei, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat etanercept (vezi pct. 4.4 și 4.8). Asocierea terapeutică dintre etanercept și anakinra nu a prezentat un beneficiu clinic crescut și, prin urmare, nu este recomandată.

Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă de abatacept și etanercept a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Tratamentul asociat cu sulfasalazină

În cadrul unui studiu clinic la pacienți adulți cărora li s-au administrat doze stabilite de sulfasalazină, la care s-a asociat tratamentul cu etanercept, pacienții din grupul care a primit asocierea terapeutică au prezentat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a numărului mediu de leucocite, în comparație cu grupurile tratate numai cu etanercept sau numai cu sulfasalazină. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută. Medicii trebuie să dea dovadă de precauție atunci când iau în considerare terapia asociată cu sulfasalazină.

Non-interacțiuni

În cadrul studiilor clinice nu au fost observate interacțiuni în cazul administrării etanerceptului împreună cu glucocorticoizi, salicilați (cu excepția sulfasalazinei), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), analgezice sau metotrexat (pentru indicații privind vaccinarea, vezi pct. 4.4).

În cadrul studiilor cu metotrexat, digoxină sau warfarină, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă în vedere utilizarea de măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu Benepali și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

Sarcina

Studiile de toxicitate asupra procesului de dezvoltare, efectuate la șobolani și iepuri, nu au evidențiat niciun efect dăunător asupra fătului sau șobolanului nou-născut, datorat etanerceptului. Efectele etanercept asupra rezultatelor sarcinii au fost investigate în două studii observaționale de cohortă. O rată mai mare de apariție a defectelor congenitale majore s-a observat în cadrul unui studiu observațional care a comparat sarcinile expuse la etanercept ($n = 370$) în timpul primului trimestru, cu sarcinile neexpuse la etanercept sau la alți inhibitori de TNF ($n = 164$) (raportul cotelor ajustat 2,4, ÎI 95%: 1,0-5,5). Tipurile de defecte congenitale majore au fost similare cu cele raportate cel mai frecvent la populația generală și nu s-a identificat niciun tipar particular al anomaliilor. Nu s-a observat nicio modificare a ratei avorturilor spontane, a copiilor născuți morți sau a malformațiilor minore. Într-un alt studiu observațional, un registru multi-național, care a comparat riscul apariției de efecte nefavorabile ale sarcinii la femeile expuse la etanercept în timpul primelor 90 de zile de sarcină ($n = 425$) cu cele expuse la medicamente non-biologice ($n = 3497$) a evidențiat că nu a existat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale majore (raportul cotelor [RC] neajustat = 1,22, ÎI 95%: 0,79-1,90, RC ajustat = 0,96, ÎI 95%: 0,58-1,60 după ajustarea pentru țară, boală maternă, paritate, vârstă maternă și fumat la începutul sarcinii). De asemenea, acest studiu nu a arătat creșterea riscului de apariție a defectelor congenitale minore, nașteri premature, copii născuți morți sau de infecții în primul an de viață pentru sugarii născuți de femei expuse la etanercept pe parcursul sarcinii. Benepali trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Etanercept traversează placenta și a fost detectat în serul sugarilor născuți din paciente tratate cu etanercept în timpul sarcinii. Impactul clinic al acestui fapt nu este cunoscut; totuși, sugarii pot prezenta un risc crescut de infecții. În general, nu este recomandată administrarea vaccinurilor cu virusuri vii la sugari timp de 16 săptămâni după ultima doză de Benepali administrată mamei.

Alăptarea

La femeile de șobolan care alăptau, după administrare subcutanată, etanerceptul a fost excretat în lapte și a fost detectat în serul puilor alăptați. Informațiile limitate din literatura de specialitate publicată indică faptul că etanercept a fost detectat în concentrații scăzute în laptele uman. Etanercept ar putea fi luat în considerare pentru utilizare în timpul alăptării, ținând cont atât de beneficiul alăptării pentru copil, cât și de beneficiul tratamentului pentru femeie.

Deși este de așteptat ca expunerea sistemică a sugarului alăptat să fie scăzută, deoarece etanercept este în mare măsură metabolizat în tractul gastrointestinal, sunt disponibile date limitate cu privire la gradul de expunere sistemică a sugarului alăptat. Prin urmare, administrarea vaccinurilor vii atenuate (de exemplu, vaccinul BCG) la un sugar alăptat, în timp ce mama urmează tratament cu etanercept, poate fi avută în vedere la 16 săptămâni după întreruperea alăptării (sau mai devreme, în cazul în care concentrațiile serice de etanercept la sugar sunt nedetectabile).

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind toxicitatea peri- și postnatală a etanerceptului, precum și efectele acestuia asupra fertilității și performanței reproductive generale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Etanercept nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacțiile la locul de injectare (cum ar fi durerea, tumefierea, pruritul, eritemul și sângerările la locul injectării), infecții (cum ar fi infecții ale tractului respirator superior, bronșită, infecții ale vezicii urinare și infecții cutanate), cefalee, reacții alergice, apariția autoanticorpilor, pruritul și febra.

De asemenea, au fost raportate reacții adverse severe în timpul tratamentului cu etanercept. Antagoniștii TNF, cum este etanerceptul, afectează sistemul imunitar, iar utilizarea lor poate afecta mecanismele de apărare ale organismului împotriva infecției și a cancerului. Infecțiile severe afectează mai puțin de 1 din 100 pacienți tratați cu etanercept. Au fost raportate inclusiv infecții letale sau care pot pune viața în pericol și septicemie. De asemenea, în timpul utilizării etanerceptului au fost raportate diferite malignități, printre care cancerul de sân, de plămân, cutanat și ganglionar (limfom).

Reacții adverse grave hematologice, neurologice și autoimune au fost, de asemenea, raportate. Acestea includ și cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică. Reacții de demielinizare la nivelul sistemului nervos central și periferic au fost raportate rar și, respectiv, foarte rar în timpul tratamentului cu etanercept. Au fost raportate cazuri rare de lupus, de afecțiuni asociate cu lupusul și de vasculită.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Lista de reacții adverse prezentată mai jos se bazează pe experiența acumulată în cadrul studiilor clinice și al experienței ulterioare punerii pe piață.

În cadrul clasificării sistemice pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate conform criteriului frecvențelor de apariție (numărul de pacienți la care se așteaptă să apară respectiva reacție adversă), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/1,000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Infecție (incluzând infecție a tractului respirator superior, bronșită, cistită, infecție cutanată)*		Infecții grave (incluzând pneumonie, celulită, artrită bacteriană, sepsis și infecție parazitară)*	Tuberculoză, infecții oportuniste (incluzând infecții invazive fungice, protozoarice, bacteriene, micobacteriene atipice, virale și Legionella)*		Reactivarea hepatitei B, listeria
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Cancere cutanate non-melanom* (vezi pct. 4.4)	Melanom malign (vezi pct. 4.4), limfom, leucemie		Carcinom cu celule Merkel (vezi pct. 4.4), sarcom Kaposi

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie, anemie, leucopenie, neutropenie	Pancitopenie*	Anemie aplastică*	Histiocitoză hemofagocitară (sindrom de activare macrofagică)*
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat), formarea de autoanticorpi*	Vasculită (incluzând vasculită cu anticorpi citoplasmatici antineutrofilici pozitivi)	Reacții alergice grave /anafilactice (incluzând angioedem, bronhospasm), sarcoidoză		Agravarea simptomelor de dermatomiozită
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee,			Cazuri de demielinizare ale SNC care sugerează scleroza multiplă sau stări de demielinizare locală cum sunt nevrita optică și mielita transversă (vezi pct. 4.4), evenimente demielinizante periferice, inclusiv sindromul Guillain-Barré, polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatie demielinizantă și neuropatie motorie multifocală (vezi pct. 4.4), convulsie		
Tulburări oculare			Uveită, sclerită			
Tulburări cardiace			Agravarea insuficienței cardiace congestive (vezi pct. 4.4)	Insuficiență cardiacă congestivă nou instalată (vezi pct. 4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză		

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
				pulmonară)*		
Tulburări gastro-intestinale			Boală inflamatorie intestinală			
Tulburări hepatobiliare			Valori crescute ale enzimelor hepatice*	Hepatită autoimună*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, erupții cutanate tranzitorii	Angioedem, psoriazis (incluzând psoriazisul incipient sau agravat și cel pustular, în principal palmar și plantar), urticarie, erupții cutanate psoriaziforme,	Sindrom Stevens-Johnson, vasculită cutanată (incluzând vasculită de hipersensibilitate), eritem poliform, Reacții lichenoide	Necroliză epidermică toxică	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Lupus eritematos cutanat, lupus eritematos cutanat subacut, sindrom lupoid		
Tulburări renale și ale căilor urinare				Glomerulonefrită		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, echimoze, eritem, prurit, durere, tumefiere)*	Pirexie				

* Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate, mai jos.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Malignități și alte tulburări limfoproliferative

Au fost observate o sută douăzeci și nouă (129) de noi malignități de diferite tipuri, la 4114 pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați în cadrul studiilor clinice efectuate cu etanercept pentru un timp aproximativ de până la 6 ani, inclusiv 231 de pacienți tratați cu etanercept în asociere cu metotrexat în cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă. Ratele și incidențele de apariție în cadrul acestor studii clinice au fost similare cu cele anticipate pentru populația studiată. Un număr total de 2 malignități a fost raportat în cadrul studiilor clinice cu durata aproximativă de 2 ani, care au inclus 240 de pacienți cu artrită psoriazică tratați cu etanercept. În cadrul studiilor clinice efectuate pe o perioadă mai mare de 2 ani, la 351 de pacienți cu spondilită anchilozantă, au fost raportate 6 malignități la pacienții tratați cu etanercept. La un grup de 2711 pacienți cu psoriazis în plăci tratați cu etanercept în cadrul studiilor dublu-orb și deschise cu durata de până la 2,5 ani au fost raportate 30 malignități și 43 cancere cutanate, altele decât melanomul.

La un grup de 7416 pacienți tratați cu etanercept, incluși în studii privind poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și psoriazisul, au fost raportate 18 limfoame.

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate, de asemenea, diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânului și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.4).

Reacții la locul de injectare

Pacienții cu boli reumatice tratați cu etanercept au prezentat o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor apărute la locul de injectare, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (36% față de 9%). Reacțiile la locul de injectare au apărut, de obicei, în prima lună. Durata lor medie aproximativă a fost de 3 până la 5 zile. În grupurile de tratament cu etanercept, în majoritatea cazurilor de reacții la locul de injectare nu a fost administrat niciun tratament, iar pentru majoritatea pacienților care au primit totuși un tratament acesta a constat în medicamente topice, cum sunt corticosteroizii, sau în antihistaminice orale. În plus, unii pacienți au dezvoltat o revenire a reacțiilor la locul de injectare caracterizată printr-o reacție a pielii la locul ultimei injecții, împreună cu apariția simultană de reacții la locurile de injectare folosite anterior. Aceste reacții au fost, în general, tranzitorii, și nu au revenit pe durata tratamentului.

În cadrul studiilor clinice controlate, la pacienți cu psoriazis în plăci, aproximativ 13,6% dintre pacienții tratați cu etanercept au dezvoltat reacții la locul de injectare, față de 3,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, pe durata primelor 12 săptămâni de tratament.

Infecții grave

În studiile controlate cu placebo nu a fost observată nicio creștere a incidenței infecțiilor grave (letale, care amenință supraviețuirea sau care necesită spitalizare sau tratament antibiotic pe cale intravenoasă). Infecțiile grave au apărut la 6,3% din pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu etanercept timp de cel mult 48 luni. Acestea au inclus abcese (cu diferite localizări), bacteriemie, bronșită, bursită, celulită, colecistită, diaree, diverticulită, endocardită (suspectată), gastroenterită, hepatită B, herpes zoster, ulcer de gambă, infecții bucale, osteomielită, otită, peritonită, pneumonie, pielonefrită, sepsis, artrită septică, sinuzită, infecții cutanate, ulcere cutanate, infecții ale tractului urinar, vasculită și infectarea plăgilor. În cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă, în care pacienții au fost tratați fie cu etanercept în monoterapie, fie cu metotrexat în monoterapie, fie cu etanercept în asociere cu metotrexat, ratele de apariție a infecțiilor grave au fost similare la toate grupurile de tratament. Totuși, nu poate fi exclusă perspectiva ca asocierea dintre etanercept și metotrexat să fie asociată cu o creștere a ratei infecțiilor.

Nu au fost constatate diferențe în ceea ce privește ratele de apariție a infecțiilor între pacienții tratați cu etanercept și cei cărora li s-a administrat placebo pentru psoriazis în plăci în cadrul studiilor placebo-controlate cu durata de până la 24 de săptămâni. Infecțiile grave apărute la pacienții tratați cu etanercept au inclus celulită, gastroenterită, pneumonie, colecistită, osteomielită, gastrită, apendicită, fasciită *streptococică*, miozită, șoc septic, diverticulită și abcese. În cadrul studiilor efectuate în regim dublu-orb și în regim deschis la pacienți cu artrită psoriazică, un pacient a raportat o infecție gravă (pneumonie).

În cursul utilizării etanerceptului au fost raportate infecții grave și letale; agenții patogeni raportați au inclus bacterii, micobacterii (inclusiv agentul cauzator al tuberculozei), virusuri și fungi. Unele din aceste infecții au intervenit în primele câteva săptămâni după inițierea tratamentului cu etanercept, la pacienții care prezentau patologii subiacente (de exemplu: diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, antecedente de infecții active sau cronice), în plus față de poliartrita reumatoidă (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Benepali ar putea crește rata mortalității la pacienții cu stare de sepsis instalată.

Infecțiile oportuniste au fost raportate în asociere cu etanercept, incluzând infecții invazive fungice, parazitare (incluzând protozoarice), virale (incluzând herpes zoster), bacteriene (incluzând *Listeria* și *Legionella*) și infecții micobacteriene atipice. Într-un set comun de date provenite din studiile clinice, frecvența generală a infecțiilor oportuniste a fost de 0,09% pentru 15402 subiecți cărora li s-a administrat etanercept. Rata de expunere ajustată a fost de 0,06 evenimente pentru 100 pacienți-ani. În

experiența după punerea medicamentului pe piață, aproximativ jumătate dintre toate raportările de caz privind infecțiile oportuniste la nivel mondial au fost infecții fungice invazive. Cel mai frecvent raportate infecții fungice invazive au inclus *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* și *Histoplasma*. Infecțiile fungice invazive au reprezentat mai mult de jumătate din cazurile letale la pacienții care au prezentat infecții oportuniste. Majoritatea raportărilor cu evoluție letală au fost la pacienți cu pneumonie cu *Pneumocystis*, infecții fungice sistemice nespecificate și aspergiloză (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

La pacienții adulți au fost efectuate teste ale mostrelor de ser în scopul detectării autoanticorpilor, în momente diferite. Dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă evaluați pentru prezența anticorpilor antinucleari (AAN), procentul de pacienți care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru AAN ($\geq 1:40$) a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu etanercept (11%) decât în rândul pacienților tratați cu placebo (5%). Procentul pacienților care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru anticorpii anti-ADN dublu catenar a fost, de asemenea, mai mare, atât la dozarea radioimunologică (15% dintre pacienții tratați cu etanercept față de 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo), cât și la testul cu *Crithidia luciliae* (3% dintre pacienții tratați cu etanercept față de niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo). Proporția pacienților tratați cu etanercept care au dezvoltat anticorpi anti-cardiolipină a fost la fel de mare ca și în cazul pacienților tratați cu placebo. Impactul pe termen lung al tratamentului cu etanercept asupra evoluției bolilor autoimune nu este cunoscut.

Au fost raportate cazuri rare de pacienți, incluzând pacienți cu factor reumatoid pozitiv, care au dezvoltat alți autoanticorpi în asociație cu un sindrom lupoid sau cu erupții compatibile, din punct de vedere al aspectului clinic și rezultatelor biopsiei, cu lupusul cutanat subacut sau cu lupusul discoid.

Pancitopenia și anemia aplastică

Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de pancitopenie și anemie aplastică, dintre care unele au avut sfârșit letal (vezi pct. 4.4).

Boala pulmonară interstițială

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,06% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale a fost de 0,47% (mai puțin frecvent). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de boală pulmonară interstițială (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), dintre care unele au avut evoluție letală.

Tratamentul asociat cu anakinra

În cadrul studiilor în care pacienților adulți li s-a administrat tratament concomitent cu etanercept și anakinra, s-a observat o rată de apariție a infecțiilor grave mai mare decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat etanercept în monoterapie, iar 2% dintre pacienți (3/139) au dezvoltat neutropenie (numărul absolut al neutrofilelor $< 1000/\text{mm}^3$). Aflat în condiții de neutropenie, un pacient a dezvoltat celulită, care s-a rezolvat după spitalizare (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Valori crescute ale enzimelor hepatice

În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat ca medicație concomitentă a fost de 0,54% (mai puțin frecvent). În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate care permiteau tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice a fost de 4,18% (frecvent).

Hepatita autoimună

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,02% (rară). În studiile clinice controlate care au

permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune a fost de 0,24% (mai puțin frecvent).

Copii și adolescenți

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

În general, evenimentele adverse apărute la pacienții copii cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare, din punct de vedere al frecvenței de apariție și tipului de reacție, cu cele observate la pacienții adulți. Diferențele față de pacienții adulți, împreună cu alte aspecte particulare, sunt discutate în paragrafele de mai jos.

Tipurile de infecții observate în cadrul studiilor clinice la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, au fost, în general, ușoare până la moderate și concordante cu cele observate în mod obișnuit la populația de pacienți copii și adolescenți din ambulator. Evenimentele adverse grave raportate au inclus varicela însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele (vezi și pct. 4.4), apendicită, gastroenterită, depresie/tulburări de personalitate, ulcer cutanat, esofagită/gastrită, șoc septic cu streptococ de grup A, diabet zaharat de tip I precum și infecții ale țesuturilor moi și infecții ale plăgilor post-operatorii.

În cadrul unui studiu la copii cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, 43 din cei 69 (62%) de copii au suferit o infecție pe durata tratamentului cu etanercept, în 3 luni de studiu (prima parte, în regim deschis), iar frecvența și gravitatea infecțiilor a fost similară la cei 58 de pacienți care au încheiat cele 12 luni de extensie a studiului, cu tratament în regim deschis. Tipurile și proporția evenimentelor adverse întâlnite la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare cu cele observate în cadrul studiilor cu etanercept la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, majoritatea fiind ușoare. Au fost raportate câteva reacții adverse, mai frecvent în rândul celor 69 de pacienți cu artrită juvenilă idiopatică cărora li s-a administrat tratament cu etanercept timp de 3 luni, decât în rândul celor 349 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă. Acestea includ cefalee (19% dintre pacienți, 1,7 evenimente per pacient-an), greață (9%, 1,0 evenimente per pacient-an), durere abdominală (19%, 0,74 evenimente per pacient-an) și vărsături (13%, 0,74 evenimente per pacient-an).

În cadrul studiilor clinice privind artrita juvenilă idiopatică, s-au raportat patru cazuri de sindrom de activare macrofagică.

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

În cadrul unui studiu cu durata de 48 de săptămâni, la 211 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci, reacțiile adverse raportate au fost similare cu cele observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice la pacienți cu poliartrită reumatoidă nu s-a impus necesitatea limitării dozelor din cauza toxicității. Cel mai înalt nivel de dozare evaluat a fost reprezentat de o încărcare intravenoasă de 32 mg/m² urmată de doze subcutanate de 16 mg/m², administrate de două ori pe săptămână. Un pacient cu poliartrită reumatoidă și-a auto-administrat din greșeală o doză subcutanată

de 62 mg de etanercept, de două ori pe săptămână timp de 3 săptămâni, fără să înregistreze reacții adverse. Nu există antidot cunoscut pentru etanercept.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), codul ATC: L04AB01

Benepali este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Factorul de necroză tumorală (TNF) reprezintă o citokină dominantă în cadrul procesului inflamator al poliartritei reumatoide. Valorile crescute de TNF se regăsesc, de asemenea, în membrana sinovială și în plăcile psoriazice ale pacienților cu artrită psoriazică, precum și în serul și în țesutul sinovial al pacienților cu spondilită anchilozantă. În cazul psoriazisului în plăci, infiltrarea cu celule inflamatorii, inclusiv cu celule T, conduce la o creștere a valorilor TNF în leziunile psoriazice, comparativ cu valorile existente în pielea neafectată. Etanerceptul este un inhibitor competitiv al legării TNF pe receptorii săi de pe suprafața celulelor, inhibând în acest fel activitatea biologică a TNF. TNF și limfotoxina sunt citokine pro-inflamatorii care se leagă pe două tipuri distincte de receptori de pe suprafața celulară: receptorul factorului de necroză tumorală de 55-kilodaltoni (p55) și cel de 75-kilodaltoni (p75) (TNFR). Ambele tipuri de receptori există în mod natural, atât în forma legată de membrană, cât și în forma solubilă. Se consideră că tipul solubil de TNFR reglează activitatea biologică a TNF.

TNF și limfotoxina se găsesc în principal sub formă de homotrimeri, activitatea lor biologică fiind dependentă de legarea încrucișată cu TNFR de pe suprafața celulară. Receptorii dimerici solubili precum etanerceptul posedă o afinitate pentru TNF mai mare decât a receptorilor monomerici și reprezintă inhibitori competitivi ai legării TNF pe receptorii săi celulari cu un grad de potență semnificativ mai mare. În plus, utilizarea unui fragment Fc imunoglobulinic ca element de fuziune în construcția unui receptor dimeric este de natură să confere un timp de înjumătățire serică mai lung.

Mecanism de acțiune

O mare parte din patologia articulară care intervine în poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, precum și din patologia cutanată care intervine în psoriazisul în plăci, este mediată de molecule pro-inflamatorii, ce fac parte dintr-o rețea cinetică controlată de TNF. Se consideră că mecanismul de acțiune al etanerceptului constă în inhibarea competitivă a legării TNF la TNFR de pe suprafața celulelor, inhibând astfel răspunsurile celulare mediate de TNF și conducând la inactivitatea biologică a TNF. Etanerceptul poate, de asemenea, modula răspunsurile biologice controlate de alte molecule aflate mai jos în cascada funcțională (de exemplu citokine, molecule de adeziune sau proteinaze), a căror acțiune este indusă sau reglată de TNF.

Eficacitate și siguranță clinică

Această secțiune prezintă date obținute în cadrul a patru studii randomizate și controlate, efectuate la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, un studiu la pacienți adulți cu artrită psoriazică, un studiu la pacienți adulți cu spondilită anchilozantă, două studii la pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice, patru studii la pacienți adulți cu psoriazis în plăci, trei studii asupra artritei juvenile idiopatice și un studiu la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă

Eficacitatea etanerceptului a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 234 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă la care s-a înregistrat un eșec terapeutic cu cel puțin unul dar nu mai mult de patru medicamente antireumatice

modificatoare ale evoluției bolii (MARMB). Au fost administrate doze s.c. de 10 mg sau 25 mg de etanercept sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 6 luni consecutive. Rezultatele acestui studiu controlat au fost exprimate în procente de ameliorare a poliartritei reumatoide, utilizând criteriile de răspuns ale *American College of Rheumatology* (ACR).

Răspunsurile ACR 20 și 50 au fost mai mari în cazul pacienților tratați cu etanercept, la 3 și la 6 luni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (ACR 20: etanercept 62% și 59%, placebo 23% și 11% respectiv la 3 și 6 luni; ACR 50: etanercept 41% și 40%, placebo 8% și 5% respectiv la 3 și 6 luni; $p < 0,01$ etanercept față de placebo în toate momentele de referință, atât pentru răspunsul ACR 20 cât și pentru ACR 50).

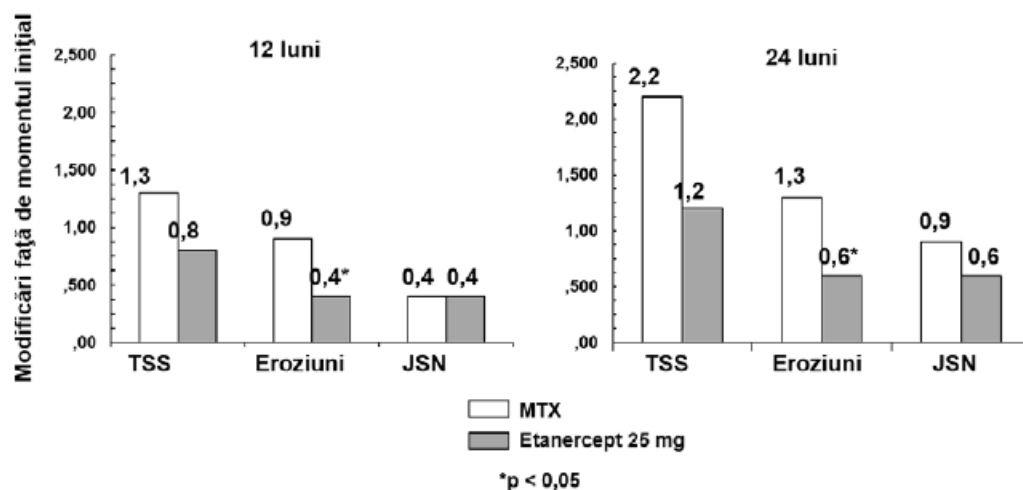
Aproximativ 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat etanercept au obținut un răspuns ACR 70 la 3 și 6 luni, față de mai puțin de 5% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. În rândul pacienților cărora li s-a administrat etanercept, răspunsurile clinice au apărut, în general, în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, ele fiind obținute aproape întotdeauna în decurs de 3 luni. A fost observată o relație doză-răspuns; rezultatele obținute cu doza de 10 mg au fost intermediare între cele obținute cu placebo și cele obținute cu doza de 25 mg. Etanercept a obținut rezultate semnificativ mai bune decât placebo la toate componentele criteriilor ACR, precum și la alte măsurători ale activității poliartritei reumatoide care nu sunt incluse în criteriile de răspuns ACR, precum redoarea matinală. La fiecare 3 luni, pe durata studiului, a fost completat un chestionar de evaluare a sănătății HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), care a inclus aspecte privind invaliditatea, vitalitatea, sănătatea mentală, starea generală de sănătate și subdomeniile stării de sănătate asociate cu poliartrita. Toate subdomeniile HAQ au înregistrat rezultate îmbunătățite la pacienții tratați cu etanercept, în comparație cu pacienții din grupul de control, la 3 și 6 luni.

După întreruperea tratamentului cu etanercept, simptomele poliartritei au revenit, în general, în decurs de o lună. Conform rezultatelor studiilor deschise, reintroducerea tratamentului cu etanercept după o întrerupere de cel mult 24 de luni a condus la obținerea unor răspunsuri de aceeași amploare ca cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat etanercept fără întrerupere. În cadrul extensiilor de studii clinice, efectuate în regim deschis, au fost observate răspunsuri stabile și durabile timp de până la 10 ani la pacienții cărora li s-a administrat etanercept fără întrerupere.

Compararea eficacității etanerceptului cu cea a metotrexatului a reprezentat obiectivul final principal al unui al treilea studiu randomizat, controlat față de medicație activă, cu evaluări radiografice în regim orb, la 632 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă (durată < 3 ani), care nu au primit anterior tratament cu metotrexat. Au fost administrate doze subcutanate (s.c.) de 10 mg sau 25 mg de etanercept, de două ori pe săptămână timp de cel mult 24 de luni. Dozele de metotrexat au fost crescute de la 7,5 mg pe săptămână până la un maximum de 20 mg pe săptămână în primele 8 săptămâni ale studiului, apoi au fost menținute timp de cel mult 24 de luni. În cazul dozei de 25 mg de etanercept, îmbunătățirile clinice, inclusiv începutul acțiunii în decurs de 2 săptămâni, au fost similare cu cele constatate în studiile clinice anterioare, ele fiind menținute pe întreaga durată până la 24 de luni. La momentul inițial pacienții prezentau un grad moderat de invaliditate, tradus prin scoruri ale HAQ de 1,4 până la 1,5. Tratamentul cu doza de 25 mg de etanercept a condus la îmbunătățiri substanțiale la 12 luni, când aproximativ 44% dintre pacienți au obținut un scor HAQ normal (mai mic de 0,5). Acest beneficiu s-a menținut în cel de-al doilea an de studiu.

În acest studiu, distrucția structurală articulară a fost evaluată prin metode radiografice și exprimată sub forma modificărilor scorului total Sharp (TSS) și componentelor sale, scorului de eroziune și scorului de îngustare a spațiului articular (JSN). Interpretarea radiografiilor mâinilor/zonelor carpiene și picioarelor a fost făcută la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Doza de 10 mg etanercept a avut un efect mai scăzut, în mod consecvent, asupra distrucției structurale, decât cea de 25 mg. Doza de 25 mg etanercept a fost semnificativ superioară metotrexatului din punctul de vedere al scorurilor de eroziune, atât la 12, cât și la 24 de luni. Diferențele apărute în TSS și JSN între metotrexat și doza de 25 mg etanercept nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Rezultatele sunt prezentate în figura de mai jos.

Progresia radiografică: comparația etanercept vs. metotrexat la pacienții cu PR cu vechime < 3 ani



Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat față de medicație activă, au fost comparate eficacitatea clinică, siguranța utilizării și evoluția PR înregistrată prin mijloace radiologice la pacienții tratați cu etanercept în monoterapie (25 mg de două ori pe săptămână), cu metotrexat în monoterapie (7,5 până la 20 mg pe săptămână, valoarea mediană a dozei fiind de 20 mg) și cu o asociere de tratamente cu etanercept și metotrexat instituite în mod concomitent, la 682 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă cu vechime de 6 luni până la 20 de ani (valoarea mediană de 5 ani), care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la cel puțin un medicament antireumatic modificator al evoluției bolii (MARMB), altul decât metotrexatul.

Pacienții din grupul tratat cu etanercept în asociere cu metotrexat au prezentat răspunsuri ACR 20, ACR 50, ACR 70 și îmbunătățiri ale scorurilor SAB și HAQ semnificativ mai mari, atât la 24 de săptămâni, cât și la 52 de săptămâni, față de pacienții din ambele grupuri de monoterapie (rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos). Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu etanercept și metotrexat, față de monoterapia cu etanercept sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

Rezultatele privind eficacitatea clinică după 12 luni: comparația etanercept vs. metotrexat vs. etanercept în asociere cu metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani

Obiectiv final		Metotrexat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept +Metotrexat (n = 231)
Răspunsuri 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}
SAB	(Scorul ^b) La momentul inițial	5,5%	5,7%	5,5%
	(Scorul ^b) în săptămâna 52	3,0%	3,0%	2,3% ^{†, Φ}
	Remisie ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	La momentul inițial	1,7%	1,7%	1,8%
	În săptămâna 52	1,1%	1,0%	0,8% ^{†, Φ}

^a Pacienții care nu au încheiat o perioadă de 12 luni de participare la studiu au fost considerați ca non-răspondenți.

