

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Венерали 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 25 mg етанерцепт (etanercept).

Етанерцепт е химерен белтък, рецептор р75 Fc за човешки тумор-некротизиращ фактор, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (СНО).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен или бледожълт с рН $6,2 \pm 0,3$. Осмолалитетът на разтвора е 325 ± 35 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Венерали в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерен до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на модифициращи болестта антиревматични лекарства, включително метотрексат (освен ако е противопоказан), не е достатъчен.

Венерали може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Венерали е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че Венерали, самостоятелно или в комбинация с метотрексат, понижава скоростта на прогресия на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Ювенилен идиопатичен артрит

Лечение на полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при деца и юноши на възраст 2 и повече години, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към метотрексат.

Лечение на псориатичен артрит при юноши на възраст 12 и повече години, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към метотрексат.

Лечение на ентезит-свързан артрит при юноши на възраст 12 и повече години, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към конвенционалната терапия.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща болестта антиревматична лекарствена терапия е бил незадоволителен. Доказано е, че етанерцепт подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресия на увреждането на периферните стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали незадоволителен отговор към конвенционалната терапия.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Лечение на тежък аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени при възрастни с обективни признаци на възпаление, демонстрирани чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или данни от ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са показали незадоволителен отговор към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Плакатен псориазис

Лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни, които не са имали отговор, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или псорален и UVA лъчи (PUVA) (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 6 години нагоре, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Venerali трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, плакатен псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Venerali, трябва да бъде дадена карта на пациента.

Venerali се предлага с количество на активното вещество 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза е 25 mg етанерцепт, прилагани два пъти седмично. Като алтернатива 50 mg, прилагани веднъж седмично, са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Препоръчителната доза е 25 mg етанерцепт, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично.

За всички посочени по-горе показания наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици лечение. Трябва много внимателно да се обмисли продължаване на терапията при пациент, който не се повлиява в рамките на този

период.

Плакетен псориазис

Препоръчителната доза етанерцепт е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива може да се прилагат 50 mg два пъти седмично за период до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или доза от 50 mg веднъж седмично. Лечението с Venerali трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с Venerali, трябва да се спазват същите препоръки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18-64 години.

Педиатрична популация

Venerali се предлага само като 25 mg предварително напълнена спринцовка, 50 mg предварително напълнена спринцовка и 50 mg предварително напълнена писалка. По тази причина не е възможно Venerali да се прилага на педиатрични пациенти, при които се налага да се приложи по-малка от пълната доза от 25 mg или 50 mg. Педиатрични пациенти, при които се налага да се приложи друга, различна от пълната доза от 25 mg или 50 mg, не трябва да получават Venerali. Ако е необходима различна доза, трябва да се използват други съдържащи етанерцепт продукти, които предлагат такава възможност.

Дозата етанерцепт се основава на телесното тегло при педиатричните пациенти. При пациенти с тегло под 62,5 kg се изисква прецизно дозиране на база mg/kg, като се използват формите прах и разтворител за инжекционен разтвор или прах за инжекционен разтвор (вж. по-долу за прилагане за конкретни показания). При пациенти с тегло 62,5 kg или повече дозирането може да се осъществи, като се използва предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка с фиксирана доза.

Безопасността и ефикасността на етанерцепт при деца на възраст под 2 години не са установени.

Липсват данни.

Ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчителната доза е 0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза), прилагани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3-4 дни между дозите или 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилагани веднъж седмично. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват отговор след 4 месеца.

Флаконът с количество на активното вещество 10 mg може да бъде по-подходящ за приложение при деца с ювенилен идиопатичен артрит с тегло под 25 kg.

Не са провеждани официални клинични изпитвания при деца на възраст от 2 до 3 години. Въпреки това ограничените данни за безопасност, получени от пациентски регистър, предполагат, че профилът на безопасност при деца от 2 до 3 години е подобен на този при възрастни и при деца на възраст 4 и повече години, при дози 0,8 mg/kg седмично подкожно (вж. Точка 5.1).

Като цяло няма съответна употреба на етанерцепт при деца на възраст под 2 години с показание ювенилен идиопатичен артрит.

Плакатен псориазис в детска възраст (на възраст 6 и повече години)

Препоръчителната доза е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Venerali, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Като цяло няма съответна употреба на етанерцепт при деца на възраст под 6 години при показание плакатен псориазис.