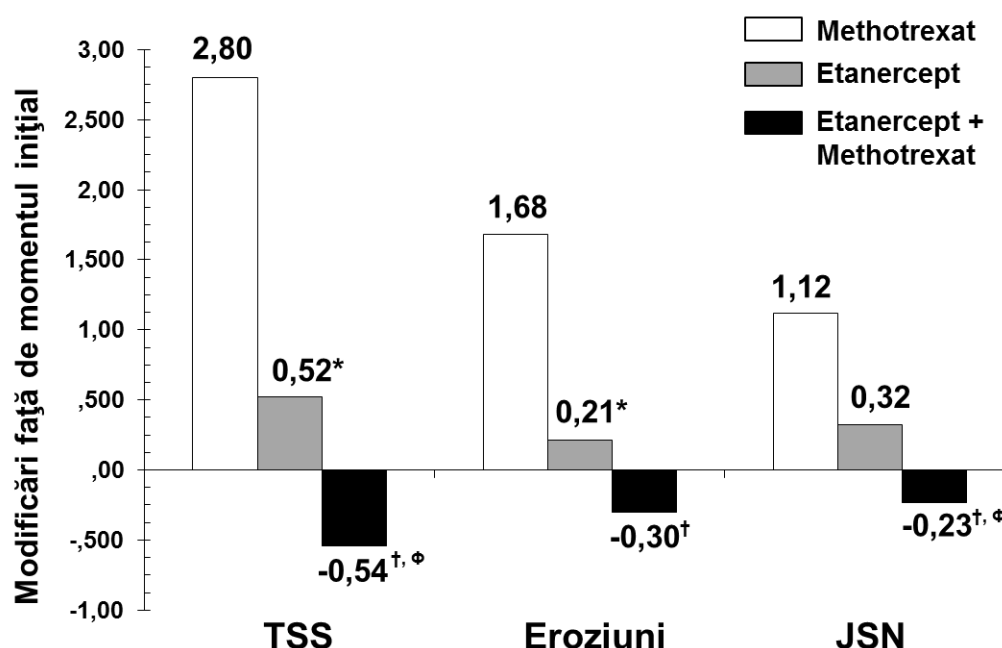
^b Valori medii ale SAB (Scorul de activitate a bolii).

^c Remisia este definită ca o valoare a SAB < 1,6.

Compararea valorilor p, luate două câte două: † = $p < 0,05$ la compararea etanercept + metotrexat vs. metotrexat și $\Phi = p < 0,05$ la compararea etanercept + metotrexat vs. etanercept.

Progresia radiografică la 12 luni a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu etanercept decât în grupul tratat cu metotrexat, în timp ce asocierea terapeutică a celor două a fost semnificativ superioară fiecăreia dintre cele două monoterapii în ceea ce privește încetinirea progresiei radiografice (vezi figura de mai jos).

Progresia radiografică: comparația etanercept vs. metotrexat vs. etanercept în asociere cu metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani (rezultatele la 12 luni)



Compararea valorilor p, luate două câte două: * = $p < 0,05$ la compararea etanercept vs. metotrexat, † = $p < 0,05$ la compararea etanercept + metotrexat vs. metotrexat și $\Phi = p < 0,05$ la compararea etanercept + metotrexat vs. etanercept.

Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu etanercept și metotrexat, față de monoterapia cu etanercept sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni. În mod similar, avantaje semnificative furnizate de monoterapia cu etanercept față de monoterapia cu metotrexat au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

În cadrul unei analize în care toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au fost considerați ca înregistrând o agravare a bolii, procentul de pacienți la care nu s-a constatat o agravare a bolii (modificarea TSS $\leq 0,5$) la 24 de luni a fost mai mare în grupul tratat cu etanercept în asociere cu metotrexat decât în grupurile tratate cu etanercept sau cu metotrexat în monoterapie (62%, 50%, respectiv 36%; $p < 0,05$). Diferența dintre grupul tratat cu etanercept în monoterapie și grupul tratat cu metotrexat în monoterapie a fost, de asemenea, semnificativă ($p < 0,05$). În rândul pacienților care au încheiat perioada completă, de 24 de luni de tratament, în cadrul studiului, proporția celor care nu au înregistrat o agravare a fost de 78%, 70%, respectiv de 61%.

Siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de etanercept (două injecții s.c. de câte 25 mg), administrată o dată pe săptămână, au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 420 de pacienți cu PR activă. În acest studiu, la 53 de pacienți s-a administrat placebo, 214 pacienți au fost tratați cu etanercept în doză de 50 mg o dată pe săptămână și 153 de pacienți au fost tratați cu etanercept în doză de 25 mg de două ori pe săptămână. Profilele de siguranță și eficacitate ale celor două regimuri de tratament cu etanercept au fost comparabile, în săptămâna 8, din punct de vedere al efectelor și cel al semnelor și simptomelor PR; datele obținute în săptămâna 16 nu au indicat o situație de comparabilitate (non-inferioritate) între cele două regimuri terapeutice.

Pacienți adulți cu artrită psoriazică

Eficacitatea etanerceptului a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 205 pacienți cu artrită psoriazică. Pacienții aveau vârsta cuprinsă între 18 și 70 de ani și sufereau de artrită psoriazică activă (≥ 3 articulații tumefiate și ≥ 3 articulații sensibile), în cel puțin una dintre următoarele forme: (1) interesare distală interfalangiană (DIF); (2) artrită poliarticulară (absența nodulilor reumatoizi și prezența psoriazisului); (3) artrită mutilantă; (4) artrită psoriazică asimetrică; sau (5) anchiloză spondiliformă. Pacienții prezentau, de asemenea, psoriazis în plăci, cu o leziune-țintă minimă de ≥ 2 cm în diametru.

Pacienții au fost tratați anterior cu AINS (86%), MARMB (80%), și corticosteroizi (24%). Pacienții aflați pe tratament cu metotrexat (administrat în mod stabil timp de ≥ 2 luni) și-au putut continua tratamentul cu o doză stabilă de ≤ 25 mg pe săptămână de metotrexat. Au fost administrate doze de 25 mg (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni. La sfârșitul studiului dublu-orb, pacienții au putut intra într-un studiu deschis, de extensie pe termen lung, pentru o durată totală de până la 2 ani.

Răspunsurile clinice au fost exprimate sub formă de procente din pacienții care au obținut răspunsurile ACR 20, 50, și 70, precum și procente de îmbunătățire în ceea ce privește criteriile de răspuns în artrita psoriazică (CRAP). Rezultatele sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos.

Răspunsurile pacienților cu artrită psoriazică în cadrul unui studiu controlat cu placebo

Răspuns în artrita psoriazică		Procentaj de pacienți	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Luna 3	15	59 ^b
	Luna 6	13	50 ^b
ACR 50	Luna 3	4	38 ^b
	Luna 6	4	37 ^b
ACR 70	Luna 3	0	11 ^b
	Luna 6	1	9 ^c
CRAP	Luna 3	31	72 ^b
	Luna 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanercept s.c., de două ori pe săptămână

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

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

În rândul pacienților cu artrită psoriazică aflați pe tratament cu etanercept, răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (4 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Etanerceptul s-a dovedit a fi superior față de placebo, în mod semnificativ, la toate criteriile de măsurare a activității bolii ($p < 0,001$), iar răspunsurile obținute cu sau fără tratament concomitent cu metotrexat au fost similare. Calitatea vieții la pacienții cu artrită psoriazică a fost evaluată la fiecare moment de referință, utilizând indicele de invaliditate al HAQ. Indicele de invaliditate a fost semnificativ îmbunătățit, în toate momentele de referință, la pacienții tratați cu etanercept în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo ($p < 0,001$).

Modificările radiografice au fost evaluate în studiul privind artrita psoriazică. S-au efectuat radiografii ale mâinilor și zonelor carpiene la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Scorul total Sharp (TSS) modificat după 12 luni este prezentat în tabelul de mai jos. Într-o analiză în care s-a considerat că toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au prezentat progrese, procentul pacienților fără progresie (modificarea TSS $\leq 0,5$) după 12 luni a fost mai mare în grupul la care s-a administrat etanercept comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (73%, respectiv 47%; $p \leq 0,001$). Efectul etanerceptului asupra progresiei radiografice a fost menținut la pacienții care au continuat tratamentul în timpul celui de-al doilea an. S-a observat încetinirea distrugerii articulare periferice la pacienții cu implicare poliarticulară simetrică.

Modificarea medie anuală (ES) de la valoarea inițială în scorul total Sharp

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

ES = eroare standard

^a p = 0,0001

Tratamentul cu etanercept a produs o îmbunătățire a funcției fizice în timpul perioadei în regim dublu-orb și acest efect benefic s-a menținut în timpul expunerii pe termen lung, de până la 2 ani.

Există dovezi insuficiente privind eficacitatea etanerceptului la pacienții cu artropatii de tipul spondilitei anchilozante și artritei psoriazice mutilante, datorită numărului mic de pacienți studiați.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită psoriazică la regimul terapeutic cu doze de 50 mg, o dată pe săptămână. Dovezile privind eficacitatea regimului terapeutic cu o singură doză pe săptămână la această populație de pacienți se bazează pe datele furnizate de studiile la pacienții cu spondilită anchilozantă.

Pacienți adulți cu spondilită anchilozantă

Eficacitatea etanerceptului în tratamentul spondilitei anchilozante a fost evaluată în cadrul a 3 studii randomizate în regim dublu-orb, care au comparat doza de 25 mg de etanercept, administrată de două ori pe săptămână, cu placebo. Numărul total de pacienți înrolați a fost de 401, dintre care 203 au fost tratați cu etanercept. Cel mai mare dintre aceste studii clinice (n = 277) a înrolat pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 70 de ani, care aveau spondilită anchilozantă activă, definită pe scala vizuală analogică (SVA) prin scoruri ≥ 30 pentru media duratei și intensității redorii matinale, plus scoruri SVA ≥ 30 pentru cel puțin 2 din următorii 3 parametri: evaluarea globală a pacientului; media valorilor SVA pentru durerea nocturnă de spate și durerea totală de spate; media a 10 puncte ale indicelui funcțional Bath pentru spondilita anchilozantă (BASFI). Pacienții care primeau tratament cu MARMB, AINS sau corticosteroizi și-au putut continua aceste tratamente, în doze stabile. Pacienții cu anchiloză completă a coloanei vertebrale nu au fost incluși în studiu. Au fost administrate doze de 25 mg de etanercept (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni, la 138 de pacienți.

Măsura principală a eficacității (ASAS 20) a fost o îmbunătățire de $\geq 20\%$ la cel puțin 3 din cele 4 domenii de evaluare în spondilita anchilozantă (ASAS) (evaluarea globală a pacientului, durerea de spate, BASFI și inflamația), împreună cu absența deteriorării pe domeniul rămas. Răspunsurile ASAS 50 și 70 au utilizat aceleași criterii, cu o îmbunătățire de 50%, respectiv 70%.

În comparație cu placebo, tratamentul cu etanercept a condus la îmbunătățiri semnificative ale ASAS 20, ASAS 50 și ASAS 70, începând de la 2 săptămâni după inițierea tratamentului.

Răspunsurile pacienților cu spondilită anchilozantă în cadrul unui studiu controlat cu placebo

	Procentaj de pacienți	
Răspuns în spondilita anchilozantă	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 săptămâni	22	46 ^a
3 luni	27	60 ^a
6 luni	23	58 ^a
ASAS 50		
2 săptămâni	7	24 ^a
3 luni	13	45 ^a
6 luni	10	42 ^a
ASAS 70		
2 săptămâni	2	12 ^b
3 luni	7	29 ^b
6 luni	5	28 ^b

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

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

În rândul pacienților cu spondilită anchilozantă aflați în tratament cu etanercept, răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Răspunsurile au fost similare în cazul pacienților care primeau și al celor care nu primeau, la momentul inițial, tratamente asociate.

Rezultate similare au fost obținute în urma a 2 studii clinice mai mici, asupra spondilitei anchilozante.

Într-un al patrulea studiu a fost evaluată siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de etanercept (două injecții s.c. de câte 25 mg) administrată o dată pe săptămână, în comparație cu doza de 25 mg de etanercept administrată de două ori pe săptămână în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 356 de pacienți cu spondilită anchilozantă. Profilurile de siguranță și eficacitate ale regimurilor de tratament cu 50 mg o dată pe săptămână și 25 mg de două ori pe săptămână au fost similare.

Pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice

Studiul 1

Eficacitatea etanerceptului în tratarea pacienților cu spondilartrită axială fără semne radiologice (nr-AxSpa) a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, timp de 12 săptămâni, în regim dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 215 pacienți adulți (populație cu intenție de tratament modificată) cu nr-AxSpa activă (cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 de ani), definiți ca pacienții care îndeplinesc criteriile de clasificare ASAS de spondilartrită axială, dar nu și criteriile modificate New York pentru SA. De asemenea, a fost necesar ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau intoleranță la două sau mai multe AINS. În perioada de regim dublu-orb a studiului, pacienților li s-a administrat săptămânal etanercept 50 mg sau placebo, timp de 12 săptămâni. Măsura principală a eficacității (ASAS 40) a fost o îmbunătățire cu 40% a cel puțin trei din cele patru domenii de evaluare ASAS, împreună cu absența deteriorării pentru domeniul rămas. Perioada de regim dublu-orb a fost urmată de o perioadă de studiu deschis în decursul căreia tuturor pacienților li s-a administrat săptămânal etanercept 50 mg, timp de încă 92 de săptămâni. Au fost realizate evaluări RMN ale articulației sacroiliace și ale coloanei vertebrale pentru a evalua inflamația în momentul inițial și în săptămânile 12 și 104.

În comparație cu placebo, tratamentul cu etanercept a condus la îmbunătățiri semnificative statistic ale ASAS 40, ASAS 20 și ASAS 5/6. O îmbunătățire semnificativă a fost observată, de asemenea, în cazul remisiei parțiale ASAS și BASDAI 50. Rezultatele din săptămâna 12 sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Eficacitatea răspunsului în cadrul studiului nr-AxSpa controlat cu placebo: procentaj de pacienți care au atins obiectivele finale

Răspunsurile clinice în perioada dublu-orb a studiului, în săptămâna 12	Placebo n = 106 până la 109*	Etanercept n = 103 până la 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Remisie parțială ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Unii pacienți nu au oferit informații complete pentru fiecare obiectiv final

**ASAS=Evaluări recomandate de Societatea Internațională de Spondilartrită

***Indicele Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^a: p < 0,001, ^b: < 0,01, respectiv ^c: < 0,05, între etanercept și placebo

În săptămâna 12, s-a constatat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pentru articulația sacroiliacă (ASI), măsurat prin RMN la pacienții cărora li s-a administrat etanercept. Modificarea medie ajustată față de momentul inițial a fost 3,8 în cazul pacienților tratați cu etanercept (n = 95) versus 0,8 în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo (n = 105) (p < 0,001). În săptămâna 104, modificarea medie ajustată față de momentul inițial în scorul SPARCC măsurat prin RMN pentru toți subiecții tratați cu etanercept a fost 4,64 pentru ASI (n = 153) și 1,40 pentru coloana vertebrală (n = 154).

Etanerceptul a demonstrat o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic, de la momentul inițial până în săptămâna 12, în comparație cu placebo, la majoritatea evaluărilor legate de calitatea vieții în ceea ce privește starea de sănătate și funcția fizică, inclusiv în scorurile BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* - Indicele funcțional în spondilita anchilozantă Bath), EuroQol 5D Overall Health State Score - Scorul global al stării de sănătate EuroQol 5D) și SF-36 Physical Component Score (Scorul componente fizice SF-36).

Răspunsurile clinice la pacienții din studiul nr-AxSpa cărora li s-a administrat tratament cu etanercept au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 2 ani de tratament. Îmbunătățirile în ceea ce privește calitatea vieții asociată stării de sănătate, respectiv funcția fizică s-au menținut, de asemenea, pe parcursul celor 2 ani de tratament. Datele obținute pe parcursul celor 2 ani nu au furnizat rezultate noi privind siguranța. În săptămâna 104, 8 subiecți au progresat până la un scor de grad 2 bilateral la radiografia coloanei vertebrale conform gradului radiologic modificat New York, indicativ pentru spondilartropatia axială.

Studiul 2

Acest studiu multicentric, în regim deschis, de fază 4, cu 3 perioade de studiu, a evaluat oprirea și reluarea tratamentului cu etanercept la pacienți cu nr-AxSpa activă care au obținut un răspuns adecvat (boală inactivă definită ca Scorul de activitate a bolii spondilită anchilozantă (ASDAS) incluzând proteina C reactivă (CRP) mai mic de 1,3) după 24 de săptămâni de tratament.

209 pacienți adulți cu nr-AxSpa activă (cu vârsta între 18 și 49 de ani), definiți ca acei pacienți care au îndeplinit criteriile de clasificare ale Societății Internaționale de Evaluare a Spondiloartritei (ASAS) pentru spondiloartrita axială (dar nu îndeplinesc criteriile New York modificate pentru SA), având rezultate pozitive la RMN (inflamație activă evidențiată prin RMN înalt sugestivă pentru sacroiliita asociată cu SpA) și/sau hsCRP pozitivă (definită ca proteina C reactivă de mare sensibilitate [hsCRP] >3 mg/l) și simptome active definite prin ASDAS CRP mai mare sau egal cu 2,1 la vizita de screening, au primit în regim deschis etanercept 50 mg săptămânal plus terapie de fond stabilă cu AINS în doza antiinflamatorie optimă tolerată timp de 24 de săptămâni în Perioada 1. A fost necesar, de asemenea ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau intoleranță la două sau mai multe AINS. În

săptămâna 24, 119 pacienți (57%) au atins statusul de boală inactivă și au intrat în Perioada 2 de 40 de săptămâni a fazei de oprire a tratamentului în care subiecții au întrerupt tratamentul cu etanercept, dar au menținut terapia de fond cu AINS. Măsura primară pentru eficiență a fost apariția unui puseu evolutiv de boală (definit ca ASDAS, incluzând viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) mai mare sau egal cu 2,1) în interval de 40 de săptămâni după oprirea tratamentului cu etanercept. Pacienții care au avut puseu evolutiv de boală, au reluat tratamentul cu etanercept 50 mg săptămânal timp de 12 săptămâni (Perioada 3).

În Perioada 2, proporția de pacienți care au prezentat ≥ 1 puseu evolutiv de boală, a crescut de la 22% (25/112) în săptămâna 4 la 67% (77/115) în săptămâna 40. În total, 75% (86/115) dintre pacienți au prezentat un puseu evolutiv de boală, în orice moment de timp în intervalul celor 40 de săptămâni care au urmat opririi tratamentului cu etanercept.

Obiectivul secundar prioritar al Studiului 2 a fost să estimeze timpul până la un nou puseu evolutiv de boală după oprirea tratamentului cu etanercept și în plus să compare timpul până la un nou puseu evolutiv la pacienții din Studiul 1 care au îndeplinit criteriile de includere în Studiul 2, faza de oprire a tratamentului și au continuat tratamentul cu etanercept.

Timpul median până la puseul evolutiv de boală după oprirea tratamentului cu etanercept a fost de 16 săptămâni (ÎI 95%: 13-24 săptămâni). Mai puțin de 25% dintre pacienții din Studiul 1 la care nu s-a oprit tratamentul au prezentat un puseu evolutiv de boală pe parcursul celor 40 de săptămâni echivalente ca în Perioada 2 a Studiului 2. Timpul până la puseul evolutiv de boală a fost în mod semnificativ statistic mai scurt la subiecții care au întrerupt tratamentul cu etanercept (Studiul 2) comparativ cu subiecții care au primit tratament continuu cu etanercept (Studiul 1), $p < 0,0001$.

Din cei 87 de pacienți care au intrat în Perioada 3 și au reluat tratamentul cu etanercept 50 mg săptămânal timp de 12 săptămâni, 62% (54/87) au obținut din nou răspuns clinic de boală inactivă, iar 50% dintre aceștia au atins acest răspuns în interval de 5 săptămâni (ÎI 95%: 4-8 săptămâni).

Pacienți adulți cu psoriazis în plăci

Recomandările de utilizare terapeutică ale etanerceptului la pacienți sunt date la pct. 4.1. Acei pacienți din populația-țintă care „au înregistrat un eșec de tratament” sunt definiți printr-un răspuns insuficient (PASI < 50 sau PGA mai puțin decât bine) sau prin agravarea bolii sub tratament, în condițiile în care au primit un tratament în doză adecvată pentru un timp suficient de lung pentru a permite evaluarea răspunsului cu cel puțin unul dintre cele trei tratamente sistemice majore, după disponibilități.

Nu a fost evaluată eficacitatea etanerceptului față de alte tratamente sistemice la pacienții cu psoriazis în stadii moderate până la severe (responsivi la alte tratamente sistemice) în cadrul unor studii care să compare direct etanerceptul cu alte tratamente sistemice. În schimb, a fost evaluată siguranța și eficacitatea etanerceptului în cadrul a patru studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. Obiectivul final principal de eficacitate în toate cele patru studii a constat în proporția de pacienți din fiecare grup de tratament care au obținut PASI 75 (adică o îmbunătățire de cel puțin 75% a *Psoriasis Area and Severity Index* - aria cutanată afectată de psoriazis și indicele de severitate - față de momentul inițial), după 12 săptămâni.

Primul studiu a fost un studiu de fază 2 la pacienți cu psoriazis în plăci activ, dar stabil din punct de vedere clinic, care afecta $\geq 10\%$ din suprafața corporală și care aveau vârsta ≥ 18 ani. O sută doisprezece (112) pacienți au fost randomizați pentru a primi o doză de 25 mg de etanercept ($n = 57$) sau placebo ($n = 55$), de două ori pe săptămână timp de 24 de săptămâni.

Cel de-al doilea studiu a evaluat 652 de pacienți cu psoriazis în plăci utilizând aceleași criterii de includere ca și primul studiu, dar cu adăugarea, la selecție, a criteriului unei zone minime afectate de psoriazis și a unui index de severitate (PASI) de 10. Etanerceptul a fost administrat în doze de 25 mg o dată pe săptămână, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 6 luni consecutive. Pe timpul primelor 12 săptămâni ale perioadei de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat placebo sau una din cele trei doze de etanercept de mai sus. După 12 săptămâni de tratament, pacienții din grupul tratat cu placebo au început tratamentul, în regim orb, cu etanercept

(25 mg de două ori pe săptămână); pacienții din grupurile cu tratament activ și-au continuat tratamentul până în săptămâna 24, la doza care le-a fost atribuită inițial prin randomizare.

Cel de-al treilea studiu a evaluat 583 de pacienți, având aceleași criterii de includere ca și cel de-al doilea studiu. Pacienții incluși în acest studiu au primit o doză de 25 mg sau 50 mg de etanercept sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi toți pacienții au primit un tratament în regim deschis cu 25 mg de etanercept, de două ori pe săptămână, pentru încă 24 de săptămâni.

Cel de-al patrulea studiu a evaluat 142 de pacienți, având criterii de includere similare cu studiile al doilea și al treilea. Pacienților incluși în acest studiu li s-a administrat o doză de 50 mg de etanercept sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-a administrat un tratament în regim deschis cu 50 mg de etanercept, o dată pe săptămână, pentru încă 12 săptămâni.

În primul studiu, în grupul tratat cu etanercept s-a înregistrat o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu un răspuns PASI 75 în săptămâna 12 (30%) față de grupul tratat cu placebo (2%) ($p < 0,0001$). După 24 de săptămâni, 56% dintre pacienții din grupul tratat cu etanercept au obținut PASI 75, față de 5% pacienții din grupul tratat cu placebo. Rezultatele principale obținute în cel de-al doilea, al treilea și al patrulea studiu sunt prezentate mai jos.

Răspunsurile pacienților cu psoriazis în studiile 2, 3 și 4

Răspuns (%)	Studiul 2					Studiul 3			Studiul 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg de două ori pe săpt.		50 mg de două ori pe săpt.			25 mg de două ori pe săpt.	50 mg de două ori pe săpt.		50 mg o dată pe săpt.	50 mg o dată pe săpt.
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193		n = 196	n = 196
	săpt. 12	săpt. 12	săpt. 24 ^a	săpt. 12	săpt. 24 ^a	săpt. 12	săpt. 12	săpt. 12	săpt. 12	săpt. 12	săpt. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ comparativ cu placebo

^a Nu au fost făcute comparații statistice cu placebo în săptămâna 24 în studiile 2 și 4 deoarece grupul tratat inițial cu placebo a primit etanercept 25 mg, de două ori pe săptămână, sau 50 mg, o dată pe săptămână, din săptămâna 13 până în săptămâna 24.

^b „Dermatologist Static Global Assessment“. Fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente, definit printr-un scor de 0 sau 1 pe o scală de la 0 la 5.

În rândul pacienților cu psoriazis în plăci aflați în tratament cu etanercept, răspunsurile clinice semnificative în comparație cu placebo au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 24 de săptămâni de tratament.

În cadrul celui de-al doilea studiu s-a prevăzut și o perioadă de întrerupere a medicației, în care pacienții care au obținut îmbunătățiri ale PASI de cel puțin 50% în săptămâna 24 au întrerupt administrarea tratamentului. De asemenea, pacienții care nu se mai aflau sub tratament au fost

monitorizați pentru apariția episoadelor de rebound ($\text{PASI} \geq 150\%$ față de momentul inițial) și pentru stabilirea intervalului de timp până la recidivă (definită ca pierderea a cel puțin jumătate din îmbunătățirea obținută între momentul inițial și săptămâna 24). În timpul perioadei de întrerupere a medicației, simptomele de psoriazis au revenit treptat, cu o valoare mediană a timpului până la recidiva bolii de 3 luni. Nu au fost înregistrate fenomene de rebound și nici evenimente adverse grave legate de psoriazis. Au existat unele dovezi privind beneficiul reluării tratamentului cu etanercept la pacienții care au răspuns inițial la tratament.

În cel de-al treilea studiu, majoritatea pacienților (77%), care au fost inițial atribuiți prin randomizare pentru doza de 50 mg de etanercept de două ori pe săptămână, și la care, în săptămâna 12, s-a operat o micșorare a dozei la 25 mg de două ori pe săptămână, au menținut un răspuns PASI 75 până în săptămâna 36. La pacienții care au primit doza de 25 mg de două ori pe săptămână pe întreaga durată a studiului, răspunsul PASI 75 a continuat să se îmbunătățească între săptămânile 12 și 36.

În cel de-al patrulea studiu, în grupul tratat cu etanercept s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți cu PASI 75 în săptămâna 12 (38%), comparativ cu grupul tratat cu placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pentru pacienții cărora li s-au administrat 50 mg o dată pe săptămână pe parcursul studiului, eficacitatea răspunsurilor a continuat să se îmbunătățească, o proporție de 71% ajungând la PASI 75 în săptămâna 24.

În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care etanerceptul a fost administrat fără întrerupere, răspunsurile clinice au fost constante și siguranța a fost comparabilă cu cea din studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de administrare a dozelor (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

Anticorpi împotriva etanerceptului

În serul câtorva subiecți tratați cu etanercept au fost detectați anticorpi la etanercept. Acești anticorpi au fost în general non-neutralizanți, iar prezența lor a fost tranzitorie. Nu pare să existe nicio corelație între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

Copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

Siguranța și eficacitatea etanerceptului au fost evaluate în cadrul unui studiu efectuat în două părți, la 69 de copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, care prezentau diverse subtipuri clinice de instalare a artritei juvenile idiopatice (poliartrită, pauciartrită, instalare sistemică). Au fost înrolați pacienți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară în stadiu moderat până la sever, refractari la tratamentul cu metotrexat sau care prezentau intoleranță față de acesta; pacienților le-a fost menținut tratamentul de fond cu un singur medicament antiinflamator nesteroidian în doză stabilă și/sau prednison ($< 0,2 \text{ mg/kg}$ și zi sau 10 mg maximum). În prima parte toți pacienții au primit $0,4 \text{ mg/kg}$ (maximum 25 mg per doză) de etanercept pe cale subcutanată, de două ori pe săptămână. În cea de-a doua parte, pacienții care au prezentat un răspuns clinic în ziua 90 au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu etanercept sau a primi placebo timp de patru luni, și au fost evaluați pentru detectarea episoadelor de recurență. Răspunsurile au fost măsurate prin utilizarea ACR Pedi 30, definit ca 30% îmbunătățire în cel puțin trei din șase și 30% agravare în nu mai mult de unul din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ, acestea incluzând numărul articulațiilor active, limitarea mișcării, evaluările globale efectuate de medic și pacient/părinte, evaluarea funcțională și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH). Recurențele de boală au fost definite ca 30% agravare în trei din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și 30% îmbunătățire în cel mult unul din cele șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și minimum două articulații active.

În prima parte a studiului, 51 din 69 (74%) de pacienți au prezentat un răspuns clinic și au fost incluși în partea a doua a studiului. În cea de-a doua parte a studiului, 6 din 25 (24%) de pacienți care au rămas pe tratamentul cu etanercept au înregistrat o recurență a bolii, în comparație cu 20 din 26 (77%) de pacienți cărora li s-a administrat placebo ($p=0,007$). De la începerea celei de-a doua părți a studiului, valoarea mediană a intervalului de timp până la recurența bolii a fost de 116 zile pentru pacienții cărora li s-a administrat etanercept și de 28 de zile pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. În rândul pacienților care au prezentat un răspuns clinic după 90 de zile și au fost incluși în partea a doua a studiului, unii dintre cei cărora li s-a administrat etanercept au continuat să înregistreze ameliorări din luna a 3-a până în luna a 7-a, în timp ce aceia cărora li s-a administrat placebo nu au înregistrat ameliorări.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru evaluarea siguranței, 58 pacienți copii și adolescenți din studiul de mai sus (de la vârsta de 4 ani la momentul înrolării în studiu) au continuat să utilizeze etanercept pe o perioadă de până la 10 ani. Proporția evenimentelor adverse grave și a infecțiilor grave nu a crescut cu expunerea pe termen lung.

Siguranța pe termen lung a tratamentului cu etanercept în monoterapie ($n = 103$), etanercept plus metotrexat ($n = 294$) sau metotrexat în monoterapie ($n = 197$) a fost evaluată timp de până la 3 ani, într-un registru cu 594 copii cu vârsta între 2 și 18 ani cu artrită juvenilă idiopatică, dintre care 39 aveau vârsta între 2 și 3 ani. În general, infecțiile au fost mai frecvent raportate la pacienții tratați cu etanercept comparativ cu metotrexat în monoterapie (3,8 față de 2%), iar infecțiile asociate cu utilizarea etanercept au fost de natură mai severă.

Într-un alt studiu deschis, cu un singur grup ($n = 127$), 60 pacienți cu oligoartrită extinsă (OE) (15 pacienți cu vârsta între 2 și 4 ani, 23 pacienți cu vârsta între 5 și 11 ani și 22 pacienți cu vârsta între 12 și 17 ani), 38 pacienți cu artrită asociată entezitei (cu vârsta între 12 și 17 ani) și 29 pacienți cu artrită psoriazică (cu vârsta între 12 și 17 ani) au fost tratați cu etanercept, în doză de 0,8 mg/kg (până la maximum 50 mg pe doză), administrat săptămânal, timp de 12 săptămâni. În fiecare din subtipurile AJI, majoritatea pacienților au îndeplinit criteriile ACR Pedi 30 și au demonstrat îmbunătățire clinică în criteriile finale secundare cum sunt numărul articulațiilor dureroase și evaluarea globală efectuată de medic. Profilul de siguranță a fost consistent cu cel observat în alte studii pentru AJI.

Din cei 127 pacienți din studiul principal, 109 au participat la studiul de extensie în regim deschis și au fost monitorizați pentru o perioadă suplimentară de 8 ani, pentru un total de până la 10 ani. La sfârșitul studiului de extensie, 84/109 (77%) pacienți au terminat studiul; 27 (25%) luau etanercept în mod activ, la 7 (6%) s-a oprit tratamentul datorită bolii scăzute/inactive; 5 (5%) au reînceput etanercept după o retragere anterioară de la tratament; și 45 (41%) au oprit etanercept (dar au rămas în observație); 25/109 (23%) pacienți au întrerupt permanent studiul. Ameliorările stării clinice obținute în studiul principal au fost, în general, menținute pentru toate criteriile finale de eficiență în timpul întregii perioade de monitorizare. Pacienții în tratament cu etanercept au putut să fie incluși într-o perioadă opțională de retragere din tratament - reluare a tratamentului, o singură dată în timpul studiului de extensie, pe baza aprecierii făcute de investigator asupra răspunsului clinic. 30 pacienți au intrat în perioada de retragere. La 17 pacienți a fost raportat un puseu evolutiv de boală (definit ca înrăutățire $\geq 30\%$ la cel puțin 3 din cele 6 componente ale ACR Pedi cu ameliorare $\geq 30\%$ la nu mai mult de 1 dintre cele 6 componente rămase și un minim de 2 articulații active); timpul median până la puseul evolutiv de boală după retragerea etanerceptului a fost de 190 zile. La 13 pacienți s-a reluat tratamentul și timpul median de la retragere până la reluare a fost estimat la 274 zile. Din cauza numărului mic de înregistrări de date, aceste rezultate trebuie interpretate cu precauție.

Profilul de siguranță a fost concordant cu cel observat în studiul principal.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică în scopul evaluării efectelor tratamentului neîntrerupt cu etanercept la pacienții care nu au prezentat un răspuns la 3 luni de la inițierea tratamentului cu etanercept. Suplimentar, nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor reducerii dozei recomandate de etanercept după utilizarea sa pe termen lung la pacienți cu AJI.

Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Eficacitatea etanerceptului a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 211 pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci în formă moderată sau severă (definită printr-un scor sPGA ≥ 3 , cu o implicare $\geq 10\%$ din SC și cu PASI ≥ 12). Pacienții eligibili primiseră în trecut cure de fototerapie sau de tratament sistemic, ori erau inadecvat controlați prin tratament topic.

Pacienților li s-a administrat etanercept 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) sau placebo o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni. În săptămâna 12, numărul pacienților care au înregistrat răspunsuri pozitive din punct de vedere al eficacității (de exemplu, PASI 75) a fost mai mare în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra etanercept decât în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra placebo.

Rezultatele la 12 săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

	Etanercept 0,8 mg/kg o dată pe săptămână (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „fără leziuni aparente” sau „cu leziuni aparente minime”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviere: sPGA-static Physician Global Assessment

^a p < 0,0001 comparativ cu placebo

După perioada de 12 săptămâni de tratament în regim dublu-orb, tuturor pacienților li s-a administrat etanercept 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) o dată pe săptămână timp de încă 24 de săptămâni.

Răspunsurile observate în timpul perioadei de studiu în regim deschis au fost similare cu cele observate în perioada de studiu în regim dublu-orb.

În cursul unei perioade de oprire randomizată a tratamentului, au suferit o recădere a bolii (pierderea răspunsului PASI 75) un număr semnificativ mai mare dintre pacienții care au fost re-randomizați pentru a li se administra placebo decât dintre cei care au fost re-randomizați pentru a li se administra etanercept. Prin continuarea tratamentului, răspunsurile au fost menținute timp de 48 de săptămâni.

Eficiența și siguranța pe termen lung a administrării etanerceptului 0,8 mg/kg (până la 50 mg) o dată pe săptămână a fost evaluată într-un studiu de extensie, deschis, la 181 subiecți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci, până la 2 ani după cele 48 de săptămâni ale studiului discutat mai sus. Experiența pe termen lung cu etanercept a fost, în general, comparabilă cu studiul original de 48 de săptămâni și nu a demonstrat niciun rezultat nou privind siguranța.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valorile serice ale etanerceptului au fost determinate cu ajutorul testelor cu imunosorbenți și enzime (ELISA), care pot detecta produșii de degradare reactivi la ELISA, precum și compusul de origine.

Absorbție

Etanerceptul este absorbit lent de la locul injectării subcutanate, atingând o concentrație maximă după aproximativ 48 de ore după administrarea unei doze unice. Biodisponibilitatea absolută este de 76%. Este de așteptat ca, în condițiile administrării a două doze săptămânale, concentrațiile stabile să fie de aproximativ două ori mai mari decât cele observate în urma dozelor unice. După o injecție subcutanată unică de 25 mg de etanercept, valoarea medie a concentrației serice maxime observate la voluntarii sănătoși a fost de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, cu o valoare a ariei de sub curbă de $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{oră/ml}$.

La starea de echilibru, la pacienții cu PR tratați, profilurile concentrației plasmatice medii au fost: $C_{\max}$ 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l, și ASC parțială 297 mg × oră /l vs. 316 mg × oră /l pentru 50 mg etanercept administrat o dată pe săptămână (n = 21) vs. respectiv 25 mg etanercept administrat de două ori pe săptămână (n = 16). În cadrul unui studiu deschis, cu doză unică, încrucișat, cu administrarea a două tratamente, efectuat la voluntari sănătoși, administrarea unei singure injecții de etanercept 50 mg/ml s-a dovedit a fi bioechivalentă cu administrarea a două injecții simultane de 25 mg/ml.

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu spondilită anchilozantă, valorile ASC ale etanerceptului la starea de echilibru au fost de 466 $\mu\text{g} \times \text{oră} / \text{ml}$ și 474 $\mu\text{g} \times \text{oră} / \text{ml}$ pentru 50 mg etanercept administrat o dată pe săptămână (n = 154) și, respectiv, 25 mg administrat de două ori pe săptămână (n = 148).

Distribuție

Graficul concentrației în funcție de timp, în cazul etanerceptului, are forma unei curbe biexponențiale. Volumul de distribuție central pentru etanercept este de 7,6 l, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de 10,4 l.

Eliminare

Epurarea etanerceptului din organism este lentă. Timpul de înjumătățire plasmatică este lung, de aproximativ 70 ore. Clearance-ul este de aproximativ 0,066 l/oră la pacienții cu poliartrită reumatoidă, o valoare puțin mai mică decât cea de 0,11 l/oră observată la voluntarii sănătoși. În plus, datele farmacocinetice ale etanerceptului la pacienții cu poliartrită reumatoidă, la cei cu spondilită anchilozantă și la cei cu psoriazis în plăci sunt similare.

Nu există nicio diferență farmacocinetică evidentă între sexe.

Liniaritate

Proportionalitatea cu dozele nu a fost evaluată în mod special, dar nu există o saturare evidentă a clearance-ului în intervalul de doze.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Cu toate că la pacienții și voluntarii la care s-a administrat etanercept marcat radioactiv a fost constatată eliminarea de material radioactiv prin urină, nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență renală acută. Prezența insuficienței renale nu necesită o modificare a dozelor.

Insuficiență hepatică

Nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență hepatică acută. Prezența insuficienței hepatice nu necesită o modificare a dozelor.

Vârstnici

Rolul jucat de vârsta înaintată a fost studiat în cadrul analizei farmacocinetice populaționale privind concentrațiile serice ale etanerceptului. Estimările de clearance și volum la pacienții cu vârste cuprinse între 65 și 87 de ani au fost similare cu cele din cazul pacienților cu vârsta mai mică de 65 de ani.

Copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

În cadrul unui studiu privind tratamentul cu etanercept al artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, 69 de pacienți (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) au primit etanercept 0,4 mg/kg, de două ori pe săptămână timp de trei luni. Profilele concentrației serice au fost similare cu cele observate

la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă. Copiii cu vârstele cele mai mici (4 ani) au prezentat o valoare redusă a clearance-ului (valoarea clearance-ului a crescut prin normalizarea în funcție de greutate), față de copiii cu vârste mai mari (12 ani) și de adulți. Simularea dozării sugerează faptul că, în timp ce copiii de vârste mai mari (10-17 ani) vor prezenta concentrații serice apropiate de cele de la adulți, copiii de vârste mai mici vor prezenta concentrații semnificativ mai mici.

Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Pacienților copii și adolescenți cu psoriazis (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) li s-au administrat 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg pe săptămână) etanercept o dată pe săptămână timp de până la 48 de săptămâni. La starea de echilibru, valorile medii ale concentrațiilor serice au variat între 1,6 și 2,1 µg/ml în săptămânile 12, 24 și 48. Aceste valori medii ale concentrațiilor la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis au fost similare cu valorile concentrațiilor observate la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă (tratată cu 0,4 mg/kg etanercept de două ori pe săptămână, până la doza maximă de 50 mg pe săptămână). Aceste valori medii ale concentrațiilor au fost similare cu cele constatate la pacienții adulți cu psoriazis în plăci, tratați cu 25 mg etanercept de două ori pe săptămână.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toxicitate cu etanercept nu au fost evidențiate limitări ale dozelor impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă. Conform unui set de studii *in vitro* și *in vivo*, etanerceptul a fost considerat non-genotoxic. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate și evaluări standard ale fertilității și toxicității post-natale cu etanercept, datorită dezvoltării de anticorpi neutralizanți la rozătoare.

Etanerceptul nu a determinat mortalitate sau semne notabile de toxicitate la șoarece sau șobolan în urma unei doze unice subcutanate de 2000 mg/kg sau a unei doze unice intravenoase de 1000 mg/kg. Etanerceptul nu a necesitat limitări ale dozelor impuse de toxicitate și nu a provocat toxicități de organ-țintă la maimuțele cynomolgus, ca urmare a administrării subcutanate, de două ori pe săptămână, timp de 4 sau 26 de săptămâni consecutive, la o doză (15 mg/kg) care a generat obținerea unor concentrații serice determinate prin ASC de 27 de ori mai mare decât cea obținută la om prin administrarea dozei recomandate de 25 mg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr
Clorură de sodiu
Fosfat diacid de sodiu monohidrat
Fosfat disodic heptahidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

După scoaterea unei seringi din frigider, așteptați aproximativ 30 minute pentru ca soluția de Benepali din seringă să ajungă la temperatura camerei. Nu încălziți soluția în niciun alt mod. Apoi, se recomandă utilizarea imediată.

Benepali poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 30°C pentru o singură perioadă de până la 31 zile; după care nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de 31 zile de la scoaterea din frigider, Benepali trebuie eliminat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută din sticlă transparentă (de tip I) cu ac din oțel inoxidabil, capac din cauciuc pentru ac și piston din cauciuc, care conține 0,51 ml soluție.

Benepali este disponibil în ambalaje care conțin 4 seringi preumplute, în ambalaje multiple care conțin 8 seringi preumplute (2 cutii a câte 4) și în ambalaje multiple care conțin 24 seringi preumplute (6 cutii a câte 4).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Înainte de injectare, seringile preumplute de Benepali de unică folosință, trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 30 minute). Capacul acului nu trebuie îndepărtat în timp ce seringă preumplută este lăsată să ajungă la temperatura camerei. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau de culoare galben deschis și poate să conțină particule mici de proteine, translucide sau de culoare albă.

La pct. 7 al prospectului, „Instrucțiuni de utilizare”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1074/005
EU/1/15/1074/006
EU/1/15/1074/007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 ianuarie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 noiembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benepali 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Benepali 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Soluție injectabilă 50 mg în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 50 mg.

Soluție injectabilă 50 mg în stilou injector (pen) preumplut.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține etanercept 50 mg.

Etanercept este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN în cadrul unui sistem de exprimare pe celule mamifere, de ovar de hamster chinezesc (OHC).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluția este limpede până la ușor opalescentă, incoloră sau de culoare galben deschis și este formulată la un pH de $6,2 \pm 0,3$. Osmolalitatea soluției este de 325 ± 35 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

În asociere cu metotrexatul, Benepali este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide aflate în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii, inclusiv metotrexatul (cu excepția cazurilor în care acesta este contraindicat) a fost inadecvat.

Benepali poate fi administrat ca monoterapie în cazurile de intoleranță la metotrexat sau în situațiile în care nu este indicată continuarea tratamentului cu metotrexat.

De asemenea, Benepali este indicat în tratamentul cazurilor de poliartrită reumatoidă severă, activă și progresivă la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.

Singur sau în asociere cu metotrexatul, Benepali și-a demonstrat capacitatea de a reduce rata de progresie a procesului distructiv articular, determinată prin metode radiologice, și de a îmbunătăți funcția fizică.

Artrita juvenilă idiopatică

Tratamentul poliartritei (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartritei extinse la copii și adolescenți începând cu vârsta de 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Artrita psoriazică

Tratamentul artritei psoriazice active și progresive la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat. Etanerceptul și-a demonstrat capacitatea de a îmbunătăți funcția fizică la pacienții cu artrită psoriazică și de a reduce rata de progresie a procesului distructiv la nivelul articulațiilor periferice, determinată prin radiografii efectuate la pacienții cu subtipuri poliarticulare simetrice ale acestei afecțiuni.

Spondilartrita axială

Spondilita anchilozantă

Tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă activă severă care au prezentat un răspuns inadecvat la tratamentele convenționale.

Spondilartrita axială fără semne radiologice

Tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială severă fără semne radiologice, cu semne obiective de inflamație, indicate de valorile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau dovezi prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), care au avut un răspuns inadecvat la medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS).

Psoriazisul în plăci

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA) (vezi pct. 5.1).

Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți începând cu vârsta de 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea și supravegherea tratamentului cu Benepali vor fi făcute de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratarea poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale fără semne radiologice, psoriazisului în plăci sau forme de psoriazis în plăci la copii și adolescenți. Pacienților cărora li se administrează Benepali trebuie să li se furnizeze Cardul pacientului.

Benepali este disponibil în concentrații de 25 și 50 mg.

Doze

Poliartrita reumatoidă

Doza recomandată este de 50 mg etanercept administrată o dată pe săptămână (vezi pct. 5.1).

Artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și spondilartrita axială fără semne radiologice

Doza recomandată este de 50 mg etanercept administrată o dată pe săptămână.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

Psoriazisul în plăci

Doza recomandată este de 50 mg etanercept administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu Benepali trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți (vezi pct. 5.1). Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Benepali, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 50 mg o dată pe săptămână.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală și hepatică

Ajustarea dozei nu este necesară.

Vârstnici

Ajustarea dozei nu este necesară. Dozele și modul de administrare sunt aceleași ca în cazul adulților cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 ani.

Copii și adolescenți

Benepali este disponibil numai sub formă de seringă preumplută de 25 mg, seringă preumplută de 50 mg și stilou injector (pen) preumplut de 50 mg.

Prin urmare, administrarea Benepali nu este posibilă la pacienții copii și adolescenți care necesită mai puțin de o doză completă de 25 mg sau 50 mg. Pacienților copii și adolescenți care necesită o doză diferită de doza completă de 25 mg sau 50 mg nu trebuie să li se administreze Benepali. Dacă este necesară altă doză, trebuie să se administreze alte medicamente pe bază de etanercept care prezintă această opțiune.

Doza de etanercept depinde de greutatea corporală a pacienților copii și adolescenți. În cazul pacienților având greutatea corporală mai mică de 62,5 kg, doza trebuie stabilită cu acuratețe în mg/kg, utilizând formulele de prezentare pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau formulele de prezentare pulbere pentru soluție injectabilă (pentru instrucțiuni specifice de dozare, vezi mai jos). Pacienților având greutatea corporală de 62,5 kg sau mai mare li se poate administra o doză fixă folosind o seringă preumplută sau un stilou injector (pen) preumplut.

Siguranța și eficacitatea etanercept la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Artrita juvenilă idiopatică

Doza recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maxim de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze sau 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Un flacon cu concentrația de 10 mg poate fi mai potrivit pentru administrarea la copiii cu AJI cu greutatea sub 25 kg.

Nu au fost efectuate studii clinice la copii cu vârsta între 2 și 3 ani. Cu toate acestea, datele limitate privind siguranța dintr-un registru de pacienți sugerează că profilul de siguranță la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 3 ani este similar cu cel observat la adulți și copii și adolescenți cu vârsta peste 4 ani, când li s-a administrat săptămânal o doză de 0,8 mg/kg, subcutanat (vezi pct. 5.1).

În general, nu este aplicabilă utilizarea etanerceptului la copiii cu vârsta sub 2 ani în indicația artrită juvenilă idiopatică.

Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți (la pacienți cu vârste peste 6 ani)

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la maximum 50 mg per doză) o dată pe săptămână timp de cel mult 24 de săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Benepali, trebuie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la maximum 50 mg per doză) o dată pe săptămână.

În general, nu este aplicabilă utilizarea etanerceptului la copiii cu vârsta sub 6 ani în indicația psoriazis în plăci.

Mod de administrare

Benepali este destinat administrării subcutanate (vezi pct. 6.6).

La pct. 7 al prospectului, „Instrucțiuni de utilizare”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

Instrucțiuni detaliate privind variații neintenționate în modul de administrare sau în intervalul de administrare, inclusiv dozele omise, sunt furnizate la punctul 3 al prospectului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sepsis sau risc de sepsis.

Nu trebuie să fie inițiat un tratament cu Benepali la pacienții cu infecții active, inclusiv infecții cronice sau localizate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecții

Înainte, în timpul și după tratamentul cu Benepali, pacienții trebuie evaluați în vederea depistării infecțiilor, luându-se în considerare faptul că timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al etanerceptului este de aproximativ 70 ore (cu variații între 7 și 300 ore).

În cazul utilizării etanerceptului au fost raportate infecții grave, stări de sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste, incluzând infecții fungice invazive, listerioză și legioneloză (vezi pct. 4.8). Aceste infecții au fost provocate de bacterii, micobacterii, fungi, virusuri și paraziți (incluzând protozoare). În unele cazuri, nu au fost identificate anumite infecții fungice și alte infecții oportuniste, ceea ce a condus la întârzierea administrării tratamentului adecvat și uneori la deces. Când se evaluează pacienții pentru riscul de apariție a infecțiilor, trebuie luat în considerare riscul acestora pentru infecții oportuniste relevante (de exemplu, expunere la micoze endemice).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu Benepali trebuie monitorizați îndeaproape. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție gravă, administrarea Benepali trebuie să fie

oprită. Siguranța și eficacitatea etanerceptului la pacienții cu infecții cronice nu au fost evaluate. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută atunci când iau în considerare utilizarea Benepali la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice, sau care prezintă stări de fond ce îi pot predispuce la infecții, cum sunt diabetul zaharat în stadiu avansat sau insuficient controlat.

Tuberculoză

La pacienții cărora li s-a administrat etanercept s-au raportat cazuri de tuberculoză activă, incluzând tuberculoză miliară și tuberculoză cu localizări extra-pulmonare.

Înainte de începerea tratamentului cu Benepali, toți pacienții trebuie evaluați în vederea depistării atât a tuberculozei active, cât și a celei inactive („latente”). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedente personale de tuberculoză sau posibile contacte anterioare cu pacienți cu tuberculoză și la tratamente imunosupresoare precedente și/sau curente. La toți pacienții trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul pacientului. Se amintește medicilor prescriptori despre riscul rezultatelor fals negative ale testelor cutanate la tuberculină, în special la pacienții care au afecțiuni grave sau care sunt imunocompromiși.

Tratamentul cu Benepali nu trebuie inițiat dacă este diagnosticată tuberculoza activă. Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), trebuie inițiat tratamentul tuberculozei latente, prin administrarea terapiei antituberculoase, înainte de începerea tratamentului cu Benepali și în conformitate cu recomandările locale. În acest caz trebuie evaluat foarte atent raportul beneficiu/risc al terapiei cu Benepali.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă apar semne sau simptome sugestive de tuberculoză (de exemplu: tuse persistentă, cașexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu Benepali.

Reactivarea hepatitei B

S-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții infectați anterior cu virusul hepatitic B (VHB) și cărora li s-au administrat simultan antagoniști de TNF, inclusiv etanercept. Acestea includ raportări ale reactivării hepatitei B la pacienții care au fost depistați anti-HBc pozitivi, dar HBsAg negativi. Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției cu VHB înainte de începerea tratamentului cu Benepali. Pacienților care au fost depistați pozitivi pentru infecția cu VHB li se recomandă să se adreseze unui medic cu experiență în tratamentul hepatitei B. Se impune prudență când se administrează Benepali la pacienți infectați anterior cu VHB. Acești pacienți trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe durata tratamentului și timp de câteva săptămâni după încetarea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate provenite de la pacienții infectați cu VHB și tratați cu terapie antivirală în asociere cu terapie cu antagoniști de TNF. La pacienții care dezvoltă infecții cu VHB, administrarea Benepali trebuie oprită și trebuie inițiată terapia antivirală eficientă, cu tratament de susținere adecvat.

Agravarea hepatitei C

Au existat raportări privind agravarea hepatitei C la pacienții cărora li se administrează etanercept. Benepali trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de hepatită C.

Tratamentul asociat cu anakinra

Administrarea concomitentă de etanercept și anakinra a fost asociată cu un risc crescut de infecții grave și de neutropenie, în comparație cu tratamentul cu etanercept în monoterapie. Această asociere terapeutică nu a prezentat un beneficiu clinic sporit. Prin urmare, utilizarea asociată a Benepali și anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 4.8)

Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă de abatacept și etanercept a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a prezentat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Reacții alergice

Reacțiile alergice asociate administrării etanerceptului au fost raportate în mod frecvent. Reacțiile alergice au inclus angioedem și urticarie; au existat cazuri de reacții grave. În cazul apariției unei reacții alergice grave sau anafilactice, administrarea Benepali trebuie întreruptă imediat, cu inițierea unui tratament adecvat.

Imunosupresie

Există posibilitatea ca antagoniștii de TNF, inclusiv etanercept, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și malignităților, întrucât TNF mediază reacția inflamatorie și modulează răspunsurile imune celulare. În cadrul unui studiu pe 49 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, tratați cu etanercept, nu a apărut niciun indiciu de diminuare a hipersensibilității întârziate, de diminuare a valorilor de imunoglobulină sau de modificare a numerelor populațiilor de celule efectoare.

Doi pacienți cu artrită juvenilă idiopatică au dezvoltat o infecție cu varicelă însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele. În cazul pacienților care au suferit o expunere semnificativă la virusul varicelei trebuie să se întrerupă temporar tratamentul cu Benepali și trebuie avut în vedere tratamentul profilactic cu imunoglobulină specifică virusului varicelo-zosterian.

La pacienții cu imunosupresie nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu etanercept.

Malignități și alte tulburări limfoproliferative

Malignități solide și hematopoietice (cu excepția cancerelor cutanate)

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânului și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.8).

În secțiunile controlate ale studiilor clinice efectuate asupra antagoniștilor de TNF au fost observate mai multe cazuri de limfom în rândul pacienților cărora li s-a administrat un antagonist de TNF decât în rândul pacienților din grupul de control. Cu toate acestea, apariția acestor cazuri a fost rară, iar perioada de urmărire a fost mai scurtă în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament cu antagonist de TNF. În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști de TNF. În cazul pacienților cu poliartrită reumatoidă care prezintă o formă prelungită, cu un nivel înalt de activitate al bolii inflamatorii, există un risc fundamental crescut de apariție a limfoamelor și leucemiei, ceea ce complică evaluarea riscului.

Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul dezvoltării de limfoame, leucemie sau alte malignități hematopoietice sau solide la pacienții tratați cu un antagonist de TNF. Trebuie adoptată o atitudine precaută atunci când se are în vedere instituirea tratamentului cu antagoniști de TNF la pacienții cu afecțiuni maligne în antecedente sau continuarea acestui tratament la pacienții care dezvoltă o afecțiune malignă.

În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârsta sub 22 ani) tratați cu antagoniști de TNF (inițierea tratamentului la vârste ≤ 18 ani), inclusiv etanercept. Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de diverse afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, asociate de obicei cu imunosupresia. Nu poate fi exclus un anume risc de dezvoltare a afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști de TNF.

Cancere cutanate

Melanomul și cancerul cutanat, altul decât melanomul (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) s-au raportat la pacienți cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, incluzând etanercept. Cu o frecvență foarte mică, după punerea pe piață s-au raportat cazuri de carcinom cu celule Merkel la pacienții cărora li s-a administrat etanercept. Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

Asociind rezultatele studiilor clinice controlate s-au observat mai multe cazuri de NMSC la pacienții cărora li s-a administrat etanercept, în comparație cu pacienții din grupul de control, în special la pacienții cu psoriazis.

Vaccinări

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu Benepali. Nu există date disponibile privind transmiterea secundară a infecției prin vaccinuri vii la pacienții cărora li se administrează etanercept. În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu artrită psoriazică, 184 de pacienți au primit, de asemenea, și un vaccin multivalent pneumococic polizaharidic, în săptămâna 4. În cadrul acestui studiu, majoritatea pacienților cu artrită psoriazică cărora li s-a administrat etanercept au fost capabili să producă un răspuns imunitar eficient, prin intermediul celulelor B, la vaccinul polizaharidic pneumococic, dar titrurile în agregat au fost mai scăzute în mod moderat, un număr mic de pacienți prezentând creșteri ale titrurilor de două ori comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat etanercept. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei constatări.

Formarea de autoanticorpi

Tratamentul cu Benepali poate conduce la formarea de anticorpi autoimuni (vezi pct. 4.8).

Reacții hematologice

În cazul pacienților tratați cu etanercept au fost raportate cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică, dintre care unele cu sfârșit letal. Se recomandă o atitudine precaută în cazul pacienților tratați cu Benepali care prezintă antecedente de discrazie sanguină. Toți pacienții și părinții/apartinătorii legali trebuie să fie avertizați asupra faptului că, în cazul în care pacientul dezvoltă semne și simptome care sugerează o discrazie sanguină sau o infecție (de exemplu febră persistentă, dureri în gât, echimoze, sângerări și paloare) în timpul tratamentului cu Benepali, trebuie să solicite imediat asistență medicală. Acestor pacienți trebuie să li se facă investigații de urgență, incluzând numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine; în cazul în care discrazia sanguină se confirmă, tratamentul cu Benepali trebuie oprit.

Tulburări neurologice

Au existat raportări rare de tulburări ale SNC prin demielinizare, la pacienții tratați cu etanercept (vezi pct. 4.8). În plus, au existat raportări rare de polineuropatii demielinizante periferice (incluzând sindromul Guillain-Barré, polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatia demielinizantă și neuropatia motorie multifocală). Deși nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea tratamentului cu etanercept la pacienții cu scleroză multiplă, studiile clinice efectuate cu alți antagoniști de TNF la pacienți cu scleroză multiplă au indicat creșteri ale activității bolii. În cazul prescrierii Benepali la pacienții cu boală demielinizantă pre-existentă sau recentă, precum și la pacienții considerați ca prezentând un risc crescut de a dezvolta o boală demielinizantă, se recomandă o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu, care să includă o evaluare neurologică.

Tratamentul asociat

În cadrul unui studiu clinic controlat cu durată de doi ani la pacienți cu poliartrită reumatoidă, asocierea terapeutică de etanercept și metotrexat nu a furnizat rezultate neașteptate privind siguranța,

iar profilul de siguranță al etanerceptului atunci când este administrat în asociere cu metotrexatul s-a dovedit similar cu profilele raportate în studiile care au utilizat etanercept și metotrexat în monoterapie. Sunt în desfășurare studii pe termen lung, cu scopul de a evalua siguranța utilizării acestei asocieri. Nu a fost stabilită siguranța pe termen lung a utilizării etanerceptului în asociere cu alte medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB).

Nu a fost studiată utilizarea etanerceptului în asociere cu alte tratamente sistemice sau cu fototerapie pentru tratamentul psoriazisului.

Insuficiența renală și hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (vezi pct. 5.2), nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; experiența clinică privind acești pacienți este limitată.

Insuficiența cardiacă congestivă

Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută în cazul utilizării Benepali la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață, de cazuri de agravare a ICC la pacienți care utilizau etanercept, cu sau fără prezența unor factori precipitanți identificabili. De asemenea, au existat raportări rare (< 0,1%) de apariție a ICC, inclusiv ICC la pacienții fără boală cardiovasculară pre-existentă cunoscută. Unii dintre acești pacienți aveau vârsta sub 50 de ani. Două studii clinice de mari dimensiuni, care evaluau utilizarea etanerceptului în cadrul tratamentului ICC, au fost încheiate precoce datorită lipsei de eficacitate. Deși nu au o valoare concluzivă, datele furnizate de unul din aceste studii sugerează o posibilă tendință către agravarea ICC la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu etanercept.

Hepatita alcoolică

Într-un studiu de fază II, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 48 pacienți spitalizați cărora li s-a administrat etanercept sau placebo pentru tratamentul hepatitei alcoolice de intensitate moderată până la severă, etanerceptul nu a fost eficace și rata mortalității la pacienții cărora li s-a administrat etanercept a fost semnificativ mai mare după 6 luni. Prin urmare, Benepali nu trebuie utilizat la pacienți pentru tratamentul hepatitei alcoolice. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută când utilizează Benepali la pacienți care au, de asemenea, hepatită alcoolică de intensitate moderată până la severă.

Granulomatoza Wegener

Un studiu controlat cu placebo, în care 89 de pacienți adulți au fost tratați cu etanercept în plus față de tratamentul standard (incluzând ciclofosamidă sau metotrexat, și glucocorticoizi), cu o durată mediană de 25 de luni, nu a indicat etanerceptul ca fiind un tratament eficace pentru granulomatoza Wegener. Incidența afecțiunilor maligne non-cutanate, de diferite tipuri, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu etanercept decât la cei din grupul de control. Benepali nu este recomandat ca tratament al granulomatozei Wegener.

Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet zaharat

Au fost raportate cazuri de hipoglicemie în urma inițierii tratamentului cu etanercept la pacienții care primeau medicație anti-diabetică, necesitând o reducere a medicației anti-diabetice la unii din acești pacienți.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În studiile de fază 3 referitoare la poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă, nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește evenimentele adverse, evenimentele adverse grave și infecțiile grave survenite la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare care au primit

etanercept, comparativ cu pacienții mai tineri. Cu toate acestea, trebuie adoptată o atitudine precaută în cazul tratării vârstnicilor și trebuie acordată o atenție deosebită în ceea ce privește apariția infecțiilor.