Начин на приложение

Venerali е за подкожно приложение (вж. точка 6.6).

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 7, „Указания за употреба”.

Подробни указания относно възникнали грешки в прилагането или при промени в планирането на дозите, включително при пропуснати дози, са дадени в точка 3 на листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Venerali не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат оценявани за инфекции преди, по време на и след лечението с Venerali, като се има предвид, че средният полуживот на елиминиране на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на етанерцепт се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции, листериоза и легионелоза (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички, вируси и паразити (включително протозоа). В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са били разпознати, което е довело до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид рискът за пациента от съответни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Venerali, трябва да се наблюдават внимателно. Приложението на Venerali трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция. Безопасността и ефикасността на етанерцепт при пациенти с хронични инфекции не са оценявани. Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Venerali при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи заболявания, които може да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с етанерцепт, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извънбелодробна локализация.

Преди започване на лечението с Venerali всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна (латентна) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предишни контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имуносупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните скринингови изследвания, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да са приложими и местни препоръки). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в картата на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Venerali. При установяване на неактивна (латентна) туберкулоза, преди започване на лечението с Venerali, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства в съответствие с местните препоръки. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Venerali.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Venerali и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на хепатит В

При пациенти, вече инфектирани с вируса на хепатит В (HBV) и лекувани едновременно с TNF-антагонисти, в това число и етанерцепт, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Това включва съобщения за реактивиране на хепатит В при пациенти, които са били анти-HBc положителни, но HBsAg отрицателни. Преди започване на лечение с Venerali пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на инфекция с HBV. Пациенти, които се окажат положителни за инфекция с HBV, трябва да бъдат консултирани от лекар с опит в лечението на хепатит В. Необходимо е повишено внимание, когато Venerali се прилага при пациенти, вече инфектирани с HBV. Такива пациенти трябва да се проследяват за признаци и симптоми на активна HBV инфекция в хода на лечението и в продължение на няколко седмици след прекратяването му. Не са налични съответни данни от едновременно лечение с противовирусни препарати и TNF-антагонисти при пациенти, инфектирани с HBV. При пациенти, които развият инфекция с HBV, приложението на Venerali трябва да бъде спряно и да се започне ефективна противовирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, лекувани с етанерцепт. Venerali трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за хепатит С.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на етанерцепт и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с етанерцепт. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Venerali и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съвместното приложение на абатацепт и етанерцепт води до увеличена честота на сериозни нежелани събития. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза. Употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на етанерцепт. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Venerali трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително етанерцепт, да повлияят защитата на гостоприемника срещу инфекции и злокачествени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване при 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с етанерцепт, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са развили варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който е отзвучал без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Venerali и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Безопасността и ефикасността на етанерцепт не са оценявани при пациенти с имуносупресия.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания (с изключение на рак на кожата)

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, лекувани с TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-кратък, отколкото за пациентите, лекувани с TNF-антагонист. От постмаркетинговия опит се съобщават случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти. Съществува повишен фонов риск от лимфом и левкемия при пациенти с ревматоиден артрит с продължително, високоактивно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска.

Въз основа на настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми, левкемия или други хемопоетични злокачествени заболявания или злокачествени солидни тумори при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се разглежда терапия с TNF-антагонисти при пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или когато се обсъжда продължаващо лечение при пациенти, които развиват злокачествено заболяване.

От постмаркетинговия опит се съобщава за злокачествени заболявания, някои от които с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-антагонисти (започване на терапията $\leq$ 18-годишна възраст), включително с етанерцепт. Приблизително половината от случаите са лимфоми. Останалите случаи представляват различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обичайно свързани с имunosупресия. Не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания при деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти.

Кожен рак

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в това число етанерцепт, се съобщава за меланомен и немеланомен кожен рак (НМКР). В постмаркетинговия период при пациенти, лекувани с етанерцепт, много рядко се съобщава за Меркел-клетъчен карцином. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, особено за онези с рискови фактори за кожен рак.

Комбинирането на резултатите от контролираните клинични проучвания показва, че повечето случаи на НМКР се наблюдават при пациенти, лекувани с етанерцепт, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти.