Copii și adolescenți

Vaccinări

În măsura posibilului, în cazul copiilor și adolescenților se recomandă actualizarea tuturor imunizărilor, în conformitate cu schemele de imunizare aflate în vigoare, înainte de inițierea tratamentului cu etanercept (vezi Vaccinări, mai sus).

Benepali conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 50 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul asociat cu anakinra

S-a constatat că pacienții adulți tratați cu etanercept și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave, în comparație cu pacienții tratați fie cu etanercept, fie cu anakinra, în monoterapie (date din arhivă).

În plus, în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cărora li s-a administrat metotrexat ca tratament de fond, pacienții tratați cu etanercept și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave (7%) și a neutropeniei, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat etanercept (vezi pct. 4.4 și 4.8). Asocierea terapeutică dintre etanercept și anakinra nu a prezentat un beneficiu clinic crescut și, prin urmare, nu este recomandată.

Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă de abatacept și etanercept a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Tratamentul asociat cu sulfasalazină

În cadrul unui studiu clinic la pacienți adulți cărora li s-au administrat doze stabilite de sulfasalazină, la care s-a asociat tratamentul cu etanercept, pacienții din grupul care a primit asocierea terapeutică au prezentat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a numărului mediu de leucocite, în comparație cu grupurile tratate numai cu etanercept sau numai cu sulfasalazină. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută. Medicii trebuie să dea dovadă de precauție atunci când iau în considerare terapia asociată cu sulfasalazină.

Non-interacțiuni

În cadrul studiilor clinice nu au fost observate interacțiuni în cazul administrării etanerceptului împreună cu glucocorticoizi, salicilați (cu excepția sulfasalazinei), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), analgezice sau metotrexat (pentru indicații privind vaccinarea, vezi pct. 4.4).

În cadrul studiilor cu metotrexat, digoxină sau warfarină, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă în vedere utilizarea de măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu Benepali și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

Sarcina

Studiile de toxicitate asupra procesului de dezvoltare, efectuate la șobolani și iepuri, nu au evidențiat niciun efect dăunător asupra fătului sau șobolanului nou-născut, datorat etanerceptului. Efectele etanercept asupra rezultatelor sarcinii au fost investigate în două studii observaționale de cohortă. O rată mai mare de apariție a defectelor congenitale majore s-a observat în cadrul unui studiu observațional care a comparat sarcinile expuse la etanercept ($n = 370$) în timpul primului trimestru, cu sarcinile neexpuse la etanercept sau la alți inhibitori de TNF ($n = 164$) (raportul cotelor ajustat 2,4, ÎI 95%: 1,0-5,5). Tipurile de defecte congenitale majore au fost similare cu cele raportate cel mai frecvent la populația generală și nu s-a identificat niciun tipar particular al anomaliilor. Nu s-a observat nicio modificare a ratei avorturilor spontane, a copiilor născuți morți sau a malformațiilor minore. Într-un alt studiu observațional, un registru multi-național, care a comparat riscul apariției de efecte nefavorabile ale sarcinii la femeile expuse la etanercept în timpul primelor 90 de zile de sarcină ($n = 425$) cu cele expuse la medicamente non-biologice ($n = 3497$) a evidențiat că nu a existat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale majore (raportul cotelor [RC] neajustat = 1,22, ÎI 95%: 0,79-1,90, RC ajustat = 0,96, ÎI 95%: 0,58-1,60 după ajustarea pentru țară, boală maternă, paritate, vârstă maternă și fumat la începutul sarcinii). De asemenea, acest studiu nu a arătat creșterea riscului de apariție a defectelor congenitale minore, nașteri premature, copii născuți morți sau de infecții în primul an de viață pentru sugarii născuți de femei expuse la etanercept pe parcursul sarcinii. Benepali trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Etanercept traversează placentă și a fost detectat în serul sugarilor născuți din paciente tratate cu etanercept în timpul sarcinii. Impactul clinic al acestui fapt nu este cunoscut; totuși, sugarii pot prezenta un risc crescut de infecții. În general, nu este recomandată administrarea vaccinurilor cu virusuri vii la sugari timp de 16 săptămâni după ultima doză de Benepali administrată mamei.

Alăptarea

La femeile de șobolan care alăptau, după administrare subcutanată, etanerceptul a fost excretat în lapte și a fost detectat în serul puilor alăptați. Informațiile limitate din literatura de specialitate publicată indică faptul că etanercept a fost detectat în concentrații scăzute în laptele uman. Etanercept ar putea fi luat în considerare pentru utilizare în timpul alăptării, ținând cont atât de beneficiul alăptării pentru copil, cât și de beneficiul tratamentului pentru femeie.

Deși este de așteptat ca expunerea sistemică a sugarului alăptat să fie scăzută, deoarece etanercept este în mare măsură metabolizat în tractul gastrointestinal, sunt disponibile date limitate cu privire la gradul de expunere sistemică a sugarului alăptat. Prin urmare, administrarea vaccinurilor vii atenuate (de exemplu, vaccinul BCG) la un sugar alăptat, în timp ce mama urmează tratament cu etanercept, poate fi avută în vedere la 16 săptămâni după întreruperea alăptării (sau mai devreme, în cazul în care concentrațiile serice de etanercept la sugar sunt nedetectabile).

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind toxicitatea peri- și postnatală a etanerceptului, precum și efectele acestuia asupra fertilității și performanței reproductive generale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Etanercept nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacțiile la locul de injectare (cum ar fi durerea, tumefierea, pruritul, eritemul și sângerările la locul injectării), infecții (cum ar fi infecții ale tractului respirator superior, bronșită, infecții ale vezicii urinare și infecții cutanate), cefalee, reacții alergice, apariția autoanticorpilor, pruritul și febra.

De asemenea, au fost raportate reacții adverse severe în timpul tratamentului cu etanercept. Antagoniștii TNF, cum este etanerceptul, afectează sistemul imunitar, iar utilizarea lor poate afecta mecanismele de apărare ale organismului împotriva infecției și a cancerului. Infecțiile severe afectează mai puțin de 1 din 100 pacienți tratați cu etanercept. Au fost raportate inclusiv infecții letale sau care pot pune viața în pericol și septicemie. De asemenea, în timpul utilizării etanerceptului au fost raportate diferite malignități, printre care cancerul de sân, de plămân, cutanat și ganglionar (limfom).

Reacții adverse grave hematologice, neurologice și autoimune au fost, de asemenea, raportate. Acestea includ și cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică. Reacții de demielinizare la nivelul sistemului nervos central și periferic au fost raportate rar și, respectiv, foarte rar în timpul tratamentului cu etanercept. Au fost raportate cazuri rare de lupus, de afecțiuni asociate cu lupusul și de vasculită.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Lista de reacții adverse prezentată mai jos se bazează pe experiența acumulată în cadrul studiilor clinice și al experienței ulterioare punerii pe piață.

În cadrul clasificării sistemice pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate conform criteriului frecvențelor de apariție (numărul de pacienți la care se așteaptă să apară respectiva reacție adversă), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/1,000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Infecție (incluzând infecție a tractului respirator superior, bronșită, cistită, infecție cutanată)*		Infecții grave (incluzând pneumonie, celulită, artrită bacteriană, sepsis și infecție parazitară)*	Tuberculoză, infecții oportuniste (incluzând infecții invazive fungice, protozoarice, bacteriene, micobacteriene atipice, virale și Legionella)*		Reactivarea hepatitei B, listeria
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Cancere cutanate non-melanom* (vezi pct. 4.4)	Melanom malign (vezi pct. 4.4), limfom, leucemie		Carcinom cu celule Merkel (vezi pct. 4.4), sarcom Kaposi

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie, anemie, leucopenie, neutropenie	Pancitopenie*	Anemie aplastică*	Histiocitoză hemofagocitară (sindrom de activare macrofagică)*
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat), formarea de autoanticorpi*	Vasculită (incluzând vasculită cu anticorpi citoplasmatici antineutrofilici pozitivi)	Reacții alergice grave /anafilactice (incluzând angioedem, bronhospasm), sarcoidoză		Agravarea simptomelor de dermatomiozită
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee,			Cazuri de demielinizare ale SNC care sugerează scleroza multiplă sau stări de demielinizare locală cum sunt nevrita optică și mielita transversă (vezi pct. 4.4), evenimente demielinizante periferice, inclusiv sindromul Guillain-Barré, polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatie demielinizantă și neuropatie motorie multifocală (vezi pct. 4.4), convulsie		
Tulburări oculare			Uveită, sclerită			
Tulburări cardiace			Agravarea insuficienței cardiace congestive (vezi pct. 4.4)	Insuficiență cardiacă congestivă nou instalată (vezi pct. 4.4)		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză		

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1000 și < 1/100	Rare ≥ 1/1,000 și < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
				pulmonară)*		
Tulburări gastro-intestinale			Boală inflamatorie intestinală			
Tulburări hepatobiliare			Valori crescute ale enzimelor hepatice*	Hepatită autoimună*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, erupții cutanate	Angioedem, psoriazis (incluzând psoriazisul incipient sau agravat și cel pustular, în principal palmar și plantar), urticarie, erupții cutanate psoriaziforme	Sindrom Stevens-Johnson, vasculită cutanată (incluzând vasculită e hipersensibilitate), eritem poliform, Reacții lichenoide	Necroliză epidermică toxică	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Lupus eritematos cutanat, lupus eritematos cutanat subacut, sindrom lupoid		
Tulburări renale și ale căilor urinare				Glomerulonefrită		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, echimoze, eritem, prurit, durere, tumefiere)*	Pirexie				

* Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate, mai jos.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Malignități și alte tulburări limfoproliferative

Au fost observate o sută douăzeci și nouă (129) de noi malignități de diferite tipuri, la 4114 pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați în cadrul studiilor clinice efectuate cu etanercept pentru un timp aproximativ de până la 6 ani, inclusiv 231 de pacienți tratați cu etanercept în asociere cu metotrexat în cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă. Ratele și incidențele de apariție în cadrul acestor studii clinice au fost similare cu cele anticipate pentru populația studiată. Un număr total de 2 malignități a fost raportat în cadrul studiilor clinice cu durata aproximativă de 2 ani, care au inclus 240 de pacienți cu artrită psoriazică tratați cu etanercept. În cadrul studiilor clinice efectuate pe o perioadă mai mare de 2 ani, la 351 de pacienți cu spondilită anchilozantă, au fost raportate 6 malignități la pacienții tratați cu etanercept. La un grup de 2711 pacienți cu psoriazis în plăci tratați cu etanercept în cadrul studiilor dublu-orb și deschise cu durata de până la 2,5 ani au fost raportate 30 malignități și 43 cancere cutanate, altele decât melanomul.

La un grup de 7416 pacienți tratați cu etanercept, incluși în studii privind poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și psoriazisul, au fost raportate 18 limfoame.

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate, de asemenea, diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânului și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.4).

Reacții la locul de injectare

Pacienții cu boli reumatice tratați cu etanercept au prezentat o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor apărute la locul de injectare, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (36% față de 9%). Reacțiile la locul de injectare au apărut, de obicei, în prima lună. Durata lor medie aproximativă a fost de 3 până la 5 zile. În grupurile de tratament cu etanercept, în majoritatea cazurilor de reacții la locul de injectare nu a fost administrat niciun tratament, iar pentru majoritatea pacienților care au primit totuși un tratament acesta a constat în medicamente topice, cum sunt corticosteroizii, sau în antihistaminice orale. În plus, unii pacienți au dezvoltat o revenire a reacțiilor la locul de injectare caracterizată printr-o reacție a pielii la locul ultimei injecții, împreună cu apariția simultană de reacții la locurile de injectare folosite anterior. Aceste reacții au fost, în general, tranzitorii, și nu au revenit pe durata tratamentului.

În cadrul studiilor clinice controlate, la pacienți cu psoriazis în plăci, aproximativ 13,6% dintre pacienții tratați cu etanercept au dezvoltat reacții la locul de injectare, față de 3,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, pe durata primelor 12 săptămâni de tratament.

Infecții grave

În studiile controlate cu placebo nu a fost observată nicio creștere a incidenței infecțiilor grave (letale, care amenință supraviețuirea sau care necesită spitalizare sau tratament antibiotic pe cale intravenoasă). Infecțiile grave au apărut la 6,3% din pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu etanercept timp de cel mult 48 luni. Acestea au inclus abcese (cu diferite localizări), bacteriemie, bronșită, bursită, celulită, colecistită, diaree, diverticulită, endocardită (suspectată), gastroenterită, hepatită B, herpes zoster, ulcer de gambă, infecții bucale, osteomielită, otită, peritonită, pneumonie, pielonefrită, sepsis, artrită septică, sinuzită, infecții cutanate, ulcere cutanate, infecții ale tractului urinar, vasculită și infectarea plăgilor. În cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă, în care pacienții au fost tratați fie cu etanercept în monoterapie, fie cu metotrexat în monoterapie, fie cu etanercept în asociere cu metotrexat, ratele de apariție a infecțiilor grave au fost similare la toate grupurile de tratament. Totuși, nu poate fi exclusă perspectiva ca asocierea dintre etanercept și metotrexat să fie asociată cu o creștere a ratei infecțiilor.

Nu au fost constatate diferențe în ceea ce privește ratele de apariție a infecțiilor între pacienții tratați cu etanercept și cei cărora li s-a administrat placebo pentru psoriazis în plăci în cadrul studiilor placebo-controlate cu durata de până la 24 de săptămâni. Infecțiile grave apărute la pacienții tratați cu etanercept au inclus celulită, gastroenterită, pneumonie, colecistită, osteomielită, gastrită, apendicită, fasciită *streptococică*, miozită, șoc septic, diverticulită și abcese. În cadrul studiilor efectuate în regim dublu-orb și în regim deschis la pacienți cu artrită psoriazică, un pacient a raportat o infecție gravă (pneumonie).

În cursul utilizării etanerceptului au fost raportate infecții grave și letale; agenții patogeni raportați au inclus bacterii, micobacterii (inclusiv agentul cauzator al tuberculozei), virusuri și fungi. Unele din aceste infecții au intervenit în primele câteva săptămâni după inițierea tratamentului cu etanercept, la pacienții care prezentau patologii subiacente (de exemplu: diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, antecedente de infecții active sau cronice), în plus față de poliartrita reumatoidă (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Benepali ar putea crește rata mortalității la pacienții cu stare de sepsis instalată.

Infecțiile oportuniste au fost raportate în asociere cu etanercept, incluzând infecții invazive fungice, parazitare (incluzând protozoarice), virale (incluzând herpes zoster), bacteriene (incluzând *Listeria* și *Legionella*) și infecții micobacteriene atipice. Într-un set comun de date provenite din studiile clinice, frecvența generală a infecțiilor oportuniste a fost de 0,09% pentru 15402 subiecți cărora li s-a administrat etanercept. Rata de expunere ajustată a fost de 0,06 evenimente pentru 100 pacienți-ani. În

experiența după punerea medicamentului pe piață, aproximativ jumătate dintre toate raportările de caz privind infecțiile oportuniste la nivel mondial au fost infecții fungice invazive. Cel mai frecvent raportate infecții fungice invazive au inclus *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* și *Histoplasma*. Infecțiile fungice invazive au reprezentat mai mult de jumătate din cazurile letale la pacienții care au prezentat infecții oportuniste. Majoritatea raportărilor cu evoluție letală au fost la pacienți cu pneumonie cu *Pneumocystis*, infecții fungice sistemice nespecificate și aspergiloză (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

La pacienții adulți au fost efectuate teste ale mostrelor de ser în scopul detectării autoanticorpilor, în momente diferite. Dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă evaluați pentru prezența anticorpilor antinucleari (AAN), procentul de pacienți care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru AAN ($\geq 1:40$) a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu etanercept (11%) decât în rândul pacienților tratați cu placebo (5%). Procentul pacienților care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru anticorpii anti-ADN dublu catenar a fost, de asemenea, mai mare, atât la dozarea radioimunologică (15% dintre pacienții tratați cu etanercept față de 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo), cât și la testul cu *Crithidia luciliae* (3% dintre pacienții tratați cu etanercept față de niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo). Proporția pacienților tratați cu etanercept care au dezvoltat anticorpi anti-cardiolipină a fost la fel de mare ca și în cazul pacienților tratați cu placebo. Impactul pe termen lung al tratamentului cu etanercept asupra evoluției bolilor autoimune nu este cunoscut.

Au fost raportate cazuri rare de pacienți, incluzând pacienți cu factor reumatoid pozitiv, care au dezvoltat alți autoanticorpi în asociație cu un sindrom lupoid sau cu erupții compatibile, din punct de vedere al aspectului clinic și rezultatelor biopsiei, cu lupusul cutanat subacut sau cu lupusul discoid.

Pancitopenia și anemia aplastică

Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de pancitopenie și anemie aplastică, dintre care unele au avut sfârșit letal (vezi pct. 4.4).

Boala pulmonară interstițială

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,06% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale a fost de 0,47% (mai puțin frecvent). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de boală pulmonară interstițială (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), dintre care unele au avut evoluție letală.

Tratamentul asociat cu anakinra

În cadrul studiilor în care pacienților adulți li s-a administrat tratament concomitent cu etanercept și anakinra, s-a observat o rată de apariție a infecțiilor grave mai mare decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat etanercept în monoterapie, iar 2% dintre pacienți (3/139) au dezvoltat neutropenie (numărul absolut al neutrofilelor $< 1000/\text{mm}^3$). Aflat în condiții de neutropenie, un pacient a dezvoltat celulită, care s-a rezolvat după spitalizare (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Valori crescute ale enzimelor hepatice

În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat ca medicație concomitentă a fost de 0,54% (mai puțin frecvent). În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate care permiteau tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice a fost de 4,18% (frecvent).

Hepatita autoimună

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,02% (rară). În studiile clinice controlate care au

permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune a fost de 0,24% (mai puțin frecvent).

Copii și adolescenți

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

În general, evenimentele adverse apărute la pacienții copii cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare, din punct de vedere al frecvenței de apariție și tipului de reacție, cu cele observate la pacienții adulți. Diferențele față de pacienții adulți, împreună cu alte aspecte particulare, sunt discutate în paragrafele de mai jos.

Tipurile de infecții observate în cadrul studiilor clinice la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, au fost, în general, ușoare până la moderate și concordante cu cele observate în mod obișnuit la populația de pacienți copii și adolescenți din ambulator. Evenimentele adverse grave raportate au inclus varicela însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele (vezi și pct. 4.4), apendicită, gastroenterită, depresie/tulburări de personalitate, ulcer cutanat, esofagită/gastrită, șoc septic cu streptococ de grup A, diabet zaharat de tip I precum și infecții ale țesuturilor moi și infecții ale plăgilor post-operatorii.

În cadrul unui studiu la copii cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, 43 din cei 69 (62%) de copii au suferit o infecție pe durata tratamentului cu etanercept, în 3 luni de studiu (prima parte, în regim deschis), iar frecvența și gravitatea infecțiilor a fost similară la cei 58 de pacienți care au încheiat cele 12 luni de extensie a studiului, cu tratament în regim deschis. Tipurile și proporția evenimentelor adverse întâlnite la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare cu cele observate în cadrul studiilor cu etanercept la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, majoritatea fiind ușoare. Au fost raportate câteva reacții adverse, mai frecvent în rândul celor 69 de pacienți cu artrită juvenilă idiopatică cărora li s-a administrat tratament cu etanercept timp de 3 luni, decât în rândul celor 349 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă. Acestea includ cefalee (19% dintre pacienți, 1,7 evenimente per pacient-an), greață (9%, 1,0 evenimente per pacient-an), durere abdominală (19%, 0,74 evenimente per pacient-an) și vărsături (13%, 0,74 evenimente per pacient-an).

În cadrul studiilor clinice privind artrita juvenilă idiopatică, s-au raportat patru cazuri de sindrom de activare macrofagică.

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

În cadrul unui studiu cu durata de 48 de săptămâni, la 211 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci, reacțiile adverse raportate au fost similare cu cele observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice la pacienți cu poliartrită reumatoidă nu s-a impus necesitatea limitării dozelor din cauza toxicității. Cel mai înalt nivel de dozare evaluat a fost reprezentat de o încărcare intravenoasă de 32 mg/m² urmată de doze subcutanate de 16 mg/m², administrate de două ori pe săptămână. Un pacient cu poliartrită reumatoidă și-a auto-administrat din greșeală o doză subcutanată

de 62 mg de etanercept, de două ori pe săptămână timp de 3 săptămâni, fără să înregistreze reacții adverse. Nu există antidot cunoscut pentru etanercept.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), codul ATC: L04AB01

Benepali este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Factorul de necroză tumorală (TNF) reprezintă o citokină dominantă în cadrul procesului inflamator al poliartritei reumatoide. Valorile crescute de TNF se regăsesc, de asemenea, în membrana sinovială și în plăcile psoriazice ale pacienților cu artrită psoriazică, precum și în serul și în țesutul sinovial al pacienților cu spondilită anchilozantă. În cazul psoriazisului în plăci, infiltrarea cu celule inflamatorii, inclusiv cu celule T, conduce la o creștere a valorilor TNF în leziunile psoriazice, comparativ cu valorile existente în pielea neafectată. Etanerceptul este un inhibitor competitiv al legării TNF pe receptorii săi de pe suprafața celulelor, inhibând în acest fel activitatea biologică a TNF. TNF și limfotoxina sunt citokine pro-inflamatorii care se leagă pe două tipuri distincte de receptori de pe suprafața celulară: receptorul factorului de necroză tumorală de 55-kilodaltoni (p55) și cel de 75-kilodaltoni (p75) (TNFR). Ambele tipuri de receptori există în mod natural, atât în forma legată de membrană, cât și în forma solubilă. Se consideră că tipul solubil de TNFR reglează activitatea biologică a TNF.

TNF și limfotoxina se găsesc în principal sub formă de homotrimeri, activitatea lor biologică fiind dependentă de legarea încrucișată cu TNFR de pe suprafața celulară. Receptorii dimerici solubili precum etanerceptul posedă o afinitate pentru TNF mai mare decât a receptorilor monomerici și reprezintă inhibitori competitivi ai legării TNF pe receptorii săi celulari cu un grad de potență semnificativ mai mare. În plus, utilizarea unui fragment Fc imunoglobulinic ca element de fuziune în construcția unui receptor dimeric este de natură să confere un timp de înjumătățire serică mai lung.

Mecanism de acțiune

O mare parte din patologia articulară care intervine în poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, precum și din patologia cutanată care intervine în psoriazisul în plăci, este mediată de molecule pro-inflamatorii, ce fac parte dintr-o rețea cinetică controlată de TNF. Se consideră că mecanismul de acțiune al etanerceptului constă în inhibarea competitivă a legării TNF la TNFR de pe suprafața celulelor, inhibând astfel răspunsurile celulare mediate de TNF și conducând la inactivitatea biologică a TNF. Etanerceptul poate, de asemenea, modula răspunsurile biologice controlate de alte molecule aflate mai jos în cascada funcțională (de exemplu citokine, molecule de adeziune sau proteinaze), a căror acțiune este indusă sau reglată de TNF.

Eficacitate și siguranță clinică

Această secțiune prezintă date obținute în cadrul a patru studii randomizate și controlate, efectuate la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, un studiu la pacienți adulți cu artrită psoriazică, un studiu la pacienți adulți cu spondilită anchilozantă, două studii la pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice, patru studii la pacienți adulți cu psoriazis în plăci, trei studii asupra artritei juvenile idiopatice și un studiu la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă

Eficacitatea etanerceptului a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 234 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă la care s-a înregistrat un eșec terapeutic cu cel puțin unul dar nu mai mult de patru medicamente antireumatice

modificatoare ale evoluției bolii (MARMB). Au fost administrate doze s.c. de 10 mg sau 25 mg de etanercept sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 6 luni consecutive. Rezultatele acestui studiu controlat au fost exprimate în procente de ameliorare a poliartritei reumatoide, utilizând criteriile de răspuns ale *American College of Rheumatology* (ACR).

Răspunsurile ACR 20 și 50 au fost mai mari în cazul pacienților tratați cu etanercept, la 3 și la 6 luni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (ACR 20: etanercept 62% și 59%, placebo 23% și 11% respectiv la 3 și 6 luni; ACR 50: etanercept 41% și 40%, placebo 8% și 5% respectiv la 3 și 6 luni; $p < 0,01$ etanercept față de placebo în toate momentele de referință, atât pentru răspunsul ACR 20 cât și pentru ACR 50).

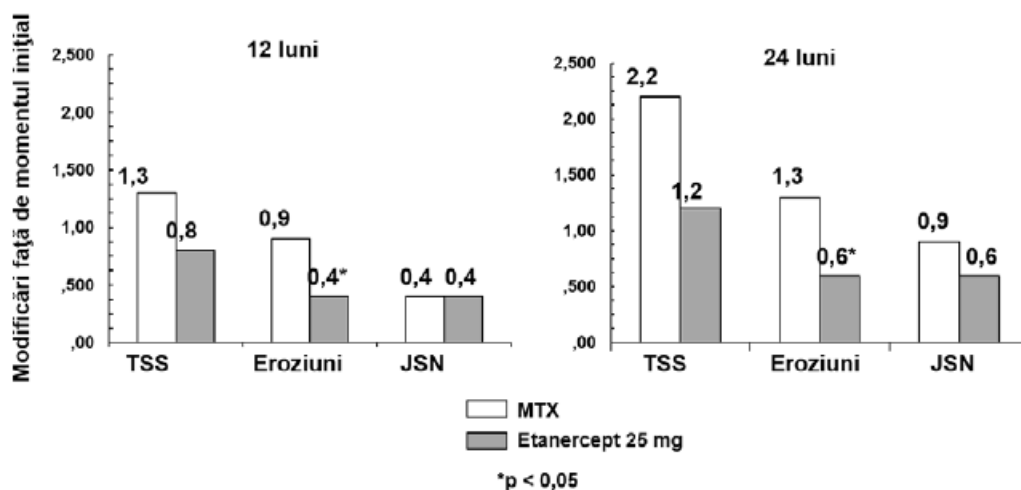
Aproximativ 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat etanercept au obținut un răspuns ACR 70 la 3 și 6 luni, față de mai puțin de 5% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. În rândul pacienților cărora li s-a administrat etanercept, răspunsurile clinice au apărut, în general, în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, ele fiind obținute aproape întotdeauna în decurs de 3 luni. A fost observată o relație doză-răspuns; rezultatele obținute cu doza de 10 mg au fost intermediare între cele obținute cu placebo și cele obținute cu doza de 25 mg. Etanercept a obținut rezultate semnificativ mai bune decât placebo la toate componentele criteriilor ACR, precum și la alte măsurători ale activității poliartritei reumatoide care nu sunt incluse în criteriile de răspuns ACR, precum redoarea matinală. La fiecare 3 luni, pe durata studiului, a fost completat un chestionar de evaluare a sănătății HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), care a inclus aspecte privind invaliditatea, vitalitatea, sănătatea mentală, starea generală de sănătate și subdomeniile stării de sănătate asociate cu poliartrita. Toate subdomeniile HAQ au înregistrat rezultate îmbunătățite la pacienții tratați cu etanercept, în comparație cu pacienții din grupul de control, la 3 și 6 luni.

După întreruperea tratamentului cu etanercept, simptomele poliartritei au revenit, în general, în decurs de o lună. Conform rezultatelor studiilor deschise, reintroducerea tratamentului cu etanercept după o întrerupere de cel mult 24 de luni a condus la obținerea unor răspunsuri de aceeași amploare ca cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat etanercept fără întrerupere. În cadrul extensiilor de studii clinice, efectuate în regim deschis, au fost observate răspunsuri stabile și durabile timp de până la 10 ani la pacienții cărora li s-a administrat etanercept fără întrerupere.

Compararea eficacității etanerceptului cu cea a metotrexatului a reprezentat obiectivul final principal al unui al treilea studiu randomizat, controlat față de medicație activă, cu evaluări radiografice în regim orb, la 632 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă (durată < 3 ani), care nu au primit anterior tratament cu metotrexat. Au fost administrate doze subcutanate (s.c.) de 10 mg sau 25 mg de etanercept, de două ori pe săptămână timp de cel mult 24 de luni. Dozele de metotrexat au fost crescute de la 7,5 mg pe săptămână până la un maximum de 20 mg pe săptămână în primele 8 săptămâni ale studiului, apoi au fost menținute timp de cel mult 24 de luni. În cazul dozei de 25 mg de etanercept, îmbunătățirile clinice, inclusiv începutul acțiunii în decurs de 2 săptămâni, au fost similare cu cele constatate în studiile clinice anterioare, ele fiind menținute pe întreaga durată până la 24 de luni. La momentul inițial pacienții prezentau un grad moderat de invaliditate, tradus prin scoruri ale HAQ de 1,4 până la 1,5. Tratamentul cu doza de 25 mg de etanercept a condus la îmbunătățiri substanțiale la 12 luni, când aproximativ 44% dintre pacienți au obținut un scor HAQ normal (mai mic de 0,5). Acest beneficiu s-a menținut în cel de-al doilea an de studiu.

În acest studiu, distrucția structurală articulară a fost evaluată prin metode radiografice și exprimată sub forma modificărilor scorului total Sharp (TSS) și componentelor sale, scorului de eroziune și scorului de îngustare a spațiului articular (JSN). Interpretarea radiografiilor mâinilor/zonelor carpiene și picioarelor a fost făcută la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Doza de 10 mg etanercept a avut un efect mai scăzut, în mod consecvent, asupra distrucției structurale, decât cea de 25 mg. Doza de 25 mg etanercept a fost semnificativ superioară metotrexatului din punctul de vedere al scorurilor de eroziune, atât la 12, cât și la 24 de luni. Diferențele apărute în TSS și JSN între metotrexat și doza de 25 mg etanercept nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Rezultatele sunt prezentate în figura de mai jos.

Progresia radiografică: comparația etanercept vs. metotrexat la pacienții cu PR cu vechime < 3 ani



Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat față de medicație activă, au fost comparate eficacitatea clinică, siguranța utilizării și evoluția PR înregistrată prin mijloace radiologice la pacienții tratați cu etanercept în monoterapie (25 mg de două ori pe săptămână), cu metotrexat în monoterapie (7,5 până la 20 mg pe săptămână, valoarea mediană a dozei fiind de 20 mg) și cu o asociere de tratamente cu etanercept și metotrexat instituite în mod concomitent, la 682 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă cu vechime de 6 luni până la 20 de ani (valoarea mediană de 5 ani), care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la cel puțin un medicament antireumatic modificator al evoluției bolii (MARMB), altul decât metotrexatul.

Pacienții din grupul tratat cu etanercept în asociere cu metotrexat au prezentat răspunsuri ACR 20, ACR 50, ACR 70 și îmbunătățiri ale scorurilor SAB și HAQ semnificativ mai mari, atât la 24 de săptămâni, cât și la 52 de săptămâni, față de pacienții din ambele grupuri de monoterapie (rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos). Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu etanercept și metotrexat, față de monoterapia cu etanercept sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

Rezultatele privind eficacitatea clinică după 12 luni: comparația etanercept vs. metotrexat vs. etanercept în asociere cu metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani

Obiectiv final		Metotrexat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept +Metotrexat (n = 231)
Răspunsuri 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}
SAB	(Scorul ^b) La momentul inițial	5,5%	5,7%	5,5%
	(Scorul ^b) în săptămâna 52	3,0%	3,0%	2,3 ^{†, Φ}
	Remisie ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	La momentul inițial	1,7%	1,7%	1,8%
	În săptămâna 52	1,1%	1,0%	0,8 ^{†, Φ}

^a Pacienții care nu au încheiat o perioadă de 12 luni de participare la studiu au fost considerați ca non-răspunzători.

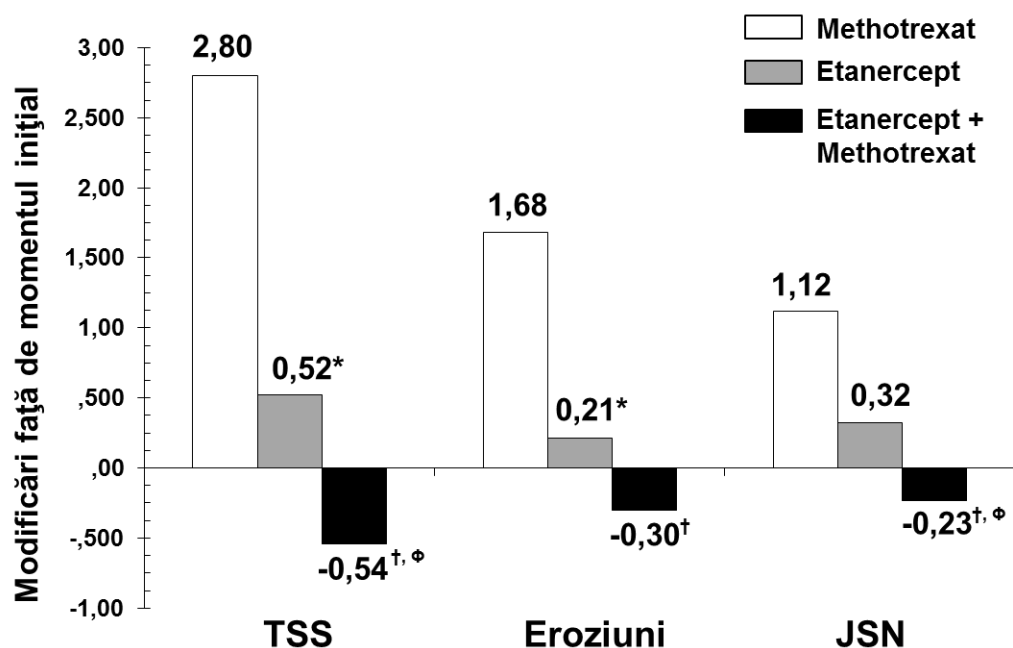
^b Valori medii ale SAB (Scorul de activitate a bolii).

^c Remisia este definită ca o valoare a SAB < 1,6.

Compararea valorilor p, luate două câte două: † = p < 0,05 la compararea etanercept + metotrexat vs. metotrexat și Φ = p < 0,05 la compararea etanercept + metotrexat vs. etanercept.

Progresia radiografică la 12 luni a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu etanercept decât în grupul tratat cu metotrexat, în timp ce asocierea terapeutică a celor două a fost semnificativ superioară fiecăreia dintre cele două monoterapii în ceea ce privește încetinirea progresiei radiografice (vezi figura de mai jos).

Progresia radiografică: comparația etanercept vs. metotrexat vs. etanercept în asociere cu metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani (rezultatele la 12 luni)



Compararea valorilor p, luate două câte două: * = p < 0,05 la compararea etanercept vs. metotrexat, †

= $p < 0,05$ la compararea etanercept + metotrexat vs. metotrexat și $\Phi = p < 0,05$ la compararea etanercept + metotrexat vs. etanercept.

Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu etanercept și metotrexat, față de monoterapia cu etanercept sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni. În mod similar, avantaje semnificative furnizate de monoterapia cu etanercept față de monoterapia cu metotrexat au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

În cadrul unei analize în care toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au fost considerați ca înregistrând o agravare a bolii, procentul de pacienți la care nu s-a constatat o agravare a bolii (modificarea TSS $\leq 0,5$) la 24 de luni a fost mai mare în grupul tratat cu etanercept în asociere cu metotrexat decât în grupurile tratate cu etanercept sau cu metotrexat în monoterapie (62%, 50%, respectiv 36%; $p < 0,05$). Diferența dintre grupul tratat cu etanercept în monoterapie și grupul tratat cu metotrexat în monoterapie a fost, de asemenea, semnificativă ($p < 0,05$). În rândul pacienților care au încheiat perioada completă, de 24 de luni de tratament, în cadrul studiului, proporția celor care nu au înregistrat o agravare a fost de 78%, 70%, respectiv de 61%.

Siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de etanercept (două injecții s.c. de câte 25 mg), administrată o dată pe săptămână, au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 420 de pacienți cu PR activă. În acest studiu, la 53 de pacienți s-a administrat placebo, 214 pacienți au fost tratați cu etanercept în doză de 50 mg o dată pe săptămână și 153 de pacienți au fost tratați cu etanercept în doză de 25 mg de două ori pe săptămână. Profilele de siguranță și eficacitate ale celor două regimuri de tratament cu etanercept au fost comparabile, în săptămâna 8, din punct de vedere al efectelor și cel al semnelor și simptomelor PR; datele obținute în săptămâna 16 nu au indicat o situație de comparabilitate (non-inferioritate) între cele două regimuri terapeutice. S-a constatat că o singură injecție de 50 mg/ml cu etanercept prezintă bioechivalență cu două injecții simultane de 25 mg/ml.

Pacienți adulți cu artrită psoriazică

Eficacitatea etanerceptului a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 205 pacienți cu artrită psoriazică. Pacienții aveau vârsta cuprinsă între 18 și 70 de ani și sufereau de artrită psoriazică activă (≥ 3 articulații tumefiate și ≥ 3 articulații sensibile), în cel puțin una dintre următoarele forme: (1) interesare distală interfalangiană (DIF); (2) artrită poliarticulară (absența nodulilor reumatoizi și prezența psoriazisului); (3) artrită mutilantă; (4) artrită psoriazică asimetrică; sau (5) anchiloză spondiliformă. Pacienții prezentau, de asemenea, psoriazis în plăci, cu o leziune-țintă minimă de ≥ 2 cm în diametru.

Pacienții au fost tratați anterior cu AINS (86%), MARMB (80%), și corticosteroizi (24%). Pacienții aflați pe tratament cu metotrexat (administrat în mod stabil timp de ≥ 2 luni) și-au putut continua tratamentul cu o doză stabilă de ≤ 25 mg pe săptămână de metotrexat. Au fost administrate doze de 25 mg (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni. La sfârșitul studiului dublu-orb, pacienții au putut intra într-un studiu deschis, de extensie pe termen lung, pentru o durată totală de până la 2 ani.

Răspunsurile clinice au fost exprimate sub formă de procente din pacienții care au obținut răspunsurile ACR 20, 50, și 70, precum și procente de îmbunătățire în ceea ce privește criteriile de răspuns în artrita psoriazică (CRAP). Rezultatele sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos.

Răspunsurile pacienților cu artrită psoriazică în cadrul unui studiu controlat cu placebo

Răspuns în artrita psoriazică		Procentaj de pacienți	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Luna 3	15	59 ^b
	Luna 6	13	50 ^b
ACR 50	Luna 3	4	38 ^b
	Luna 6	4	37 ^b
ACR 70	Luna 3	0	11 ^b
	Luna 6	1	9 ^c
CRAP	Luna 3	31	72 ^b
	Luna 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanercept s.c., de două ori pe săptămână

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

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

În rândul pacienților cu artrită psoriazică aflați pe tratament cu etanercept, răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (4 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Etanerceptul s-a dovedit a fi superior față de placebo, în mod semnificativ, la toate criteriile de măsurare a activității bolii (p < 0,001), iar răspunsurile obținute cu sau fără tratament concomitent cu metotrexat au fost similare. Calitatea vieții la pacienții cu artrită psoriazică a fost evaluată la fiecare moment de referință, utilizând indicele de invaliditate al HAQ. Indicele de invaliditate a fost semnificativ îmbunătățit, în toate momentele de referință, la pacienții tratați cu etanercept în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo (p < 0,001).

Modificările radiografice au fost evaluate în studiul privind artrita psoriazică. S-au efectuat radiografii ale mâinilor și zonelor carpiene la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Scorul total Sharp (TSS) modificat după 12 luni este prezentat în tabelul de mai jos. Într-o analiză în care s-a considerat că toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au prezentat progresii, procentul pacienților fără progresie (modificarea TSS ≤ 0,5) după 12 luni a fost mai mare în grupul la care s-a administrat etanercept comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (73%, respectiv 47%; p ≤ 0,001). Efectul etanerceptului asupra progresiei radiografice a fost menținut la pacienții care au continuat tratamentul în timpul celui de-al doilea an. S-a observat încetinirea distrugerii articulare periferice la pacienții cu implicare poliarticulară simetrică.

Modificarea medie anuală (ES) de la valoarea inițială în scorul total Sharp

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

ES = eroare standard

^a p = 0,0001

Tratamentul cu etanercept a produs o îmbunătățire a funcției fizice în timpul perioadei în regim dublu-orb și acest efect benefic s-a menținut în timpul expunerii pe termen lung, de până la 2 ani.

Există dovezi insuficiente privind eficacitatea etanerceptului la pacienții cu artropatii de tipul spondilitei anchilozante și artritei psoriazice mutilante, datorită numărului mic de pacienți studiați.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită psoriazică la regimul terapeutic cu doze de 50 mg, o dată pe săptămână. Dovezile privind eficacitatea regimului terapeutic cu o singură doză pe săptămână la această populație de pacienți se bazează pe datele furnizate de studiile la pacienții cu spondilită anchilozantă.

Pacienți adulți cu spondilită anchilozantă

Eficacitatea etanerceptului în tratamentul spondilitei anchilozante a fost evaluată în cadrul a 3 studii randomizate în regim dublu-orb, care au comparat doza de 25 mg de etanercept, administrată de două ori pe săptămână, cu placebo. Numărul total de pacienți înrolați a fost de 401, dintre care 203 au fost tratați cu etanercept. Cel mai mare dintre aceste studii clinice ($n = 277$) a înrolat pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 70 de ani, care aveau spondilită anchilozantă activă, definită pe scala vizuală analogică (SVA) prin scoruri ≥ 30 pentru media duratei și intensității redorii matinale, plus scoruri SVA ≥ 30 pentru cel puțin 2 din următorii 3 parametri: evaluarea globală a pacientului; media valorilor SVA pentru durerea nocturnă de spate și durerea totală de spate; media a 10 puncte ale indicelui funcțional Bath pentru spondilita anchilozantă (BASFI). Pacienții care primeau tratament cu MARMB, AINS sau corticosteroizi și-au putut continua aceste tratamente, în doze stabile. Pacienții cu anchiloză completă a coloanei vertebrale nu au fost incluși în studiu. Au fost administrate doze de 25 mg de etanercept (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni, la 138 de pacienți.

Măsura principală a eficacității (ASAS 20) a fost o îmbunătățire de $\geq 20\%$ la cel puțin 3 din cele 4 domenii de evaluare în spondilita anchilozantă (ASAS) (evaluarea globală a pacientului, durerea de spate, BASFI și inflamația), împreună cu absența deteriorării pe domeniul rămas. Răspunsurile ASAS 50 și 70 au utilizat aceleași criterii, cu o îmbunătățire de 50%, respectiv 70%.

În comparație cu placebo, tratamentul cu etanercept a condus la îmbunătățiri semnificative ale ASAS 20, ASAS 50 și ASAS 70, începând de la 2 săptămâni după inițierea tratamentului.

Răspunsurile pacienților cu spondilită anchilozantă în cadrul unui studiu controlat cu placebo

	Procentaj de pacienți	
Răspuns în spondilita anchilozantă	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 săptămâni	22	46 ^a
3 luni	27	60 ^a
6 luni	23	58 ^a
ASAS 50		
2 săptămâni	7	24 ^a
3 luni	13	45 ^a
6 luni	10	42 ^a
ASAS 70		
2 săptămâni	2	12 ^b
3 luni	7	29 ^b
6 luni	5	28 ^b

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

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

În rândul pacienților cu spondilită anchilozantă aflați în tratament cu etanercept, răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Răspunsurile au fost similare în cazul pacienților care primeau și al celor care nu primeau, la momentul inițial, tratamente asociate.

Rezultate similare au fost obținute în urma a 2 studii clinice mai mici, asupra spondilitei anchilozante.

Într-un al patrulea studiu a fost evaluată siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de etanercept (două injecții s.c. de câte 25 mg) administrată o dată pe săptămână, în comparație cu doza de 25 mg de etanercept administrată de două ori pe săptămână în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 356 de pacienți cu spondilită anchilozantă. Profilurile de siguranță și eficacitate ale regimurilor de tratament cu 50 mg o dată pe săptămână și 25 mg de două ori pe săptămână au fost similare.

Studiul 1

Eficacitatea etanerceptului în tratarea pacienților cu spondilartrită axială fără semne radiologice (nr-AxSpa) a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, timp de 12 săptămâni, în regim dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 215 pacienți adulți (populație cu intenție de tratament modificată) cu nr-AxSpa activă (cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 de ani), definiți ca pacienții care îndeplinesc criteriile de clasificare ASAS de spondilartrită axială, dar nu și criteriile modificate New York pentru SA. De asemenea, a fost necesar ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau intoleranță la două sau mai multe AINS. În perioada de regim dublu-orb a studiului, pacienților li s-a administrat săptămânal etanercept 50 mg sau placebo, timp de 12 săptămâni. Măsura principală a eficacității (ASAS 40) a fost o îmbunătățire cu 40% a cel puțin trei din cele patru domenii de evaluare ASAS, împreună cu absența deteriorării pentru domeniul rămas. Perioada de regim dublu-orb a fost urmată de o perioadă de studiu deschis în decursul căreia tuturor pacienților li s-a administrat săptămânal etanercept 50 mg, timp de încă 92 de săptămâni. Au fost realizate evaluări RMN ale articulației sacroiliace și ale coloanei vertebrale pentru a evalua inflamația în momentul inițial și în săptămânile 12 și 104.

În comparație cu placebo, tratamentul cu etanercept a condus la îmbunătățiri semnificative statistic ale ASAS 40, ASAS 20 și ASAS 5/6. O îmbunătățire semnificativă a fost observată, de asemenea, în cazul remisiei parțiale ASAS și BASDAI 50. Rezultatele din săptămâna 12 sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Eficacitatea răspunsului în cadrul studiului nr-AxSpa controlat cu placebo: procentaj de pacienți care au atins obiectivele finale

Răspunsurile clinice în perioada dublu-orb a studiului, în săptămâna 12	Placebo n = 106 până la 109*	Etanercept n = 103 până la 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Remisie parțială ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Unii pacienți nu au oferit informații complete pentru fiecare obiectiv final

**ASAS=Evaluări recomandate de Societatea Internațională de Spondilartrită

***Indicele Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^a: p < 0,001, ^b: < 0,01, respectiv ^c: < 0,05, între etanercept și placebo

În săptămâna 12, s-a constatat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pentru articulația sacroiliacă (ASI), măsurat prin RMN la pacienții cărora li s-a administrat etanercept. Modificarea medie ajustată față de momentul inițial a fost 3,8 în cazul pacienților tratați cu etanercept (n = 95) versus 0,8 în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo (n = 105) (p < 0,001). În săptămâna 104, modificarea medie ajustată față de momentul inițial în scorul SPARCC măsurat prin RMN pentru toți subiecții tratați cu etanercept a fost 4,64 pentru ASI (n = 153) și 1,40 pentru coloana vertebrală (n = 154).

Etanerceptul a demonstrat o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic, de la momentul inițial până în săptămâna 12, în comparație cu placebo, la majoritatea evaluărilor legate de calitatea vieții în ceea ce privește starea de sănătate și funcția fizică, inclusiv în scorurile BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* - Indicele funcțional în spondilita anchilozantă Bath), EuroQol 5D Overall Health State Score - Scorul global al stării de sănătate EuroQol 5D) și SF-36 Physical Component Score (Scorul componentei fizice SF-36).

Răspunsurile clinice la pacienții din studiul nr-AxSpa cărora li s-a administrat tratament cu etanercept au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 2 ani de tratament. Îmbunătățirile în ceea ce privește calitatea vieții asociată stării de sănătate, respectiv funcția fizică s-au menținut, de asemenea, pe parcursul celor 2 ani de tratament. Datele obținute pe parcursul celor 2 ani nu au furnizat rezultate noi privind siguranța. În săptămâna 104, 8 subiecți au progresat până la un scor de grad 2 bilateral la radiografia coloanei vertebrale conform gradului radiologic modificat New York, indicativ pentru spondilartropatia axială.

Studiul 2

Acest studiu multicentric, în regim deschis, de fază 4, cu 3 perioade de studiu, a evaluat oprirea și reluarea tratamentului cu etanercept la pacienți cu nr-AxSpa activă care au obținut un răspuns adecvat (boală inactivă definită ca Scorul de activitate a bolii spondilită anchilozantă (ASDAS) incluzând proteina C reactivă (CRP) mai mic de 1,3) după 24 de săptămâni de tratament.

209 pacienți adulți cu nr-AxSpa activă (cu vârsta între 18 și 49 de ani), definiți ca acei pacienți care au îndeplinit criteriile de clasificare ale Societății Internaționale de Evaluare a Spondiloartritei (ASAS) pentru spondiloartrita axială (dar nu îndeplinesc criteriile New York modificate pentru SA), având rezultate pozitive la RMN (inflamație activă evidențiată prin RMN înalt sugestivă pentru sacroiliita asociată cu SpA) și/sau hsCRP pozitivă (definită ca proteina C reactivă de mare sensibilitate [hsCRP] >3 mg/l) și simptome active definite prin ASDAS CRP mai mare sau egal cu 2,1 la vizita de screening, au primit în regim deschis etanercept 50 mg săptămânal plus terapie de fond stabilă cu AINS în doza antiinflamatorie optimă tolerată timp de 24 de săptămâni în Perioada 1. A fost necesar, de asemenea ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau intoleranță la două sau mai multe AINS. În săptămâna 24, 119 pacienți (57%) au atins statusul de boală inactivă și au intrat în Perioada 2 de 40 de săptămâni a fazei de oprire a tratamentului în care subiecții au întrerupt tratamentul cu etanercept, dar au menținut terapia de fond cu AINS. Măsura primară pentru eficiență a fost apariția unui puseu evolutiv de boală (definit ca ASDAS, incluzând viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) mai mare sau egal cu 2,1) în interval de 40 de săptămâni după oprirea tratamentului cu etanercept. Pacienții care au avut puseu evolutiv de boală, au reluat tratamentul cu etanercept 50 mg săptămânal timp de 12 săptămâni (Perioada 3).

În Perioada 2, proporția de pacienți care au prezentat ≥ 1 puseu evolutiv de boală, a crescut de la 22% (25/112) în săptămâna 4 la 67% (77/115) în săptămâna 40. În total, 75% (86/115) dintre pacienți au prezentat un puseu evolutiv de boală, în orice moment de timp în intervalul celor 40 de săptămâni care au urmat opririi tratamentului cu etanercept.

Obiectivul secundar prioritar al Studiului 2 a fost să estimeze timpul până la un nou puseu evolutiv de boală după oprirea tratamentului cu etanercept și în plus să compare timpul până la un nou puseu evolutiv la pacienții din Studiul 1 care au îndeplinit criteriile de includere în Studiul 2, faza de oprire a tratamentului și au continuat tratamentul cu etanercept.

Timpul median până la puseul evolutiv de boală după oprirea tratamentului cu etanercept a fost de 16 săptămâni (II 95%: 13-24 săptămâni). Mai puțin de 25% dintre pacienții din Studiul 1 la care nu s-a oprit tratamentul au prezentat un puseu evolutiv de boală pe parcursul celor 40 de săptămâni echivalente ca în Perioada 2 a Studiului 2. Timpul până la puseul evolutiv de boală a fost în mod semnificativ statistic mai scurt la subiecții care au întrerupt tratamentul cu etanercept (Studiul 2) comparativ cu subiecții care au primit tratament continuu cu etanercept (Studiul 1), $p < 0,0001$.

Din cei 87 de pacienți care au intrat în Perioada 3 și au reluat tratamentul cu etanercept 50 mg săptămânal timp de 12 săptămâni, 62% (54/87) au obținut din nou răspuns clinic de boală inactivă, iar 50% dintre aceștia au atins acest răspuns în interval de 5 săptămâni (II 95%: 4-8 săptămâni).

Pacienți adulți cu psoriazis în plăci

Recomandările de utilizare terapeutică ale etanerceptului la pacienți sunt date la pct. 4.1. Acei pacienți din populația-țintă care „au înregistrat un eșec de tratament” sunt definiți printr-un răspuns insuficient (PASI < 50 sau PGA mai puțin decât bine) sau prin agravarea bolii sub tratament, în condițiile în care

au primit un tratament în doză adecvată pentru un timp suficient de lung pentru a permite evaluarea răspunsului cu cel puțin unul dintre cele trei tratamente sistemice majore, după disponibilități.

Nu a fost evaluată eficacitatea etanerceptului față de alte tratamente sistemice la pacienții cu psoriazis în stadii moderate până la severe (responsivi la alte tratamente sistemice) în cadrul unor studii care să compare direct etanerceptul cu alte tratamente sistemice. În schimb, a fost evaluată siguranța și eficacitatea etanerceptului în cadrul a patru studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. Obiectivul final principal de eficacitate în toate cele patru studii a constat în proporția de pacienți din fiecare grup de tratament care au obținut PASI 75 (adică o îmbunătățire de cel puțin 75% a *Psoriasis Area and Severity Index* - aria cutanată afectată de psoriazis și indicele de severitate - față de momentul inițial), după 12 săptămâni.

Primul studiu a fost un studiu de fază 2 la pacienți cu psoriazis în plăci activ, dar stabil din punct de vedere clinic, care afecta $\geq 10\%$ din suprafața corporală și care aveau vârsta ≥ 18 ani. O sută doisprezece (112) pacienți au fost randomizați pentru a primi o doză de 25 mg de etanercept ($n = 57$) sau placebo ($n = 55$), de două ori pe săptămână timp de 24 de săptămâni.

Cel de-al doilea studiu a evaluat 652 de pacienți cu psoriazis în plăci utilizând aceleași criterii de includere ca și primul studiu, dar cu adăugarea, la selecție, a criteriului unei zone minime afectate de psoriazis și a unui index de severitate (PASI) de 10. Etanerceptul a fost administrat în doze de 25 mg o dată pe săptămână, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 6 luni consecutive. Pe timpul primelor 12 săptămâni ale perioadei de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat placebo sau una din cele trei doze de etanercept de mai sus. După 12 săptămâni de tratament, pacienții din grupul tratat cu placebo au început tratamentul, în regim orb, cu etanercept (25 mg de două ori pe săptămână); pacienții din grupurile cu tratament activ și-au continuat tratamentul până în săptămâna 24, la doza care le-a fost atribuită inițial prin randomizare.

Cel de-al treilea studiu a evaluat 583 de pacienți, având aceleași criterii de includere ca și cel de-al doilea studiu. Pacienții incluși în acest studiu au primit o doză de 25 mg sau 50 mg de etanercept sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi toți pacienții au primit un tratament în regim deschis cu 25 mg de etanercept, de două ori pe săptămână, pentru încă 24 de săptămâni.

Cel de-al patrulea studiu a evaluat 142 de pacienți, având criterii de includere similare cu studiile al doilea și al treilea. Pacienților incluși în acest studiu li s-a administrat o doză de 50 mg de etanercept sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-a administrat un tratament în regim deschis cu 50 mg de etanercept, o dată pe săptămână, pentru încă 12 săptămâni.

În primul studiu, în grupul tratat cu etanercept s-a înregistrat o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu un răspuns PASI 75 în săptămâna 12 (30%) față de grupul tratat cu placebo (2%) ($p < 0,0001$). După 24 de săptămâni, 56% dintre pacienții din grupul tratat cu etanercept au obținut PASI 75, față de 5% pacienții din grupul tratat cu placebo. Rezultatele principale obținute în cel de-al doilea, al treilea și al patrulea studiu sunt prezentate mai jos.

Răspunsurile pacienților cu psoriazis în studiile 2, 3 și 4

Răspuns (%)	Studiul 2					Studiul 3			Studiul 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg de două ori pe săpt.		50 mg de două ori pe săpt.			25 mg de două ori pe săpt.	50 mg de două ori pe săpt.		50 mg o dată pe săpt.	50 mg o dată pe săpt.
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193		n = 196	n = 196
	săpt. 12	săpt. 12	săpt. 24 ^a	săpt. 12	săpt. 24 ^a	săpt. 12	săpt. 12	săpt. 12	săpt. 12	săpt. 12	săpt. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ comparativ cu placebo

^a Nu au fost făcute comparații statistice cu placebo în săptămâna 24 în studiile 2 și 4 deoarece grupul tratat inițial cu placebo a primit etanercept 25 mg, de două ori pe săptămână, sau 50 mg, o dată pe săptămână, din săptămâna 13 până în săptămâna 24.

^b „Dermatologist Static Global Assessment“. Fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente, definit printr-un scor de 0 sau 1 pe o scală de la 0 la 5.

În rândul pacienților cu psoriazis în plăci aflați în tratament cu etanercept, răspunsurile clinice semnificative în comparație cu placebo au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 24 de săptămâni de tratament.

În cadrul celui de-al doilea studiu s-a prevăzut și o perioadă de întrerupere a medicației, în care pacienții care au obținut îmbunătățiri ale PASI de cel puțin 50% în săptămâna 24 au întrerupt administrarea tratamentului. De asemenea, pacienții care nu se mai aflau sub tratament au fost monitorizați pentru apariția episoadelor de rebound ($\text{PASI} \geq 150\%$ față de momentul inițial) și pentru stabilirea intervalului de timp până la recidivă (definită ca pierderea a cel puțin jumătate din îmbunătățirea obținută între momentul inițial și săptămâna 24). În timpul perioadei de întrerupere a medicației, simptomele de psoriazis au revenit treptat, cu o valoare mediană a timpului până la recidiva bolii de 3 luni. Nu au fost înregistrate fenomene de rebound și nici evenimente adverse grave legate de psoriazis. Au existat unele dovezi privind beneficiul reluării tratamentului cu etanercept la pacienții care au răspuns inițial la tratament.

În cel de-al treilea studiu, majoritatea pacienților (77%), care au fost inițial atribuiți prin randomizare pentru doza de 50 mg de etanercept de două ori pe săptămână, și la care, în săptămâna 12, s-a operat o micșorare a dozei la 25 mg de două ori pe săptămână, au menținut un răspuns PASI 75 până în săptămâna 36. La pacienții care au primit doza de 25 mg de două ori pe săptămână pe întreaga durată a studiului, răspunsul PASI 75 a continuat să se îmbunătățească între săptămânile 12 și 36.

În cel de-al patrulea studiu, în grupul tratat cu etanercept s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți cu PASI 75 în săptămâna 12 (38%), comparativ cu grupul tratat cu placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pentru pacienții cărora li s-au administrat 50 mg o dată pe săptămână pe parcursul studiului, eficacitatea răspunsurilor a continuat să se îmbunătățească, o proporție de 71% ajungând la PASI 75 în săptămâna 24.

În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care etanerceptul a fost administrat fără întrerupere, răspunsurile clinice au fost constante și siguranța a fost comparabilă cu cea din studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de administrare a dozelor (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

Anticorpi împotriva etanerceptului

În serul câtorva subiecți tratați cu etanercept au fost detectați anticorpi la etanercept. Acești anticorpi au fost în general non-neutralizanți, iar prezența lor a fost tranzitorie. Nu pare să existe nicio corelație între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

Copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

Siguranța și eficacitatea etanerceptului au fost evaluate în cadrul unui studiu efectuat în două părți, la 69 de copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, care prezentau diverse subtipuri clinice de instalare a artritei juvenile idiopatice (poliartrită, pauciartrită, instalare sistemică). Au fost înrolați pacienți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară în stadiu moderat până la sever, refractari la tratamentul cu metotrexat sau care prezentau intoleranță față de acesta; pacienților le-a fost menținut tratamentul de fond cu un singur medicament antiinflamator nesteroidian în doză stabilă și/sau prednison ($< 0,2$ mg/kg și zi sau 10 mg maximum). În prima parte toți pacienții au primit 0,4 mg/kg (maximum 25 mg per doză) de etanercept pe cale subcutanată, de două ori pe săptămână. În cea de-a doua parte, pacienții care au prezentat un răspuns clinic în ziua 90 au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu etanercept sau a primi placebo timp de patru luni, și au fost evaluați pentru detectarea episoadelor de recurență. Răspunsurile au fost măsurate prin utilizarea ACR Pedi 30, definit ca 30% îmbunătățire în cel puțin trei din șase și 30% agravare în nu mai mult de unul din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ, acestea incluzând numărul articulațiilor active, limitarea mișcării, evaluările globale efectuate de medic și pacient/părinte, evaluarea funcțională și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH). Recurențele de boală au fost definite ca 30% agravare în trei din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și 30% îmbunătățire în cel mult unul din cele șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și minimum două articulații active.

În prima parte a studiului, 51 din 69 (74%) de pacienți au prezentat un răspuns clinic și au fost incluși în partea a doua a studiului. În cea de-a doua parte a studiului, 6 din 25 (24%) de pacienți care au rămas pe tratamentul cu etanercept au înregistrat o recurență a bolii, în comparație cu 20 din 26 (77%) de pacienți cărora li s-a administrat placebo ($p=0,007$). De la începerea celei de-a doua părți a studiului, valoarea mediană a intervalului de timp până la recurența bolii a fost de 116 zile pentru pacienții cărora li s-a administrat etanercept și de 28 de zile pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. În rândul pacienților care au prezentat un răspuns clinic după 90 de zile și au fost incluși în partea a doua a studiului, unii dintre cei cărora li s-a administrat etanercept au continuat să înregistreze ameliorări din luna a 3-a până în luna a 7-a, în timp ce aceia cărora li s-a administrat placebo nu au înregistrat ameliorări.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru evaluarea siguranței, 58 pacienți copii și adolescenți din studiul de mai sus (de la vârsta de 4 ani la momentul înrolării în studiu) au continuat să utilizeze etanercept pe o perioadă de până la 10 ani. Proporția evenimentelor adverse grave și a infecțiilor grave nu a crescut cu expunerea pe termen lung.