Ваксинации

Не трябва да се прилагат живи ваксини едновременно с Venerali. Липсват данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, лекувани с етанерцепт. В едно двойнослепо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориатичен артрит на 184 пациенти е била приложена също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина в седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориатичен артрит, лекувани с етанерцепт, са могли да изградят ефективен В-клетъчен имуноен отговор към пневмоковата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са били умерено пониски и по-малко пациенти са имали двукратно повишаване на титрите в сравнение с пациентите, които не са лекувани с етанерцепт. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Venerali може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с етанерцепт, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Venerali, които са имали анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/болногледачи трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив, бледност), докато е на лечение с Venerali, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. На такива пациенти трябва спешно да бъдат направени изследвания, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Venerali трябва да се спре.

Неврологични нарушения

Има редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с етанерцепт (вж. точка 4.8). Освен това има редки съобщения за периферни демиелинизиращи полиневропатии (включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с етанерцепт при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF-антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на

активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Venerali на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване, или на тези, за които се счита, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

В едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от етанерцепт и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профила на безопасност на етанерцепт, когато се прилага в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с етанерцепт и метотрексат, прилагани самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на етанерцепт в комбинация с други модифициращи болестта антиревматични средства (МБАРС).

Не е проучвана употребата на етанерцепт в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност

Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато прилагат Venerali при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, лекувани с етанерцепт. Получени са и редки (< 0,1%) съобщения за новопоявила се ЗСН, включително ЗСН при пациенти без известно предшестващо сърдечносъдово заболяване. Някои от тези пациенти са били на възраст под 50 години. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на етанерцепт при лечението на ЗСН, са приключили преждевременно поради липса на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едното от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с етанерцепт.

Алкохолен хепатит

В едно фаза II рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с етанерцепт или плацебо за умерено тежък до тежък алкохолен хепатит, етанерцепт не е бил ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с етанерцепт е била значимо по-висока след 6 месеца. Следователно Venerali не трябва да се използва при пациенти за лечение на алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато използват Venerali при пациенти, които страдат също от умерен до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо-контролирано проучване, в което 89 възрастни пациенти са лекувани с етанерцепт в допълнение към стандартна терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че етанерцепт е ефективно лечение за грануломатоза на Wegener. Честотата на различните видове нежонни злокачествени заболявания е била значително по-висока при пациентите, лекувани с етанерцепт, отколкото в контролната група. Venerali не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Wegener.

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Има съобщения за хипогликемия след започване на лечение с етанерцепт при пациенти, получаващи лекарствени продукти за диабет, и това налага намаляване на противодиабетните лекарствени продукти при някои от тези пациенти.

Специални популации

Старческа възраст

Във фаза III проучвания при ревматоиден артрит, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит при пациенти на 65 или повече години, лекувани с етанерцепт, като цяло не са наблюдавани различия в нежеланите събития, сериозните нежелани събития и сериозните инфекции, в сравнение с по-младите пациенти. Трябва обаче да се подхожда внимателно при лечение на пациенти в старческа възраст и да се обръща особено внимание по отношение на възникването на инфекции.

Педиатрична популация

Ваксинации

Препоръчва се педиатричните пациенти да получат, ако е възможно, всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с етанерцепт (вж. по-горе Ваксинации).

Венерали съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 25 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с етанерцепт и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с етанерцепт, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това в едно двойнослепо плацебо-контролирано проучване при възрастни пациенти, на получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с етанерцепт и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения, отколкото при пациентите, лекувани с етанерцепт (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от етанерцепт и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото приложение на етанерцепт и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани събития. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза. Употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение със сулфасалазин

В едно клинично проучване при възрастни пациенти, лекувани с установени дози сулфасалазин, към които е добавен етанерцепт, пациентите в групата на комбинирана терапия са получили статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с етанерцепт или сулфасалазин, прилагани самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато обмислят комбинирана терапия със сулфасалазин.

Липса на взаимодействия

В клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато етанерцепт е прилаган с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат (вижте точка 4.4 за съвет за ваксинацията).

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия в проучвания с метотрексат, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с Venerali и в рамките на 3 седмици след прекратяване на терапията.