Siguranța pe termen lung a tratamentului cu etanercept în monoterapie ($n = 103$), etanercept plus metotrexat ($n = 294$) sau metotrexat în monoterapie ($n = 197$) a fost evaluată timp de până la 3 ani, într-un registru cu 594 copii cu vârsta între 2 și 18 ani cu artrită juvenilă idiopatică, dintre care 39 aveau vârsta între 2 și 3 ani. În general, infecțiile au fost mai frecvent raportate la pacienții tratați

cu etanercept comparativ cu metotrexat în monoterapie (3,8 față de 2%), iar infecțiile asociate cu utilizarea etanercept au fost de natură mai severă.

Într-un alt studiu deschis, cu un singur grup (n = 127), 60 pacienți cu oligoartrită extinsă (OE) (15 pacienți cu vârsta între 2 și 4 ani, 23 pacienți cu vârsta între 5 și 11 ani și 22 pacienți cu vârsta între 12 și 17 ani), 38 pacienți cu artrită asociată entezitei (cu vârsta între 12 și 17 ani) și 29 pacienți cu artrită psoriazică (cu vârsta între 12 și 17 ani) au fost tratați cu etanercept, în doză de 0,8 mg/kg (până la maximum 50 mg pe doză), administrat săptămânal, timp de 12 săptămâni. În fiecare din subtipurile AJI, majoritatea pacienților au îndeplinit criteriile ACR Pedi 30 și au demonstrat îmbunătățire clinică în criteriile finale secundare cum sunt numărul articulațiilor dureroase și evaluarea globală efectuată de medic. Profilul de siguranță a fost consistent cu cel observat în alte studii pentru AJI.

Din cei 127 pacienți din studiul principal, 109 au participat la studiul de extensie în regim deschis și au fost monitorizați pentru o perioadă suplimentară de 8 ani, pentru un total de până la 10 ani. La sfârșitul studiului de extensie, 84/109 (77%) pacienți au terminat studiul; 27 (25%) luau etanercept în mod activ, la 7 (6%) s-a oprit tratamentul datorită bolii scăzute/inactive; 5 (5%) au reînceput etanercept după o retragere anterioară de la tratament; și 45 (41%) au oprit etanercept (dar au rămas în observație); 25/109 (23%) pacienți au întrerupt permanent studiul. Ameliorările stării clinice obținute în studiul principal au fost, în general, menținute pentru toate criteriile finale de eficiență în timpul întregii perioade de monitorizare. Pacienții în tratament cu etanercept au putut să fie incluși într-o perioadă opțională de retragere din tratament - reluare a tratamentului, o singură dată în timpul studiului de extensie, pe baza aprecierii făcute de investigator asupra răspunsului clinic. 30 pacienți au intrat în perioada de retragere. La 17 pacienți a fost raportat un puseu evolutiv de boală (definit ca înrăutățire $\geq 30\%$ la cel puțin 3 din cele 6 componente ale ACR Pedi cu ameliorare $\geq 30\%$ la nu mai mult de 1 dintre cele 6 componente rămase și un minim de 2 articulații active); timpul median până la puseul evolutiv de boală după retragerea etanerceptului a fost de 190 zile. La 13 pacienți s-a reluat tratamentul și timpul median de la retragere până la reluare a fost estimat la 274 zile. Din cauza numărului mic de înregistrări de date, aceste rezultate trebuie interpretate cu precauție.

Profilul de siguranță a fost concordant cu cel observat în studiul principal.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică în scopul evaluării efectelor tratamentului neîntrerupt cu etanercept la pacienții care nu au prezentat un răspuns la 3 luni de la inițierea tratamentului cu etanercept. Suplimentar, nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor reducerii dozei recomandate de etanercept după utilizarea sa pe termen lung la pacienți cu AJI.

Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Eficacitatea etanerceptului a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 211 pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci în formă moderată sau severă (definită printr-un scor sPGA ≥ 3 , cu o implicare $\geq 10\%$ din SC și cu PASI ≥ 12). Pacienții eligibili primiseră în trecut cure de fototerapie sau de tratament sistemic, ori erau inadecvat controlați prin tratament topic.

Pacienților li s-a administrat etanercept 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) sau placebo o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni. În săptămâna 12, numărul pacienților care au înregistrat răspunsuri pozitive din punct de vedere al eficacității (de exemplu, PASI 75) a fost mai mare în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra etanercept decât în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra placebo.

Rezultatele la 12 săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

	Etanercept 0,8 mg/kg o dată pe săptămână (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)

PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „fără leziuni aparente” sau „cu leziuni aparente minime”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviere: sPGA-static Physician Global Assessment

^a p < 0,0001 comparativ cu placebo

După perioada de 12 săptămâni de tratament în regim dublu-orb, tuturor pacienților li s-a administrat etanercept 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) o dată pe săptămână timp de încă 24 de săptămâni.

Răspunsurile observate în timpul perioadei de studiu în regim deschis au fost similare cu cele observate în perioada de studiu în regim dublu-orb.

În cursul unei perioade de oprire randomizată a tratamentului, au suferit o recădere a bolii (pierderea răspunsului PASI 75) un număr semnificativ mai mare dintre pacienții care au fost re-randomizați pentru a li se administra placebo decât dintre cei care au fost re-randomizați pentru a li se administra etanercept. Prin continuarea tratamentului, răspunsurile au fost menținute timp de 48 de săptămâni.

Eficiența și siguranța pe termen lung a administrării etanerceptului 0,8 mg/kg (până la 50 mg) o dată pe săptămână a fost evaluată într-un studiu de extensie, deschis, la 181 subiecți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci, până la 2 ani după cele 48 de săptămâni ale studiului discutat mai sus. Experiența pe termen lung cu etanercept a fost, în general, comparabilă cu studiul original de 48 de săptămâni și nu a demonstrat niciun rezultat nou privind siguranța.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valorile serice ale etanerceptului au fost determinate cu ajutorul testelor cu imunosorbenți și enzime (ELISA), care pot detecta produșii de degradare reactivi la ELISA, precum și compusul de origine.

Absorbție

Etanerceptul este absorbit lent de la locul injectării subcutanate, atingând o concentrație maximă după aproximativ 48 de ore după administrarea unei doze unice. Biodisponibilitatea absolută este de 76%. Este de așteptat ca, în condițiile administrării a două doze săptămânale, concentrațiile stabile să fie de aproximativ două ori mai mari decât cele observate în urma dozelor unice. După o injecție subcutanată unică de 25 mg de etanercept, valoarea medie a concentrației serice maxime observate la voluntarii sănătoși a fost de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, cu o valoare a ariei de sub curbă de $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{oră/ml}$.

La starea de echilibru, la pacienții cu PR tratați, profilurile concentrației plasmatice medii au fost: C_{max} 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l, și ASC parțială $297 \text{ mg} \times \text{oră/l}$ vs. $316 \text{ mg} \times \text{oră/l}$ pentru 50 mg etanercept administrat o dată pe săptămână (n = 21) vs. respectiv 25 mg etanercept administrat de două ori pe săptămână (n = 16). În cadrul unui studiu deschis, cu doză unică, încrucișat, cu administrarea a două tratamente, efectuat la voluntari sănătoși, administrarea unei singure injecții de etanercept 50 mg/ml s-a dovedit a fi bioechivalentă cu administrarea a două injecții simultane de 25 mg/ml.

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu spondilită anchilozantă, valorile ASC ale etanerceptului la starea de echilibru au fost de $466 \mu\text{g} \times \text{oră/ml}$ și $474 \mu\text{g} \times \text{oră/ml}$ pentru 50 mg etanercept administrat o dată pe săptămână (n = 154) și, respectiv, 25 mg administrat de două ori pe săptămână (n = 148).

Distribuție

Graficul concentrației în funcție de timp, în cazul etanerceptului, are forma unei curbe biexponențiale. Volumul de distribuție central pentru etanercept este de 7,6 l, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de 10,4 l.

Eliminare

Epurarea etanerceptului din organism este lentă. Timpul de înjumătățire este lung, de aproximativ 70 ore. Clearance-ul este de aproximativ 0,066 l/oră la pacienții cu poliartrită reumatoidă, o valoare puțin mai mică decât cea de 0,11 l/oră observată la voluntarii sănătoși. În plus, datele farmacocinetice ale etanerceptului la pacienții cu poliartrită reumatoidă, la cei cu spondilită anchilozantă și la cei cu psoriazis în plăci sunt similare.

Nu există nicio diferență farmacocinetică evidentă între sexe.

Liniaritate

Proportionalitatea cu dozele nu a fost evaluată în mod special, dar nu există o saturare evidentă a clearance-ului în intervalul de doze.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Cu toate că la pacienții și voluntarii la care s-a administrat etanercept marcat radioactiv a fost constatată eliminarea de material radioactiv prin urină, nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență renală acută. Prezența insuficienței renale nu necesită o modificare a dozelor.

Insuficiență hepatică

Nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență hepatică acută. Prezența insuficienței hepatice nu necesită o modificare a dozelor.

Vârstnici

Rolul jucat de vârsta înaintată a fost studiat în cadrul analizei farmacocinetice populaționale privind concentrațiile serice ale etanerceptului. Estimările de clearance și volum la pacienții cu vârste cuprinse între 65 și 87 de ani au fost similare cu cele din cazul pacienților cu vârsta mai mică de 65 de ani.

Copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

În cadrul unui studiu privind tratamentul cu etanercept al artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, 69 de pacienți (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) au primit etanercept 0,4 mg/kg, de două ori pe săptămână timp de trei luni. Profilele concentrației serice au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă. Copiii cu vârstele cele mai mici (4 ani) au prezentat o valoare redusă a clearance-ului (valoarea clearance-ului a crescut prin normalizarea în funcție de greutate), față de copiii cu vârste mai mari (12 ani) și de adulți. Simularea dozării sugerează faptul că, în timp ce copiii de vârste mai mari (10-17 ani) vor prezenta concentrații serice apropiate de cele de la adulți, copiii de vârste mai mici vor prezenta concentrații semnificativ mai mici.

Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Pacienților copii și adolescenți cu psoriazis (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) li s-au administrat 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg pe săptămână) etanercept o dată pe săptămână timp de până la 48 de săptămâni. La starea de echilibru, valorile medii ale concentrațiilor serice au variat între 1,6 și 2,1 µg/ml în săptămânile 12, 24 și 48. Aceste valori medii ale concentrațiilor la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis au fost similare cu valorile concentrațiilor observate la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă (tratată cu 0,4 mg/kg etanercept de două ori pe săptămână, până la doza maximă de 50 mg pe săptămână). Aceste valori medii ale concentrațiilor au fost similare cu cele constatate la pacienții adulți cu psoriazis în plăci, tratați cu 25 mg etanercept de două ori pe săptămână.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toxicitate cu etanercept nu au fost evidențiate limitări ale dozelor impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă. Conform unui set de studii *in vitro* și *in vivo*, etanerceptul a fost considerat non-genotoxic. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate și evaluări standard ale fertilității și toxicității post-natale cu etanercept, datorită dezvoltării de anticorpi neutralizanți la rozătoare.

Etanerceptul nu a determinat mortalitate sau semne notabile de toxicitate la șoarece sau șobolan în urma unei doze unice subcutanate de 2000 mg/kg sau a unei doze unice intravenoase de 1000 mg/kg. Etanerceptul nu a necesitat limitări ale dozelor impuse de toxicitate și nu a provocat toxicități de organ-țintă la maimuțele cynomolgus, ca urmare a administrării subcutanate, de două ori pe săptămână, timp de 4 sau 26 de săptămâni consecutive, la o doză (15 mg/kg) care a generat obținerea unor concentrații serice determinate prin ASC de 27 de ori mai mare decât cea obținută la om prin administrarea dozei recomandate de 25 mg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr
Clorură de sodiu
Fosfat diacid de sodiu monohidrat
Fosfat disodic heptahidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute sau stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

După scoaterea unei seringi sau a unui stilou injector (pen) din frigider, așteptați aproximativ 30 minute pentru ca soluția de Benepali din seringă sau din stiloul injector (pen) să ajungă la temperatura camerei. Nu încălziți soluția în niciun alt mod. Apoi, se recomandă utilizarea imediată.

Benepali poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 30°C pentru o singură perioadă de până la 31 zile; după care nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de 31 zile de la scoaterea din frigider, Benepali trebuie eliminat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluție injectabilă 50 mg în seringă preumplută

Seringă preumplută din sticlă transparentă (de tip I) cu ac din oțel inoxidabil, capac din cauciuc pentru ac și piston din cauciuc, care conține 0,98 ml soluție.

Benepali este disponibil în ambalaje care conțin 4 seringi preumplute și în ambalaje multiple care conțin 12 (3 ambalaje de câte 4) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Soluție injectabilă 50 mg în stilou injector (pen) preumplut

Stilou injector (pen) preumplut care conține o seringă preumplută de Benepali. Seringa din interiorul stiloului injector (pen) este fabricată din sticlă transparentă de tip I, cu ac din oțel inoxidabil de calibru 27, capac din cauciuc pentru ac și piston din cauciuc.

Benepali este disponibil în ambalaje care conțin 4 stilouri injectoare (pen) preumplute și în ambalaje multiple care conțin 12 (3 ambalaje de câte 4) stilouri injectoare (pen) preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Soluție injectabilă 50 mg în seringă preumplută

Înainte de injectare, seringile preumplute de Benepali de unică folosință, trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 30 minute). Capacul acului nu trebuie îndepărtat în timp ce seringă preumplută este lăsată să ajungă la temperatura camerei. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau de culoare galben deschis și poate să conțină particule mici de proteine, translucide sau de culoare albă.

La pct. 7 al prospectului, „Instrucțiuni de utilizare”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Soluție injectabilă 50 mg în stilou injector (pen) preumplut

Înainte de injectare, stilourile injectoare (pen) preumplute, de Benepali, de unică folosință, trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 30 minute). Capacul acului nu trebuie îndepărtat în timp ce stiloul injector (pen) preumplut este lăsat să ajungă la temperatura camerei. Atunci când se privește prin fereastra pentru inspecție, soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau de culoare galben deschis și poate să conțină particule mici de proteine, translucide sau de culoare albă.

La pct. 7 al prospectului, „Instrucțiuni de utilizare”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1074/001
EU/1/15/1074/002

EU/1/15/1074/003
EU/1/15/1074/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 ianuarie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 noiembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
BioteK Allé 1
Hillerød, 3400
Danemarca

Samsung BioLogics Co., Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon City, 21987,
Republica Coreea

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de utilizarea etanercept în fiecare Stat Membru, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) trebuie să agreeze cu autoritatea competentă de la nivel național, referitor la formatul programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional are drept obiectiv reducerea riscului de infecții grave și de insuficiență cardiacă congestivă.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru unde se comercializează etanercept, toți profesioniștii din domeniul sănătății despre care se preconizează că vor prescrie etanercept au acces la/ primesc următoarele materiale educaționale:

Cardul pacientului

- Tratatamentul cu etanercept poate crește riscul de infecții și de insuficiență cardiacă congestivă la adulți
- Semne sau simptome ale acestor probleme legate de profilul de siguranță și când trebuie să solicite asistența unui profesionist din domeniul sănătății
- Detaliile de contact ale medicului care a prescris etanercept

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (SERINGĂ PREUMPLUTĂ DE 25 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benepali 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Zahăr, clorură de sodiu, fosfat diacid de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

4 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

Trageți pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

A se consulta prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

Data după care medicamentul trebuie eliminat:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1074/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Benepali 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE MULTIPLE DE 8 ȘI 24 (CU CUTIE ALBASTRĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benepali 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Zahăr, clorură de sodiu, fosfat diacid de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 8 (2 ambalaje de câte 4) seringi preumplute

Ambalaj multiplu: 24 (6 ambalaje de câte 4) seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

A se consulta prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1074/006 ambalaj multiplu cu 8 seringi preumplute (2 cutii a câte 4)
EU/1/15/1074/007 ambalaj multiplu cu 24 seringi preumplute (6 cutii a câte 4)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Benepali 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ ÎN CADRUL AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CUTIE ALBASTRĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benepali 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Zahăr, clorură de sodiu, fosfat diacid de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

4 seringi preumplute
Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

Trageți pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

A se consulta prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

Data după care medicamentul trebuie eliminat:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1074/006 ambalaj multiplu cu 8 seringi preumplute (2 cutii a câte 4)

EU/1/15/1074/007 ambalaj multiplu cu 24 seringi preumplute (6 cutii a câte 4)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Benepali 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERIOARĂ (2 SERINGI PREUMPLUTE DE 25 mg) FĂRĂ CUTIE ALBASTRĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benepali 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Zahăr, clorură de sodiu, fosfat diacid de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

2 seringi preumplute

Nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Deschideți

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

A se consulta prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Benepali 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ (SERINGĂ PREUMPLUTĂ DE 25 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Benepali 25 mg soluție injectabilă
etanercept
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

25 mg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (SERINGĂ PREUMPLUTĂ DE 50 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benepali 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Zahăr, clorură de sodiu, fosfat diacid de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

4 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

Trageți pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

A se consulta prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

Data după care medicamentul trebuie eliminat:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1074/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU DE 12 (CU CUTIE ALBASTRĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benepali 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Zahăr, clorură de sodiu, fosfat diacid de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 12 (3 ambalaje de câte 4) seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

A se consulta prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1074/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ ÎN CADRUL AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CUTIE ALBASTRĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benepali 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Zahăr, clorură de sodiu, fosfat diacid de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

4 seringi preumplute
Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

Trageți pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

A se consulta prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

Data după care medicamentul trebuie eliminat:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1074/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERIOARĂ (2 SERINGI PREUMPLUTE DE 50 mg) FĂRĂ CUTIE ALBASTRĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benepali 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Zahăr, clorură de sodiu, fosfat diacid de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, apă pentru
preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

2 seringi preumplute

Nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Deschideți

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

A se consulta prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ (SERINGĂ PREUMPLUTĂ DE 50 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Benepali 50 mg soluție injectabilă
etanercept
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mg/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT DE 50 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benepali 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține etanercept 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Zahăr, clorură de sodiu, fosfat diacid de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

4 stilouri injectoare (pen) preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Trageți pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

A se consulta prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

Data după care medicamentul trebuie eliminat:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1074/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU DE 12 (CU CUTIE ALBASTRĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benepali 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține etanercept 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Zahăr, clorură de sodiu, fosfat diacid de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 12 (3 ambalaje de câte 4) stilouri injectoare (pen) preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

A se consulta prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1074/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ ÎN CADRUL AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CUTIE ALBASTRĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benepali 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține etanercept 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Zahăr, clorură de sodiu, fosfat diacid de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

4 stilouri injectoare (pen) preumplute

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

Trageți pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

A se consulta prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

Data după care medicamentul trebuie eliminat:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1074/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERIOARĂ (2 STILOURI INJECTOARE (PEN) PREUMPLUTE DE 50 mg) FĂRĂ CUTIE ALBASTRĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Benepali 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține etanercept 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Zahăr, clorură de sodiu, fosfat diacid de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

2 stilouri injectoare (pen) preumplute
Nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

Deschideți

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

A se consulta prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ (STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT DE 50 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Benepali 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
etanercept
S.C.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mg/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Cardul pacientului Benepali etanercept

Acest card conține informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a începe și pe parcursul tratamentului cu Benepali. Dacă nu înțelegeți aceste informații, cereți medicului dumneavoastră să vi le explice.

- Arătați acest card oricărui medic implicat în tratamentul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră.

Infecții

Benepali poate crește riscul de infecții, care pot fi grave.

- Nu trebuie să utilizați Benepali dacă aveți o infecție. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- Dacă dezvoltăți simptome care sugerează infecții, cum sunt febră, tuse persistentă, scădere în greutate sau apatie, solicitați imediat asistență medicală.
- Trebuie să fiți evaluat în vederea diagnosticării tuberculozei (TBC). Solicitați medicului dumneavoastră să înregistreze mai jos datele și rezultatele ultimei investigații diagnostice pentru tuberculoză.

Test: _____ Test: _____
Dată: _____ Dată: _____
Rezultate: _____ Rezultate: _____

- Solicitați medicului să enumere alte medicamente care pot crește riscul dumneavoastră de infecție.

Insuficiență cardiacă congestivă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă congestivă și credeți că simptomele dumneavoastră (de exemplu respirație dificilă sau umflare a picioarelor) se înrăutățesc, sau dacă prezentați astfel de simptome nou-apărute, solicitați imediat asistență medicală.

Alte informații (completați)

Numele pacientului: _____
Numele medicului: _____
Numărul de telefon al medicului: _____

- Păstrați acest card asupra dumneavoastră timp de 2 luni după ultima doză de Benepali, deoarece reacțiile adverse pot apărea după ultima dumneavoastră doză de Benepali.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Benepali 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută etanercept

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un Card al pacientului, care conține informații importante privind siguranța pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a începe tratamentul și în timpul tratamentului cu Benepali.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau ca ale copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Benepali și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benepali
3. Cum să utilizați Benepali
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Benepali
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare (vezi pe verso)

1. Ce este Benepali și pentru ce se utilizează

Benepali conține substanța activă etanercept.

Benepali este un medicament care conține două proteine umane. Acesta blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. Benepali acționează prin reducerea inflamației care apare în anumite boli.

La adulți (cu vârsta de 18 ani și peste), Benepali poate fi utilizat pentru:

- **poliartrita reumatoidă** moderată sau severă;
- **artrita psoriazică**;
- **spondilartrita axială** severă, inclusiv **spondilita anchilozantă**;
- **psoriazisul în plăci** moderat sau sever.

În fiecare dintre aceste cazuri, Benepali este utilizat, de obicei, atunci când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au dat rezultate suficient de bune sau nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

În **poliartrita reumatoidă**, Benepali este utilizat de obicei în asociere cu metotrexatul, deși poate fi utilizat și singur în cazul în care tratamentul cu metotrexat nu este potrivit pentru dumneavoastră. Fie că este utilizat singur sau în asociere cu metotrexatul, Benepali poate încetini deteriorarea articulațiilor dumneavoastră, cauzată de poliartrita reumatoidă, și vă poate îmbunătăți capacitatea de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu **artrită psoriazică** cu implicare articulară multiplă, Benepali poate îmbunătăți capacitatea dumneavoastră de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu **articulații simetrice multiple dureroase sau umflate** (de exemplu: mâini, încheieturi sau picioare), Benepali poate încetini deteriorarea structurală a acelor articulații, produsă de boală.

Benepali este, de asemenea, prescris pentru tratamentul următoarelor boli, la copii și adolescenți:

- Pentru următoarele tipuri de artrită juvenilă idiopatică, când tratamentul cu metotrexat nu a funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia:
 - Poliartrită (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani și având greutatea de cel puțin 62,5 kg.
 - Artrită psoriazică, la pacienți începând cu vârsta de 12 ani și având greutatea de cel puțin 62,5 kg.
- Pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți începând cu vârsta de 12 ani și având greutatea de cel puțin 62,5 kg, când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia.
- Psoriazis în plăci sever la pacienți începând cu vârsta de 6 ani și având greutatea de cel puțin 62,5 kg care au avut un răspuns inadecvat la (sau nu au putut lua) fototerapie sau alte tratamente sistemice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benepali

Nu utilizați Benepali

- dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră sunteți **alergici la etanercept** sau la oricare dintre celelalte **componente ale acestui medicament** (enumerate la pct. 6). În cazul în care dumneavoastră sau copilul aveți reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețelă sau erupții, nu mai injectați nicio cantitate de Benepali și contactați-vă medicul imediat.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau prezentați riscul de a face o **infecție gravă a sângelui** denumită sepsis. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți o **infecție de orice fel**. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Benepali, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- **Reacții alergice:** Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețeli sau erupție trecătoare pe piele, nu mai injectați nicio cantitate de Benepali și contactați-vă medicul imediat.
- **Infecții/intervenții chirurgicale:** Dacă dumneavoastră sau copilul faceți o nouă infecție sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul cu Benepali.
- **Infecții/diabet zaharat:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de infecții recurente, sau dacă suferiți de diabet zaharat sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecție.
- **Infecții/supraveghere:** Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă dumneavoastră sau copilul dezvoltați simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea dumneavoastră sau a copilului în vederea depistării infecțiilor, după ce ați încetat să utilizați Benepali.

- **Tuberculoză:** Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat Benepali, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Benepali. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene trebuie înregistrată în Cardul pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau ați avut vreodată hepatită B. Înainte ca dumneavoastră sau copilul să începeți tratamentul cu Benepali, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu Benepali poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea Benepali.
- **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți hepatită de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu Benepali în cazul în care infecția se agravează.
- **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care dumneavoastră sau copilul prezentați semne sau simptome cum sunt febră persistentă, dureri în gât, învinețire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu Benepali.
- **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți scleroză multiplă, nevrită optică (inflamație a nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamație a măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă Benepali reprezintă un tratament potrivit.
- **Insuficiență cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, deoarece Benepali trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.
- **Cancer:** Înainte de a vi se administra Benepali, spuneți medicului dacă aveți sau ați avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă, care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Copiii și adulții care iau Benepali pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a limfomului sau a unui alt tip de cancer. Unii copii și adolescenți care au primit etanercept sau alte medicamente care acționează în același fel ca etanercept au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat Benepali au dezvoltat cancere ale pielii. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul prezentați orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.
- **Varicelă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul ați fost expus la infecția cu varicelă în timpul tratamentului cu Benepali. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicelei.
- **Abuzul de alcool:** Benepali nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Vă rugăm să spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți antecedente de abuz de alcool.
- **Granulomatoza Wegener:** Benepali nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți granulomatoză Wegener, discutați cu medicul dumneavoastră.
- **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți diabet zaharat sau luați medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. Medicul dumneavoastră ar putea decide că dumneavoastră sau copilul aveți nevoie de o doză mai mică de medicament antidiabetic în timp ce luați Benepali.
- **Vaccinări:** Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Benepali. Vă rugăm să discutați cu medicul înainte ca dumneavoastră sau copilul să primiți vreun vaccin.

Copii și adolescenți

Administrarea Benepali nu este indicată la copii și adolescenți cu greutate corporală sub 62,5 kg.

- **Vaccinări:** Pe cât posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte de a utiliza Benepali. Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul utilizării Benepali. Vă rugăm să discutați cu medicul înainte ca dumneavoastră sau copilul să primiți vreun vaccin.

Benepali nu trebuie utilizat în mod normal la copiii cu poliartrită sau oligoartrită extinsă cu vârsta sub 2 ani, sau cu greutate corporală sub 62,5 kg sau la copiii cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică cu vârsta sub 12 ani sau cu greutate corporală sub 62,5 kg, sau la copiii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani sau cu greutate corporală sub 62,5 kg.

Benepali împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (inclusiv anakinra, abatacept sau sulfasalazină).

Nici dumneavoastră și nici copilul **nu** trebuie să **utilizați** Benepali cu medicamente care conțin substanța activă anakinra sau abatacept.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu Benepali și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

Benepali trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar.

Dacă vi s-a administrat Benepali în timpul sarcinii, sugarul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. În plus, un studiu a constatat că s-au înregistrat mai multe defecte congenitale la mamele cărora li s-a administrat etanercept în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cărora nu li s-au administrat etanercept sau alte medicamente similare (inhibitori de TNF), dar nu a existat un tipar anume al tipurilor de defecte congenitale raportate. Un alt studiu nu a evidențiat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale atunci când mamei i se administrase etanercept în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă beneficiile tratamentului depășesc riscul potențial pentru copilul dumneavoastră. Spuneți medicului dumneavoastră dacă doriți să alăptați în timpul tratamentului cu Benepali. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Benepali în timpul sarcinii și alăptării, înainte de a i se administra orice vaccin copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu sunt disponibile informații cu privire la faptul că utilizarea Benepali ar afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Benepali conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 25 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Benepali

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul Benepali este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Utilizarea la pacienții adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste)

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, sub forma unei injecții sub piele.

Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea stabili o altă frecvență la care să vă injectați Benepali.

Psoriazisul în plăci

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Ca alternativă, este posibil să se administreze 50 mg de două ori pe săptămână timp de până la 12 săptămâni, urmate de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizați Benepali și dacă este necesară reluarea tratamentului, în funcție de răspunsul la tratamentul pe care l-ați avut. Dacă Benepali nu va avea niciun efect asupra stării dumneavoastră după 12 săptămâni, s-ar putea ca medicul să vă spună să încetați utilizarea acestui medicament.

Utilizarea la copii și adolescenți

Doza și frecvența de administrare pentru copil sau adolescent depind de greutatea sa corporală și de boală. Medicul dumneavoastră va determina doza corectă pentru copil și va prescrie o concentrație adecvată de etanercept.

La pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 62,5 kg se pot administra doze de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână utilizând o seringă preumplută sau stiloul injector (pen) preumplut cu doză fixă.

Sunt disponibile alte forme farmaceutice de etanercept în doze adecvate pentru copii.

Doza uzuală pentru poliartrită sau oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 62,5 kg, sau cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică la pacienți începând cu vârsta de 12 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 62,5 kg, este de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Pentru psoriazisul la pacienți începând cu vârsta de 6 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 62,5 kg, doza uzuală este de 50 mg și trebuie administrată o dată pe săptămână. Dacă Benepali nu va avea niciun efect asupra stării copilului după 12 săptămâni, medicul v-ar putea indica să încetați utilizarea acestui medicament

Medicul vă va da indicații detaliate privind prepararea și măsurarea dozei corespunzătoare.

Modul și calea de administrare

Administrarea Benepali se face printr-o injecție sub piele (administrare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate asupra modului de injectare a Benepali sunt furnizate la pct. 7

„Instrucțiuni de utilizare“.

Nu amestecați soluția de Benepali cu niciun alt medicament.

Pentru a vă aduce aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal ziua (zilele) din săptămână în care trebuie să fie utilizat Benepali.

Dacă utilizați mai mult Benepali decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult **Benepali** decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), **spuneți imediat unui medic sau farmacist**. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să utilizați Benepali

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în ziua (zilele) obișnuită(e). Dacă nu vă aduceți aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu injectați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Benepali

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

În cazul în care se întâmplă vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu mai injectați nicio cantitate de Benepali. **Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.**

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rare. Cu toate acestea, oricare dintre simptomele de mai sus ar putea indica o reacție alergică la Benepali, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

Reacții adverse grave

Dacă observați una dintre următoarele reacții, dumneavoastră sau copilul ați putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă** (incluzând pneumonie, infecții profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor și infectarea sângelui), cum sunt febra înaltă, posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe piele sau la încheieturi;
- Semne de **tulburări sanguine** cum sunt sângerarea, învinețirea sau paloarea;
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor;
- Semne de **insuficiență cardiacă** sau **înăutățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albăstruie a unghiilor sau buzelor;
- Semne de **cancer**: Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include scădere a greutății corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau excrescențe pe piele;
- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpii care se formează pot dăuna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații

- sau vedere anormale;
- Semne de **lupus sau sindrom asemănător lupusului**, cum sunt modificări ale greutatei corporale, erupții pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală;
- Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar oricare dintre cele de mai sus, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Alte reacții adverse

Reacțiile adverse cunoscute ale Benepali includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii); reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărime, durere și tumefiere) (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament; unii pacienți au făcut o reacție la un loc de injectare care a fost utilizat recent); și durere de cap.
- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
Reacții alergice; febră; erupții trecătoare pe piele; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
Infecții grave (incluzând pneumonia, infecțiile profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectarea sângelui și infecții cu diverse localizări); agravarea insuficienței cardiace congestive, scăderea numărului de celule sanguine roșii, scăderea numărului de celule sanguine albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine), scăderea numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefiere localizată a pielii (angioedem); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); inflamație a vaselor de sânge care afectează mai multe organe; valori crescute la testele ficatului (la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu metotrexat, proporția valorilor crescute la testele ficatului este frecventă); crampe și dureri la nivelul abdomenului, diaree, scădere în greutate sau sânge în scaun (semne de probleme ale intestinului).
- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație șuierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; insuficiență cardiacă congestivă; nou instalată; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboseală); erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună; la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, grupa de frecvență este „mai puțin frecventă”); boală imună care poate afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (sarcoidoză); inflamația sau fibrozarea plămânilor (la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, frecvența inflamației sau fibrozării plămânilor este „mai puțin frecventă”); reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărime și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase); infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care se produc atunci când rezistența la boli este scăzută); eritem poliform (erupție trecătoare inflamatorie pe piele); vasculită cutanată (inflamarea vaselor de sânge de la nivelul pielii); deteriorarea nervilor, incluzând sindromul Guillain-Barré (o boală gravă care poate afecta respirația și leza organele corpului);

deteriorarea celor mai mici filtre din rinichii dumneavoastră, conducând la afectarea funcției rinichilor (glomerulonefrită).

- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)
Incapacitatea măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială; necroză epidermică toxică (o boală de piele care poate amenința supraviețuirea).
- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
Carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); sarcom Kaposi (un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele); activarea excesivă a globulelor albe din sânge, asociată cu inflamații (sindrom de activare macrofagică); reactivarea hepatitei B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele); listerioză (o infecție bacteriană).

Reacții adverse la copii și adolescenți

Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Benepali

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta de pe seringă preumplută după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

După scoaterea unei seringi din frigider, **așteptați aproximativ 30 minute pentru ca soluția de Benepali din seringă să ajungă la temperatura camerei.** Nu încălziți soluția în niciun alt mod. Apoi, se recomandă utilizarea imediată.

Benepali poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 30°C pentru o singură perioadă de până la 31 zile; după care nu trebuie păstrat din nou la frigider. Benepali trebuie eliminat dacă nu este utilizat în decurs de 31 zile de la scoaterea din frigider. Se recomandă să înregistrați data la care Benepali este scos din frigider și data după care Benepali trebuie eliminat (nu mai mult de 31 zile după scoaterea din frigider).

Inspectați soluția din seringă. Aceasta trebuie să fie între limpede și ușor opalescentă, incoloră sau de culoare galben deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente. Acest aspect este normal pentru Benepali. Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția prezintă modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele

descrie mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră pentru ajutor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Benepali

- Substanța activă este etanercept. Fiecare seringă preumplută conține etanercept 25 mg.
- Celelalte componente sunt: zahăr, clorură de sodiu, fosfat diacid de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 „Benepali conține sodiu”).

Cum arată Benepali și conținutul ambalajului

Benepali este furnizat sub formă de seringă preumplută care conține o soluție injectabilă (injecție) limpede până la ușor opalescentă, incoloră sau de culoare galben deschis.

Benepali este disponibil în ambalaje care conțin 4 seringi preumplute, în ambalaje multiple a câte 2 cutii, conținând fiecare 4 seringi preumplute și ambalaje multiple a câte 6 cutii, conținând fiecare 4 seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Fabricantul

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 219 1218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 2 962 1200

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: + 32 2 219 1218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 210 877 1500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Acest prospect a fost revizuit în Martie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instrucțiuni de utilizare

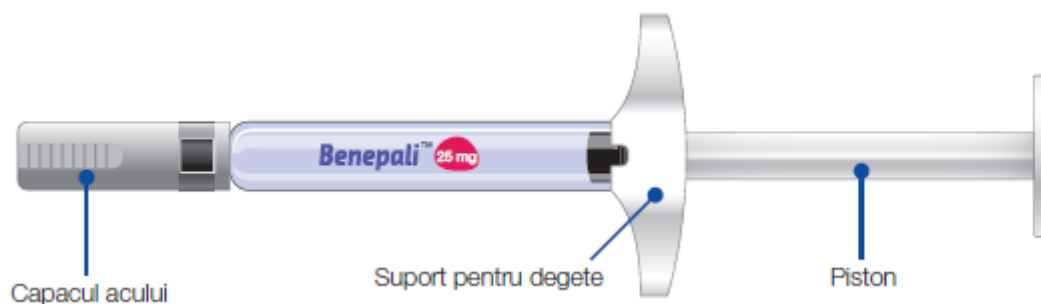
Citiți instrucțiunile de utilizare înainte de a începe să utilizați Benepali și de fiecare dată când achiziționați din nou medicamentul pe baza prescripției. Este posibil să existe noi informații.

- **Nu încercați să vă auto-administrați injecția, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră sau asistenta medicală v-a arătat cum se efectuează injecția.**

O seringă preumplută de unică folosință conține o doză de Benepali de 25 mg.

Alegeți o suprafață de lucru curată și bine iluminată și adunați materialele de care aveți nevoie:

- **O nouă seringă preumplută cu Benepali**



- Nu agitați seringă preumplută.

Nu sunt incluse în ambalaj:

- **1 tampon cu alcool, o bucată de tifon și plasture**



- **Un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite**



A. Înainte de a începe

1. Inspectați seringă preumplută:

Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute.

- **Nu utilizați seringă preumplută după data de expirare.**
- **Nu utilizați seringă preumplută dacă aceasta a căzut pe o suprafață dură. Componentele din interiorul seringii preumplute ar putea fi sparte.**
- **Nu utilizați seringă preumplută în cazul în care capacul acului lipsește sau nu este bine atașat.**

2. Inspectați soluția:

Priviți medicamentul din seringă preumplută.

Medicamentul trebuie să fie limpede până la ușor opalescent, incolor sau de culoare galben deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente.

- **Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus.**

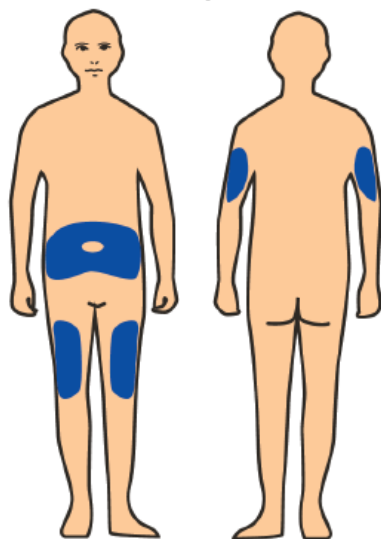
3. Lăsați medicamentul să ajungă la temperatura camerei:

Scoateți o seringă preumplută din frigider și lăsați-o la temperatura camerei timp de cel puțin 30 minute înainte de injectare.

Acest lucru este important pentru ca injectarea să fie mai ușor de efectuat și mai confortabilă.

- **Nu** scoateți capacul acului până când nu sunteți pregătit să efectuați injecția.
- **Nu** utilizați surse de încălzire, cum sunt microundele sau apa fierbinte, pentru a încălzi Benepali.

4. Alegerea unui loc de injectare:



Partea anterioară Partea posterioară

Seringa preumplută Benepali este pentru injectare subcutanată. Trebuie injectată în coapsă, abdomen sau pe partea superioară posterioară a brațului (vezi imaginea din stânga).

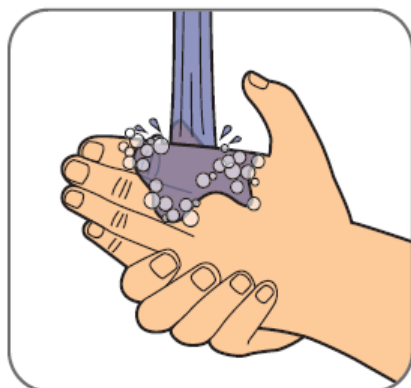
Alternati locul fiecărei injecții.

Dacă efectuați injecția în abdomen, alegeți un loc la cel puțin 5 cm distanță de ombilic (buric).

- **Nu** injectați în zone în care pielea este roșie, întărită, învinețită sau sensibilă.
- **Nu** injectați în zone cu cicatrici sau vergeturi.
- Dacă aveți psoriazis, **nu** injectați direct în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase sau în leziuni.

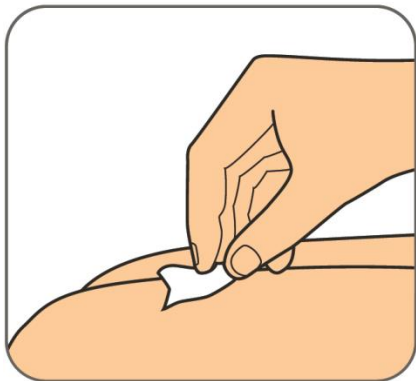
B. Pașii injectării

Pasul 1:



Spălați-vă pe mâini cu săpun și apă.

Pasul 2:

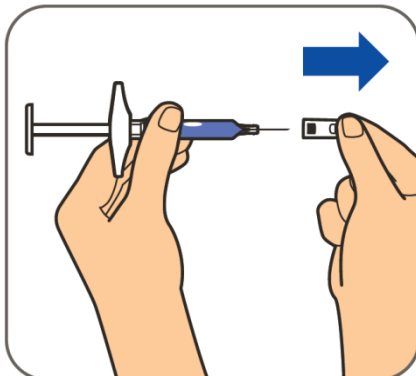


Ștergeți pielea de la locul de injectare cu un tampon cu alcool.

Vezi „Alegerea unui loc de injectare” pentru recomandări privind alegerea unui loc de injectare.

- **Nu atingeți această zonă din nou înainte de administrarea injecției.**

Pasul 3:

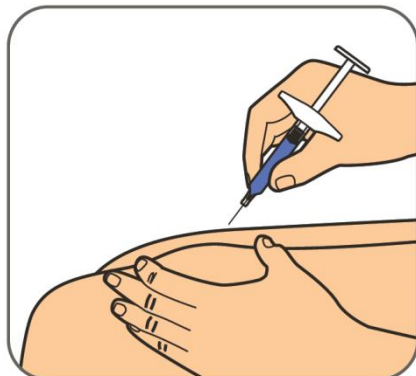


Trageți drept de capacul acului și aruncați-l la coșul de gunoi sau în recipientul pentru obiecte ascuțite.

Vezi „Alegeți un loc de injectare” pentru recomandări privind locul de injectare.

- **Nu răsuciți sau îndoiți capacul acului atunci când îl scoateți, deoarece acest lucru poate duce la deteriorarea acului.**
- **Nu atingeți tija pistonului în timp ce scoateți capacul acului.**
- **Nu repuneți niciodată la loc capacul.**

Pasul 4:

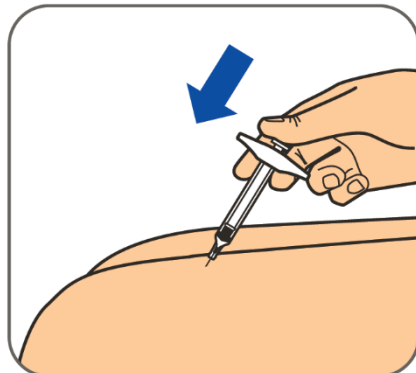


Apucați ușor pielea de la locul de injectare curățat.

Poziționați seringă preumplută la aproximativ 45 de grade de piele. Cu o mișcare rapidă, similară aruncării unei săgeți, introduceți complet acul în piele.

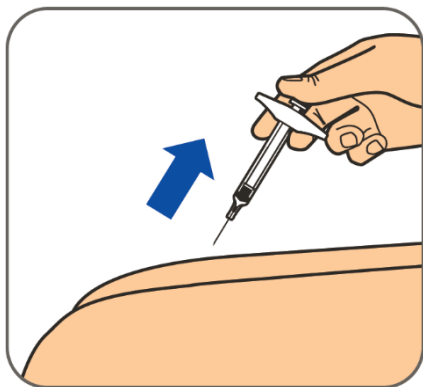
Puteți da drumul pielii după ce acul este complet introdus.

Pasul 5:



Împingeți ușor pistonul pentru a injecta toată soluția de Benepali.

Pasul 6:



Atunci când seringă este goală, scoateți acul din piele la același unghi la care a fost introdus.

- **Nu** repuneți niciodată capacul pe ac. Repunerea capacului poate produce o leziune prin înțepare cu acul.

Eliminare:



Aruncați seringă în întregime într-un recipient pentru obiecte ascuțite aprobat.

Verificați, împreună cu un profesionist din domeniul sănătății, instrucțiunile privind modul adecvat de eliminare a recipientului pentru obiecte ascuțite. Recipientele pentru obiecte ascuțite pot fi achiziționate de la o farmacie locală.

- **Nu** aruncați recipientele pentru obiecte ascuțite împreună cu gunoiul menajer.
- **Nu** reciclați.
- **Nu** reutilizați seringă preumplută de Benepali.
- **Nu lăsați niciodată recipientul la vedere și îndemâna copiilor.**

C. Îngrijirea locului de injectare

Dacă observați o pată de sânge la locul injectării, trebuie să apăsați un tampon de vată sau un tifon pe locul injectării.

- **Nu** frecați locul injectării.

Dacă este necesar, acoperiți locul de injectare cu un plasture.

Prospect: Informații pentru utilizator

Benepali 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută etanercept

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un Card al pacientului, care conține informații importante privind siguranța pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a începe tratamentul și în timpul tratamentului cu Benepali.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau ca ale copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Benepali și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benepali
3. Cum să utilizați Benepali
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Benepali
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare (vezi pe verso)

1. Ce este Benepali și pentru ce se utilizează

Benepali conține substanța activă etanercept.

Benepali este un medicament care conține două proteine umane. Acesta blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. Benepali acționează prin reducerea inflamației care apare în anumite boli.

La adulți (cu vârsta de 18 ani și peste), Benepali poate fi utilizat pentru:

- **poliartrita reumatoidă** moderată sau severă;
- **artrita psoriazică**;
- **spondilartrita axială** severă, inclusiv **spondilita anchilozantă**;
- **psoriazisul în plăci** moderat sau sever.

În fiecare dintre aceste cazuri, Benepali este utilizat, de obicei, atunci când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au dat rezultate suficient de bune sau nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

În **poliartrita reumatoidă**, Benepali este utilizat de obicei în asociere cu metotrexatul, deși poate fi utilizat și singur în cazul în care tratamentul cu metotrexat nu este potrivit pentru dumneavoastră. Fie că este utilizat singur sau în asociere cu metotrexatul, Benepali poate încetini deteriorarea articulațiilor dumneavoastră, cauzată de poliartrita reumatoidă, și vă poate îmbunătăți capacitatea de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu **artrită psoriazică** cu implicare articulară multiplă, Benepali poate îmbunătăți capacitatea dumneavoastră de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu **articulații simetrice multiple dureroase sau umflate** (de exemplu: mâini, încheieturi sau picioare), Benepali poate încetini deteriorarea structurală a acelor articulații, produsă de boală.

Benepali este, de asemenea, prescris pentru tratamentul următoarelor boli, la copii și adolescenți:

- Pentru următoarele tipuri de artrită juvenilă idiopatică, când tratamentul cu metotrexat nu a funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia:
 - Poliartrită (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani și având greutatea de cel puțin 62,5 kg.
 - Artrită psoriazică, la pacienți începând cu vârsta de 12 ani și având greutatea de cel puțin 62,5 kg.
- Pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți începând cu vârsta de 12 ani și având greutatea de cel puțin 62,5 kg, când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia.
- Psoriazis în plăci sever la pacienți începând cu vârsta de 6 ani și având greutatea de cel puțin 62,5 kg care au avut un răspuns inadecvat la (sau nu au putut lua) fototerapie sau alte tratamente sistemice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benepali

Nu utilizați Benepali

- dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră sunteți **alergici la etanercept** sau la oricare dintre celelalte **componente ale acestui medicament** (enumerate la pct. 6); În cazul în care dumneavoastră sau copilul aveți reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețelă sau erupții, nu mai injectați nicio cantitate de Benepali și contactați-vă medicul imediat.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau prezentați riscul de a face o **infecție gravă a sângelui** denumită sepsis. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți o **infecție de orice fel**. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Benepali, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- **Reacții alergice:** Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețeli sau erupție trecătoare pe piele, nu mai injectați nicio cantitate de Benepali și contactați-vă medicul imediat.
- **Infecții/intervenții chirurgicale:** Dacă dumneavoastră sau copilul faceți o nouă infecție sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul cu Benepali.
- **Infecții/diabet zaharat:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de infecții recurente, sau dacă suferiți de diabet zaharat sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecție.
- **Infecții/supraveghere:** Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă dumneavoastră sau copilul dezvoltați simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea dumneavoastră sau a copilului în vederea depistării infecțiilor, după ce ați încetat să utilizați Benepali.

- **Tuberculoză:** Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat Benepali, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză înainte de începerea tratamentului cu Benepali. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene trebuie înregistrată în Cardul pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau ați avut vreodată hepatită B. Înainte ca dumneavoastră sau copilul să începeți tratamentul cu Benepali, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu Benepali poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea Benepali.
- **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți hepatită de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu Benepali în cazul în care infecția se agravează.
- **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care dumneavoastră sau copilul prezentați semne sau simptome cum sunt febră persistentă, dureri în gât, învinețire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu Benepali.
- **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți scleroză multiplă, nevrită optică (inflamație a nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamație a măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă Benepali reprezintă un tratament potrivit.
- **Insuficiență cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, deoarece Benepali trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.
- **Cancer:** Înainte de a vi se administra Benepali, spuneți medicului dacă aveți sau ați avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă, care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Copiii și adulții care iau Benepali pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a limfomului sau a unui alt tip de cancer. Unii copii și adolescenți care au primit etanercept sau alte medicamente care acționează în același fel ca etanercept au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat Benepali au dezvoltat cancere ale pielii. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul prezentați orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.
- **Varicelă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul ați fost expus la infecția cu varicelă în timpul tratamentului cu Benepali. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicelei.
- **Abuzul de alcool:** Benepali nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Vă rugăm să spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți antecedente de abuz de alcool.
- **Granulomatoza Wegener:** Benepali nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți granulomatoză Wegener, discutați cu medicul dumneavoastră.
- **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți diabet zaharat sau luați medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. Medicul dumneavoastră ar putea decide că dumneavoastră sau copilul aveți nevoie de o doză mai mică de medicament antidiabetic în timp ce luați Benepali.
- **Vaccinări:** Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Benepali. Vă rugăm să discutați cu medicul înainte ca dumneavoastră sau copilul să primiți vreun vaccin.

Copii și adolescenți

Administrarea Benepali nu este indicată la copii și adolescenți cu greutate corporală sub 62,5 kg.

- **Vaccinări:** Pe cât posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte de a utiliza Benepali. Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul utilizării Benepali. Vă rugăm să discutați cu medicul înainte ca dumneavoastră sau copilul să primiți vreun vaccin.

Benepali nu trebuie utilizat în mod normal la copiii cu poliartrită sau oligoartrită extinsă cu vârsta sub 2 ani, sau cu greutate corporală sub 62,5 kg sau la copiii cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică cu vârsta sub 12 ani sau cu greutate corporală sub 62,5 kg, sau la copiii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani sau cu greutate corporală sub 62,5 kg.

Benepali împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (inclusiv anakinra, abatacept sau sulfasalazină).

Nici dumneavoastră și nici copilul **nu** trebuie să **utilizați** Benepali cu medicamente care conțin substanța activă anakinra sau abatacept.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu Benepali și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

Benepali trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar.

Dacă vi s-a administrat Benepali în timpul sarcinii, sugarul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. În plus, un studiu a constatat că s-au înregistrat mai multe defecte congenitale la mamele cărora li s-a administrat etanercept în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cărora nu li s-au administrat etanercept sau alte medicamente similare (inhibitori de TNF), dar nu a existat un tipar anume al tipurilor de defecte congenitale raportate. Un alt studiu nu a evidențiat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale atunci când mamei i se administrase etanercept în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă beneficiile tratamentului depășesc riscul potențial pentru copilul dumneavoastră. Spuneți medicului dumneavoastră dacă doriți să alăptați în timpul tratamentului cu Benepali. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Benepali în timpul sarcinii și alăptării, înainte de a i se administra orice vaccin copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu sunt disponibile informații cu privire la faptul că utilizarea Benepali ar afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Benepali conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 50 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Benepali

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul Benepali este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Utilizarea la pacienții adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste)

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Doza uzuală este de 50 mg o dată pe săptămână, sub forma unei injecții sub piele.

Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea stabili o altă frecvență la care să vă injectați Benepali.

Psoriazisul în plăci

Doza uzuală este de 50 mg o dată pe săptămână.

Ca alternativă, este posibil să se administreze 50 mg de două ori pe săptămână timp de până la 12 săptămâni, urmate de 50 mg o dată pe săptămână.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizați Benepali și dacă este necesară reluarea tratamentului, în funcție de răspunsul la tratamentul pe care l-ați avut. Dacă Benepali nu va avea niciun efect asupra stării dumneavoastră după 12 săptămâni, s-ar putea ca medicul să vă spună să încetați utilizarea acestui medicament.

Utilizarea la copii și adolescenți

Doza și frecvența de administrare pentru copil sau adolescent depind de greutatea sa corporală și de boală. Medicul dumneavoastră va determina doza corectă pentru copil și va prescrie o concentrație adecvată de etanercept.

La pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 62,5 kg se pot administra doze de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână utilizând o seringă preumplută sau stilou injector(pen) preumplut cu doză fixă.

Sunt disponibile alte forme farmaceutice de etanercept în doze adecvate pentru copii.

Doza uzuală pentru poliartrită sau oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 62,5 kg, sau cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică la pacienți începând cu vârsta de 12 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 62,5 kg, este de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Pentru psoriazisul la pacienți începând cu vârsta de 6 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 62,5 kg, doza uzuală este de 50 mg și trebuie administrată o dată pe săptămână. Dacă Benepali nu va avea niciun efect asupra stării copilului după 12 săptămâni, medicul v-ar putea indica să încetați utilizarea acestui medicament.

Medicul vă va da indicații detaliate privind prepararea și măsurarea dozei corespunzătoare.

Modul și calea de administrare

Administrarea Benepali se face printr-o injecție sub piele (administrare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate asupra modului de injectare a Benepali sunt furnizate la pct. 7

„Instrucțiuni de utilizare“.

Nu amestecați soluția de Benepali cu niciun alt medicament.

Pentru a vă aduce aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal ziua (zilele) din săptămână în care trebuie să fie utilizat Benepali.

Dacă utilizați mai mult Benepali decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Benepali decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), **spuneți imediat unui medic sau farmacist**. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să utilizați Benepali

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în ziua (zilele) obișnuită(e). Dacă nu vă aduceți aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu injectați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Benepali

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

În cazul în care se întâmplă vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu mai injectați nicio cantitate de Benepali. **Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.**

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rare. Cu toate acestea, oricare dintre simptomele de mai sus ar putea indica o reacție alergică la Benepali, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

Reacții adverse grave

Dacă observați una dintre următoarele reacții, dumneavoastră sau copilul ați putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă** (incluzând pneumonie, infecții profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor și infectarea sângelui), cum sunt febra înaltă, posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe piele sau la încheieturi;
- Semne de **tulburări sanguine** cum sunt sângerarea, învinețirea sau paloarea;
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor;
- Semne de **insuficiență cardiacă** sau **înărutățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albăstruie a unghiilor sau buzelor;
- Semne de **cancer**: Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include scădere a greutății corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau excrescențe pe piele;
- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpii care se formează pot dăuna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații sau vedere anormale;

- Semne de **lupus sau sindrom asemănător lupusului**, cum sunt modificări ale greutateii corporale, erupții pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală;
- Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar oricare dintre cele de mai sus, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Alte reacții adverse

Reacțiile adverse cunoscute ale Benepali includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii); reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărimi, durere și tumefiere) (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament; unii pacienți au făcut o reacție la un loc de injectare care a fost utilizat recent); și durere de cap.
- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
Reacții alergice; febră; erupții trecătoare pe piele; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
Infecții grave (incluzând pneumonia, infecțiile profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectarea sângelui și infecții cu diverse localizări); agravarea insuficienței cardiace congestive, scăderea numărului de celule sanguine roșii, scăderea numărului de celule sanguine albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine), scăderea numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefiere localizată a pielii (angioedem); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); inflamație a vaselor de sânge care afectează mai multe organe; valori crescute la testele ficatului (la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu metotrexat, proporția valorilor crescute la testele ficatului este frecventă); crampe și dureri la nivelul abdomenului, diaree, scădere în greutate sau sânge în scaun (semne de probleme ale intestinului).
- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație șuierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; insuficiență cardiacă congestivă; nou instalată; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboseală); erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună; la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, grupa de frecvență este „mai puțin frecventă”); boală imună care poate afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (sarcoidoză); inflamația sau fibrozarea plămânilor (la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, frecvența inflamației sau fibrozării plămânilor este „mai puțin frecventă”); reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase); infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care se produc atunci când rezistența la boli este scăzută); eritem poliform (erupție trecătoare inflamatorie pe piele); vasculită cutanată (inflamarea vaselor de sânge de la nivelul pielii); deteriorarea nervilor, incluzând sindromul Guillain-Barré (o boală gravă care poate afecta respirația și leza organele corpului); deteriorarea celor mai mici filtre din rinichii dumneavoastră, conducând la afectarea funcției rinichilor (glomerulonefrită).

- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)
Incapacitatea măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială; necroliză epidermică toxică (o boală de piele care poate amenința supraviețuirea).
- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):
Carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); sarcom Kaposi (un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele); activarea excesivă a globulelor albe din sânge, asociată cu inflamații (sindrom de activare macrofagică); reactivarea hepatitei B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele); listerioză (o infecție bacteriană).

Reacții adverse la copii și adolescenți

Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Benepali

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta de pe seringă preumplută după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

După scoaterea unei seringi din frigider, **așteptați aproximativ 30 minute pentru ca soluția de Benepali din seringă să ajungă la temperatura camerei.** Nu încălziți soluția în niciun alt mod. Apoi, se recomandă utilizarea imediată.

Benepali poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 30°C pentru o singură perioadă de până la 31 zile; după care nu trebuie păstrat din nou la frigider. Benepali trebuie eliminat dacă nu este utilizat în decurs de 31 zile de la scoaterea din frigider. Se recomandă să înregistrați data la care Benepali este scos din frigider și data după care Benepali trebuie eliminat (nu mai mult de 31 zile după scoaterea din frigider).

Inspectați soluția din seringă. Aceasta trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră sau de culoare galben deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente. Acest aspect este normal pentru Benepali. Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția prezintă modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră pentru ajutor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Benepali

- Substanța activă este etanercept. Fiecare seringă preumplută conține etanercept 50 mg.
- Celelalte componente sunt: zahăr, clorură de sodiu, fosfat diacid de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 „Benepali conține sodiu”).

Cum arată Benepali și conținutul ambalajului

Benepali este furnizat sub formă de seringă preumplută care conține o soluție injectabilă (injecție) limpede până la ușor opalescentă, incoloră sau de culoare galben deschis.

Benepali este disponibil în ambalaje care conțin 4 seringi preumplute și în ambalaje multiple care conțin 3 cutii, fiecare de câte 4 seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Fabricantul

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 219 1218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 2 962 1200

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: + 32 2 219 1218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 210 877 1500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Acest prospect a fost revizuit în Martie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instrucțiuni de utilizare

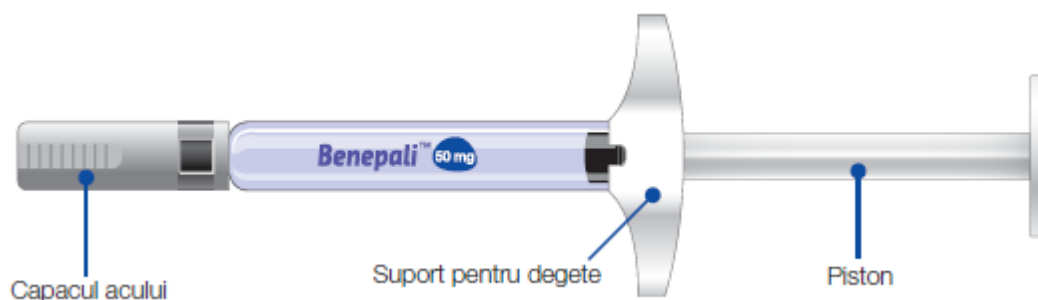
Citiți instrucțiunile de utilizare înainte de a începe să utilizați Benepali și de fiecare dată când achiziționați din nou medicamentul pe baza prescripției. Este posibil să existe noi informații.

- **Nu încercați să vă auto-administrați injectia, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră sau asistenta medicală v-a arătat cum se efectuează injectia.**

O seringă preumplută de unică folosință conține o doză de Benepali de 50 mg.

Alegeți o suprafață de lucru curată și bine iluminată și adunați materialele de care aveți nevoie:

- **O nouă seringă preumplută cu Benepali**



- **Nu agitați seringă preumplută.**

Nu sunt incluse în ambalaj:

- **1 tampon cu alcool, o bucată de tifon și plasture**



- **Un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite**



A. Înainte de a începe

1. Inspectați seringă preumplută:

Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute.

- **Nu utilizați seringă preumplută după data de expirare.**
- **Nu utilizați seringă preumplută dacă aceasta a căzut pe o suprafață dură. Componentele din interiorul seringii preumplute ar putea fi sparte.**
- **Nu utilizați seringă preumplută în cazul în care capacul acului lipsește sau nu este bine atașat.**

2. Inspectați soluția:

Priviți medicamentul din seringă preumplută.

Medicamentul trebuie să fie limpede până la ușor opalescent, incolor sau de culoare galben deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente.

- **Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus.**

3. Lăsați medicamentul să ajungă la temperatura camerei:

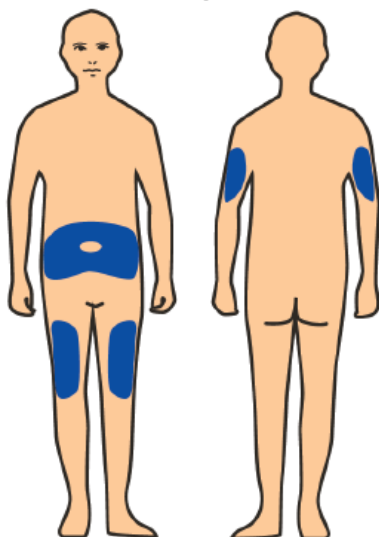
Scoateți o seringă preumplută din frigider și lăsați-o la temperatura camerei timp de cel puțin 30 minute înainte de injectare.

Acest lucru este important pentru ca injectarea să fie mai ușor de efectuat și mai confortabilă.

- **Nu scoateți capacul acului până când nu sunteți pregătit să efectuați injectia.**

- **Nu** utilizați surse de încălzire, cum sunt microundele sau apa fierbinte, pentru a încălzi Benepali.

4. Alegerea unui loc de injectare:



Partea anterioară Partea posterioară

Seringa preumplută Benepali este pentru injectare subcutanată. Trebuie injectată în coapsă, abdomen sau pe partea superioară posterioară a brațului (vezi imaginea din stânga).

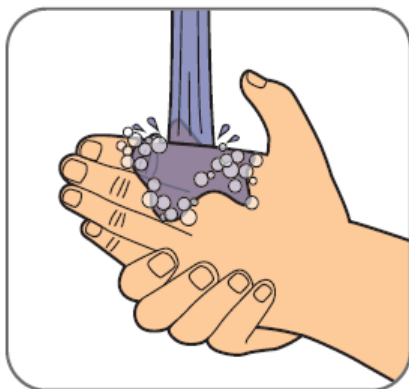
Alternati locul fiecărei injecții.

Dacă efectuați injecția în abdomen, alegeți un loc la cel puțin 5 cm distanță de ombilic (buric).

- **Nu** injectați în zone în care pielea este roșie, întărită, învinețită sau sensibilă.
- **Nu** injectați în zone cu cicatrici sau vergeturi.
- Dacă aveți psoriazis, **nu** injectați direct în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase sau în leziuni.

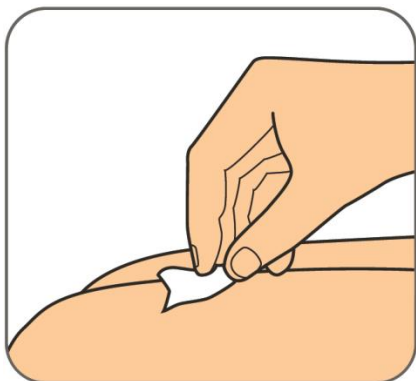
B. Pașii injectării

Pasul 1:



Spălați-vă pe mâini cu săpun și apă.

Pasul 2:

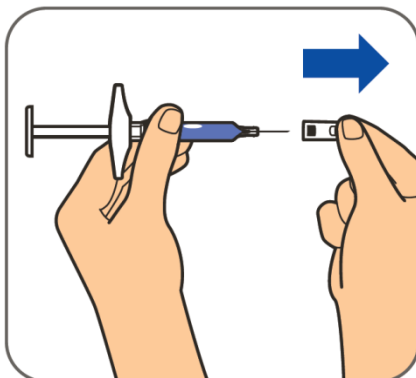


Ștergeți pielea de la locul de injectare cu un tampon cu alcool.

Vezi „Alegerea unui loc de injectare” pentru recomandări privind alegerea unui loc de injectare.

- **Nu atingeți această zonă din nou înainte de administrarea injecției.**

Pasul 3:

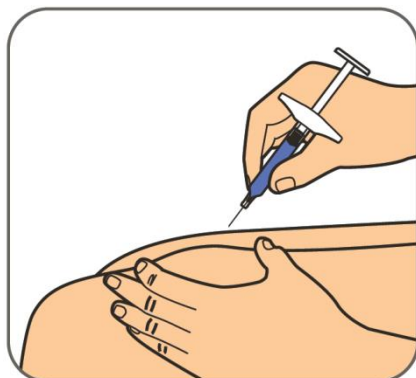


Trageți drept de capacul acului și aruncați-l la coșul de gunoi sau în recipientul pentru obiecte ascuțite.

Vezi „Alegeți un loc de injectare” pentru recomandări privind locul de injectare.

- **Nu răsuciți sau îndoiți capacul acului atunci când îl scoateți, deoarece acest lucru poate duce la deteriorarea acului.**
- **Nu atingeți tija pistonului în timp ce scoateți capacul acului.**
- **Nu repuneți niciodată la loc capacul.**

Pasul 4:

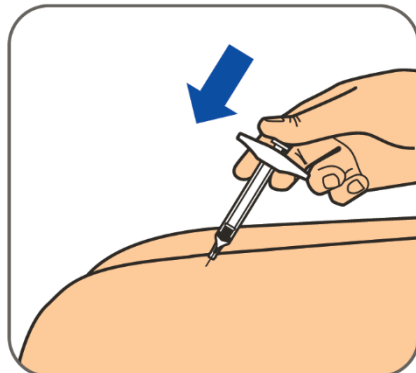


Apucați ușor pielea de la locul de injectare curățat.

Poziționați seringă preumplută la aproximativ 45 de grade de piele. Cu o mișcare rapidă, similară aruncării unei săgeți, introduceți complet acul în piele.

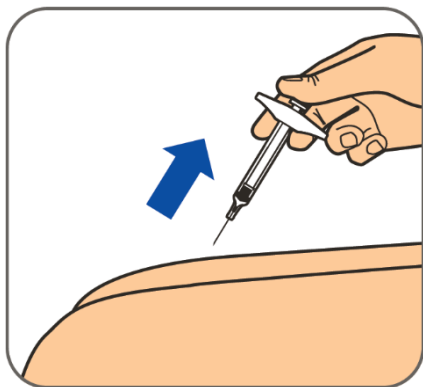
Puteți da drumul pielii după ce acul este complet introdus.

Pasul 5:



Împingeți ușor pistonul pentru a injecta toată soluția de Benepali.

Pasul 6:



Atunci când seringă este goală, scoateți acul din piele la același unghi la care a fost introdus.

- **Nu** repuneți niciodată capacul pe ac. Repunerea capacului poate produce o leziune prin înțepare cu acul.

Eliminare:



Aruncați seringă în întregime într-un recipient pentru obiecte ascuțite aprobat.

Verificați, împreună cu un profesionist din domeniul sănătății, instrucțiunile privind modul adecvat de eliminare a recipientului pentru obiecte ascuțite. Recipientele pentru obiecte ascuțite pot fi achiziționate de la o farmacie locală.

- **Nu** aruncați recipientele pentru obiecte ascuțite împreună cu gunoiul menajer.
- **Nu** reciclați.
- **Nu** reutilizați seringă preumplută de Benepali.
- **Nu lăsați niciodată recipientul la vederea și îndemâna copiilor.**

C. Îngrijirea locului de injectare

Dacă observați o pată de sânge la locul injectării, trebuie să apăsați un tampon de vată sau un tifon pe locul injectării.

- **Nu** frecați locul injectării.

Dacă este necesar, acoperiți locul de injectare cu un plasture.

Prospect: Informații pentru utilizator

Benepali 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut etanercept

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un Card al pacientului, care conține informații importante privind siguranța pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a începe tratamentul și în timpul tratamentului cu Benepali.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau ca ale copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Benepali și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benepali
3. Cum să utilizați Benepali
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Benepali
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare (vezi pe verso)

1. Ce este Benepali și pentru ce se utilizează

Benepali conține substanța activă etanercept.

Benepali este un medicament care conține două proteine umane. Acesta blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. Benepali acționează prin reducerea inflamației care apare în anumite boli.

La adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste), Benepali poate fi utilizat pentru:

- **poliartrita reumatoidă** moderată sau severă;
- **artrita psoriazică**;
- **spondilartrita axială** severă inclusiv **spondilita anchilozantă**;
- **psoriazisul în plăci** moderat sau sever.

În fiecare dintre aceste cazuri, Benepali este utilizat, de obicei, atunci când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au dat rezultate suficient de bune sau nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

În **poliartrita reumatoidă**, Benepali este utilizat de obicei în asociere cu metotrexatul, deși poate fi utilizat și singur în cazul în care tratamentul cu metotrexat nu este potrivit pentru dumneavoastră. Fie că este utilizat singur sau în asociere cu metotrexatul, Benepali poate încetini deteriorarea articulațiilor dumneavoastră, cauzată de poliartrita reumatoidă, și vă poate îmbunătăți capacitatea de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu **artrită psoriazică** cu implicare articulară multiplă, Benepali poate îmbunătăți capacitatea dumneavoastră de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu **articulații simetrice multiple dureroase sau umflate** (de exemplu: mâini, încheieturi sau picioare), Benepali poate încetini deteriorarea structurală a acelor articulații, produsă de boală.

Benepali este, de asemenea, prescris pentru tratamentul următoarelor boli, la copii și adolescenți:

- Pentru următoarele tipuri de artrită juvenilă idiopatică, când tratamentul cu metotrexat nu a funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia:
 - Poliartrită (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani și având greutatea de cel puțin 62,5 kg.
 - Artrită psoriazică, la pacienți începând cu vârsta de 12 ani și având greutatea de cel puțin 62,5 kg.
- Pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți începând cu vârsta de 12 ani și având greutatea de cel puțin 62,5 kg, când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia.
- Psoriazis în plăci sever la pacienți începând cu vârsta de 6 ani și având greutatea de cel puțin 62,5 kg care au avut un răspuns inadecvat la (sau nu au putut lua) fototerapie sau alte tratamente sistemice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benepali

Nu utilizați Benepali

- dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră sunteți **alergici la etanercept** sau la oricare dintre celelalte **componente ale acestui medicament** (enumerate la pct. 6). În cazul în care dumneavoastră sau copilul aveți reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețelă sau erupții, nu mai injectați nicio cantitate de Benepali și contactați-vă medicul imediat.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau prezentați riscul de a face o **infecție gravă a sângelui** denumită sepsis. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți o **infecție de orice fel**. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Benepali, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- **Reacții alergice:** Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețeli sau erupție trecătoare pe piele, nu mai injectați nicio cantitate de Benepali și contactați-vă medicul imediat.
- **Infecții/intervenții chirurgicale:** Dacă dumneavoastră sau copilul faceți o nouă infecție sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul cu Benepali.
- **Infecții/diabet zaharat:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de infecții recurente, sau dacă suferiți de diabet zaharat sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecție.
- **Infecții/supraveghere:** Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă dumneavoastră sau copilul dezvoltați simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea dumneavoastră sau a copilului în vederea depistării infecțiilor, după ce ați încetat să utilizați Benepali.

- **Tuberculoză:** Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat Benepali, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză înainte de inițierea tratamentului cu Benepali. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene trebuie înregistrată în Cardul pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau ați avut vreodată hepatită B. Înainte ca dumneavoastră sau copilul să începeți tratamentul cu Benepali, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu Benepali poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea Benepali.
- **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți hepatită de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu Benepali în cazul în care infecția se agravează.
- **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care dumneavoastră sau copilul prezentați semne sau simptome cum sunt febră persistentă, dureri în gât, învinețire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu Benepali.
- **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți scleroză multiplă, nevrită optică (inflamație a nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamație a măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă Benepali reprezintă un tratament potrivit.
- **Insuficiență cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, deoarece Benepali trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.
- **Cancer:** Înainte de a vi se administra Benepali, spuneți medicului dacă aveți sau ați avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă, care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Copiii și adulții care iau Benepali pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a limfomului sau a unui alt tip de cancer. Unii copii și adolescenți care au primit etanercept sau alte medicamente care acționează în același fel ca etanercept au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat Benepali au dezvoltat cancere ale pielii. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul prezentați orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.
- **Varicelă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul ați fost expus la infecția cu varicelă în timpul tratamentului cu Benepali. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicelei.
- **Abuzul de alcool:** Benepali nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Vă rugăm să spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți antecedente de abuz de alcool.
- **Granulomatoza Wegener:** Benepali nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți granulomatoză Wegener, discutați cu medicul dumneavoastră.
- **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți diabet zaharat sau luați medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. Medicul dumneavoastră ar putea decide că dumneavoastră sau copilul aveți nevoie de o doză mai mică de medicament antidiabetic în timp ce luați Benepali.
- **Vaccinări:** Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Benepali. Vă rugăm să discutați cu medicul înainte dumneavoastră sau copilul să primiți vreun vaccin.

Copii și adolescenți

Administrarea Benepali nu este indicată la copii și adolescenți cu greutate corporală sub 62,5 kg.

- **Vaccinări:** Pe cât posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte de a utiliza Benepali. Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul utilizării Benepali. Vă rugăm să discutați cu medicul înainte ca dumneavoastră sau copilul să primiți vreun vaccin.

Benepali nu trebuie utilizat în mod normal la copiii cu poliartrită sau oligoartrită extinsă cu vârsta sub 2 ani, sau cu greutate corporală sub 62,5 kg sau la copiii cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică cu vârsta sub 12 ani sau cu greutate corporală sub 62,5 kg, sau la copiii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani sau cu greutate corporală sub 62,5 kg.

Benepali împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (inclusiv anakinra, abatacept sau sulfasalazină).

Dumneavoastră sau copilul **nu** trebuie să **utilizați** Benepali cu medicamente care conțin substanța activă anakinra sau abatacept.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu Benepali și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

Benepali trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar.

Dacă vi s-a administrat Benepali în timpul sarcinii, sugarul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. În plus, un studiu a constatat că s-au înregistrat mai multe defecte congenitale la mamele cărora li s-a administrat etanercept în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cărora nu li s-au administrat etanercept sau alte medicamente similare (inhibitori de TNF), dar nu a existat un tipar anume al tipurilor de defecte congenitale raportate. Un alt studiu nu a evidențiat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale atunci când mamei i se administrase etanercept în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă beneficiile tratamentului depășesc riscul potențial pentru copilul dumneavoastră. Spuneți medicului dumneavoastră dacă doriți să alăptați în timpul tratamentului cu Benepali. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Benepali în timpul sarcinii și alăptării, înainte de a i se administra orice vaccin copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu sunt disponibile informații cu privire la faptul că utilizarea Benepali ar afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Benepali conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 50 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Benepali

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul Benepali este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Utilizarea la pacienții adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste)

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Doza uzuală este de 50 mg o dată pe săptămână, sub forma unei injecții sub piele.

Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea stabili o altă frecvență la care să vă injectați Benepali.

Psoriazisul în plăci

Doza uzuală este de 50 mg o dată pe săptămână.

Ca alternativă, este posibil să se administreze 50 mg de două ori pe săptămână timp de până la 12 săptămâni, urmate de 50 mg o dată pe săptămână.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizați Benepali și dacă este necesară reluarea tratamentului, în funcție de răspunsul la tratamentul pe care l-ați avut. Dacă Benepali nu va avea niciun efect asupra stării dumneavoastră după 12 săptămâni, s-ar putea ca medicul să vă spună să încetați utilizarea acestui medicament.

Utilizarea la copii și adolescenți

Doza și frecvența de administrare pentru copil sau adolescent depind de greutatea sa corporală și de boală. Medicul dumneavoastră va determina doza corectă pentru copil și va prescrie o concentrație de adecvată etanercept.

La pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 62,5 kg se pot administra doze de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână utilizând o seringă preumplută sau stilou injector (pen) preumplut cu doză fixă.

Sunt disponibile alte forme farmaceutice de etanercept în doze adecvate pentru copii.

Doza uzuală pentru poliartrită sau oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 62,5 kg, sau cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică la pacienți începând cu vârsta de 12 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 62,5 kg, este de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Pentru psoriazisul la pacienți începând cu vârsta de 6 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 62,5 kg, doza uzuală este de 50 mg și trebuie administrată o dată pe săptămână. Dacă Benepali nu va avea niciun efect asupra stării copilului după 12 săptămâni, medicul v-ar putea indica să încetați utilizarea acestui medicament.

Medicul vă va da indicații detaliate privind prepararea și măsurarea dozei corespunzătoare.

Modul și calea de administrare

Administrarea Benepali se face printr-o injecție sub piele (administrare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate asupra modului de injectare a Benepali sunt furnizate la pct. 7

„Instrucțiuni de utilizare“.

Nu amestecați soluția de Benepali cu niciun alt medicament.

Pentru a vă aduce aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal ziua (zilele) din săptămână în care trebuie să fie utilizat Benepali.

Dacă utilizați mai mult Benepali decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult **Benepali** decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), **spuneți imediat unui medic sau farmacist**. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să utilizați Benepali

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în ziua(zilele) obișnuită(e). Dacă nu vă aduceți aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu injectați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Benepali

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

În cazul în care se întâmplă vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu mai injectați nicio cantitate de Benepali. **Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.**

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rare. Cu toate acestea, oricare dintre simptomele de mai sus ar putea indica o reacție alergică la Benepali, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

Reacții adverse grave

Dacă observați una dintre următoarele reacții, dumneavoastră sau copilul ați putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă** (incluzând pneumonie, infecții profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor și infectare a sângelui), cum sunt febra înaltă, posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe piele sau la încheieturi;
- Semne de **tulburări sanguine** cum sunt sângerarea, învinețirea sau paloarea;
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor;
- Semne de **insuficiență cardiacă** sau **înăutățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albăstruie a unghiilor sau buzelor;
- Semne de **cancer**: Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include scădere a greutății corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau excrescențe pe piele;
- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpii care se formează pot dăuna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații sau vedere anormale;

- Semne de lupus sau sindrom asemănător lupusului, cum sunt modificări ale greutateii corporale, erupții pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală;
- Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar oricare dintre cele de mai sus, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Alte reacții adverse

Reacțiile adverse cunoscute ale Benepali includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii); reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărimi, durere și tumefiere) (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament ; unii pacienți au făcut o reacție la un loc de injectare care a fost utilizat recent); și durere de cap.
- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
Reacții alergice; febră; erupții trecătoare pe piele; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
Infecții grave (incluzând pneumonia, infecțiile profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectarea sângelui și infecții cu diverse localizări); agravarea insuficienței cardiace congestive, scăderea numărului de celule sanguine roșii, scăderea numărului de celule sanguine albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine), scăderea numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefiere localizată a pielii (angioedem); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); inflamație a vaselor de sânge care afectează mai multe organe; valori crescute la testele ficatului (la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu metotrexat, proporția valorilor crescute la testele ficatului este frecventă); crampe și dureri la nivelul abdomenului, diaree, scădere în greutate sau sânge în scaun (semne de probleme ale intestinului).
- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație șuierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; insuficiență cardiacă congestivă; nou instalată; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboseală); erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună; la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, grupa de frecvență este „mai puțin frecventă”); boală imună care poate afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (sarcoidoză); inflamația sau fibrozarea plămânilor (la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, frecvența inflamației sau fibrozării plămânilor este „mai puțin frecventă”); reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase); infecții oportuniste (care includ tuberculoză și alte infecții care se produc atunci când rezistența la boli este scăzută); eritem poliform (erupție trecătoare inflamatorie pe piele); vasculită cutanată (inflamarea vaselor de sânge de la nivelul pielii); deteriorarea nervilor, incluzând sindromul Guillain-Barré (o boală gravă care poate afecta respirația și leza organele corpului); deteriorarea celor mai mici filtre din rinichii dumneavoastră, conducând la afectarea funcției rinichilor (glomerulonefrită).

- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)
Incapacitatea măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială; necroliză epidermică toxică (o boală de piele care poate amenința supraviețuirea).
- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
Carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); sarcom Kaposi (un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele); activarea excesivă a globulelor albe din sânge, asociată cu inflamații (sindrom de activare macrofagică); reactivarea hepatitei B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele); listerioză (o infecție bacteriană).

Reacții adverse la copii și adolescenți

Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Benepali

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta de pe seringă preumplută după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se păstra stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

După scoaterea unui stilou injector (pen) preumplut din frigider, **așteptați aproximativ 30 minute pentru ca soluția de Benepali din stiloul injector (pen) să ajungă la temperatura camerei.** Nu încălziți soluția în niciun alt mod. Apoi, se recomandă utilizarea imediată.

Benepali poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 30°C pentru o singură perioadă de până la 31 zile; după care nu trebuie păstrat din nou la frigider. Benepali trebuie eliminat dacă nu este utilizat în decurs de 31 zile de la scoaterea din frigider. Se recomandă să înregistrați data la care Benepali este scos din frigider și data după care Benepali trebuie eliminat (nu mai mult de 31 zile după scoaterea din frigider).

Inspectați soluția din stiloul injector (pen), privind prin fereastra transparentă pentru inspecție transparent. Soluția trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră sau de culoare galben deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente.

Acest aspect este normal pentru Benepali. Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția prezintă modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră

pentru ajutor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Benepali

- Substanța activă este etanercept. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține etanercept 50 mg.
- Celelalte componente sunt: zahăr, clorură de sodiu, fosfat diacid de sodiu monohidrat, fosfat disodic heptahidrat și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 „Benepali conține sodiu”).

Cum arată Benepali și conținutul ambalajului

Benepali este furnizat sub formă de soluție injectabilă conținută într-un stilou injector (pen) preumplut (soluție injectabilă). Stiloul injector (pen) conține o soluție injectabilă (injecție) limpede până la ușor opalescentă, incoloră sau de culoare galben deschis.

Benepali este disponibil în ambalaje care conțin 4 stilouri injectoare (pen) preumplute și în ambalaje multiple care conțin 3 cutii, fiecare de câte 4 stilouri injectoare (pen) preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Fabricantul

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 219 1218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 2 962 1200

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: + 32 2 219 1218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 210 877 1500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Acest prospect a fost revizuit în Martie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instrucțiuni de utilizare

Citiți instrucțiunile de utilizare înainte de a începe să utilizați Benepali și de fiecare dată când achiziționați din nou medicamentul pe baza prescripției. Este posibil să existe noi informații.

- **Nu încercați să vă auto-administrați injecția, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră sau asistenta medicală v-a arătat cum se efectuează injecția.**

Un stilou injector (pen) preumplut de unică folosință conține o doză de Benepali de 50 mg.

Alegeți o suprafață de lucru curată și bine iluminată și adunați materialele de care aveți nevoie:

- **Un nou stilou injector (pen) preumplut cu Benepali**



- **Nu agitați stiloul injector (pen) preumplut.**

Nu sunt incluse în ambalaj:

- **1 tampon cu alcool, o bucată de tifon și platură**



- **Un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite**



A. Înainte de a începe

1. Inspectați stiloul injector (pen) preumplut:

Verificați data de expirare de pe eticheta stiloului injector (pen) preumplut.

- **Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut după data de expirare.**
- **Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut dacă acesta a căzut pe o suprafață dură.** Componentele din interiorul stiloului injector (pen) preumplut ar putea fi sparte.
- **Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut în cazul în care capacul acului lipsește sau nu este bine atașat.**

2. Inspectați soluția:

Priviți medicamentul prin fereastra pentru inspectare.

Medicamentul trebuie să fie limpede până la ușor opalescent, incolor sau de culoare galben deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente.

- **Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus.**

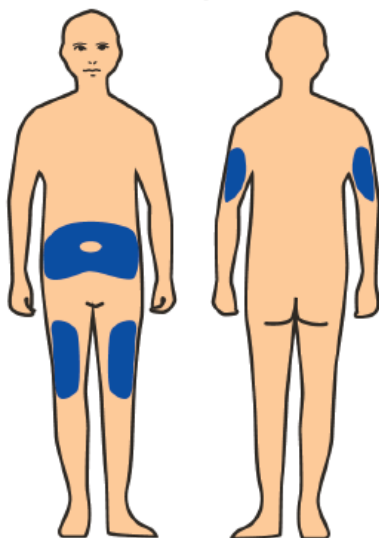
3. Lăsați medicamentul să ajungă la temperatura camerei:

Scoateți un stilou injector (pen) preumplut din cutia păstrată la frigider și lăsați-l la temperatura camerei timp de cel puțin 30 minute înainte de injectare.

Acest lucru este important pentru ca injectarea să fie mai ușor de efectuat și mai confortabilă.

- **Nu** scoateți capacul acului până când nu sunteți pregătit să efectuați injecția.
- **Nu** utilizați surse de încălzire, cum sunt microundele sau apa fierbinte, pentru a încălzi Benepali.

4. Alegerea unui loc de injectare:



Partea anterioară Partea posterioară

Stiloul injector (pen) preumplut Benepali este pentru injectare subcutanată. Trebuie injectat în coapsă, abdomen sau pe partea superioară posterioară a brațului (vezi imaginea din stânga).

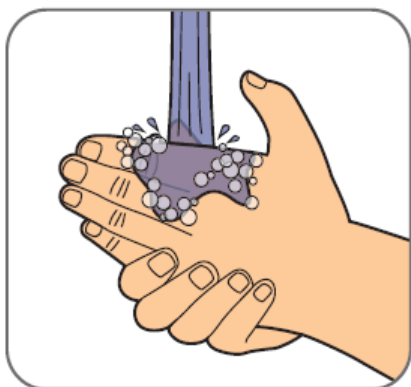
Alternanți locul fiecărei injecții.

Dacă efectuați injecția în abdomen, alegeți un loc la cel puțin 5 cm distanță de ombilic (buric).

- **Nu** injectați în zone în care pielea este roșie, întărită, învinețită sau sensibilă.
- **Nu** injectați în zone cu cicatrici sau vergeturi.
- Dacă aveți psoriazis, **nu** injectați direct în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase sau în leziuni.

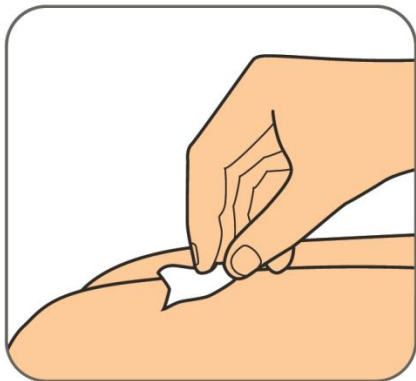
B. Pașii injectării

Pasul 1:



Spălați-vă pe mâini cu săpun și apă.

Pasul 2:

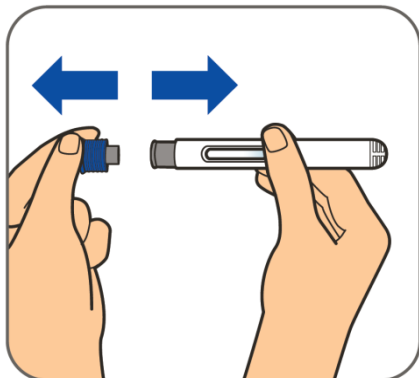


Ștergeți pielea de la locul de injectare cu un tampon cu alcool.

Vezi „Alegerea unui loc de injectare“ pentru recomandări privind alegerea unui loc de injectare.

- **Nu atingeți această zonă din nou înainte de administrarea injecției.**

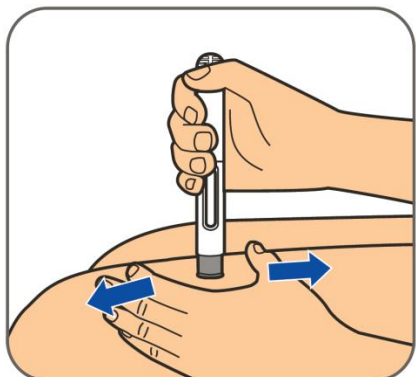
Pasul 3:



Trageți de capacul acului printr-o mișcare rectilie și aruncați-l la coșul de gunoi sau într-un recipient pentru obiecte ascuțite.

- **Nu răsuciți sau îndoiți capacul acului în timp ce îl scoateți, deoarece acest lucru ar putea deteriora acul. Nu repuneți capacul pe ac.**
- **Nu repuneți niciodată capacul pe ac.**

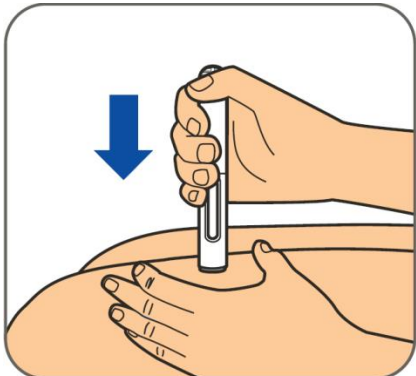
Pasul 4:



Apucați ușor pielea de la locul de injectare curățat. Poziționați stiloul injector (pen) preumplut la aproximativ 90 de grade de piele.

- **Nu strângeți pielea cu degetele.**
- **Întinderea pielii creează o suprafață fermă.**

Pasul 5:



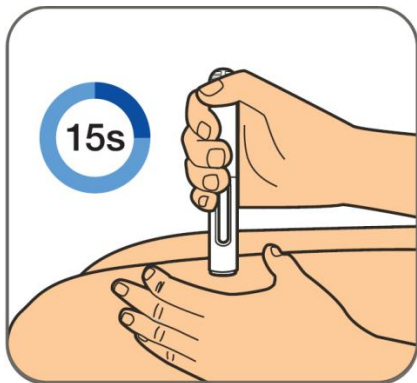
Apăsați ferm stiloul injector (pen) preumplut pe loc, pentru a începe injecția.

Dispozitivul va emite un clic atunci când începe injectarea.

Continuați să țineți stiloul injector (pen) preumplut apăsat ferm pe loc.

Dispozitivul va emite un al doilea clic.

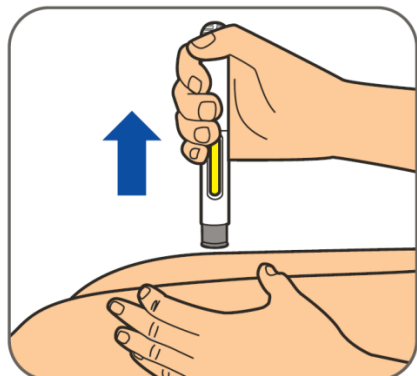
Pasul 6:



După al doilea clic, numărați încet până la 15 pentru a vă asigura că injecția este completă.

- **Nu** eliberați locul de injectare înainte de a termina injectarea.
- **Nu** mișcați stiloul injector (pen) preumplut în timpul injecției.

Pasul 7:



Scoateți stiloul injector (pen) golit din piele.

Apărătoarea acului va acoperi acul complet.

Controlați tija pistonului de culoare galbenă pentru a confirma faptul că s-a administrat întreaga doză.

Eliminare:



Aruncați stiloul injector (pen) golit într-un recipient aprobat pentru obiecte ascuțite.

Verificați, împreună cu un profesionist din domeniul sănătății, instrucțiunile privind modul adecvat de eliminare a recipientului pentru obiecte ascuțite. Recipientele pentru obiecte ascuțite pot fi achiziționate de la o farmacie locală.

- **Nu** aruncați recipientele pentru obiecte ascuțite împreună cu gunoiul menajer.
- **Nu** reciclați.
- **Nu lăsați niciodată recipientul la vederea și îndemâna copiilor.**

C. Îngrijirea locului de injectare

Dacă observați o pată de sânge la locul injectării, trebuie să apăsați un tampon de vată sau un tifon pe locul injectării.

- **Nu** frecați locul injectării.

Dacă este necesar, acoperiți locul de injectare cu un plastru.