Бременност

Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват доказателства за увреждане на фетуса или новородените при плъховете, причинено от етанерцепт. Ефектите на етанерцепт върху изходите от бременността са изследвани в две обсервационни кохортни проучвания. В едно обсервационно проучване, сравняващо бременност с експозиция на етанерцепт ($n = 370$) през първия триместър с бременност без експозиция на етанерцепт или други TNF-антагонисти ($n = 164$) (коригирано съотношение на шансовете 2,4; 95% CI: 1,0–5,5), е установена по-висока честота на тежките вродени дефекти. Типовете тежки вродени дефекти са съответствали на най-често съобщаваните в общата популация и не е установен конкретен модел на аномалиите. Не се наблюдава промяна в честотата на спонтанни аборти, мъртво раждане или леки малформации. В друго обсервационно проучване – мултинационално проучване по регистър, сравняващо риска от нежелан изход от бременността при жени с експозиция на етанерцепт през първите 90 дни на бременността ($n = 425$) с този при жени с експозиция на небиологични лекарствени продукти ($n = 3\,497$), не се наблюдава повишен риск от тежки вродени дефекти (некоригирано съотношение на шансовете [OR] = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; коригирано OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60, след корекция за държава, заболяване на майката, паритет, възраст на майката и тютюнопушене през ранната бременност). В това проучване също така не се наблюдава повишен риск от леки вродени дефекти, преждевременно раждане, мъртво раждане или инфекции през първата година от живота при кърмачета, родени от жени с експозиция на етанерцепт по време на бременността. Venerali трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост.

Етанерцепт преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, чиито майки са лекувани с етанерцепт по време на бременността. Клиничното значение на този факт не е известно, но кърмачетата може да са изложени на повишен риск от инфекция. Обикновено не се препоръчва прилагане на живи ваксини на кърмачета за период до 16 седмици след прилагане на последната доза Venerali на майката.

Кърмене

При лактиращи плъхове след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките. Ограничена информация от публикуваната литература сочи, че етанерцепт се открива в ниски нива в кърмата при хора. Може да се обмисли употребата на етанерцепт по време на кърмене, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Независимо че се очаква системната експозиция на кърмачето да бъде ниска, тъй като етанерцепт се разгражда значително в стомашно-чревния тракт, наличните данни относно системната експозиция на кърмачето са ограничени. Следователно приложението на живи ваксини (напр. БЦЖ) на кърмачето, когато майката получава етанерцепт, може да се обмисли 16 седмици след спиране на кърменето (или на по-ранен етап, ако серумните нива на етанерцепт при кърмачето са неустановими).

Фертилитет

Липсват предклинични данни за пери- и постнатална токсичност на етанерцепт и за ефекти на етанерцепт върху фертилитета и общата репродуктивна функция.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Етанерцепт не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на инжектиране (като болка, подуване, сърбеж, зачервяване и кървене от мястото на убождане), инфекции (като инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, инфекции на пикочния мехур и кожни инфекции), главоболие, алергични реакции, образуване на автоантитела, сърбеж и температура.

Сериозни нежелани реакции също са съобщавани за етанерцепт. TNF-антагонисти, като етанерцепт, повлияват имунната система и тяхната употреба може да засегне защитните механизми на организма срещу инфекция и рак. Сериозните инфекции засягат по-малко от 1 на 100 пациенти, лекувани с етанерцепт. Съобщенията включват фатални и животозастрашаващи инфекции и сепсис. При употреба на етанерцепт са съобщавани също различни случаи на злокачествени заболявания, в това число рак на гърдата, белия дроб, кожата и лимфните възли (лимфом).

Съобщавани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения и много редки съобщения за апластична анемия. Случаи на централна и периферна демиелинизация са наблюдавани рядко и респективно много рядко при приложение на етанерцепт. Има редки съобщения за лупус, свързани с лупус нарушения и васкулит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следният списък на нежеланите реакции се основава на опита от клиничните проучвания и на постмаркетинговия опит.

За всеки системено-органен клас нежеланите реакции са изброени по честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо- органен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Инфекция (включително инфекция на горните дишателни пътища, бронхит, цистит, кожни инфекция)*		Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, бактериален артрит, сепсис и паразитна инфекция) *	Туберкулоза, опортюнисти чни инфекции (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални, атипични микобактери ални, вирусни инфекции и Legionella) *		Реактивиране на хепатит В, <i>listeria</i>
Неоплазми – доброкачестве ни, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Немеланомен кожен рак* (вж. точка 4.4)	Злокачествен меланом (вж. точка 4.4), лимфом, левкемия		Меркел-клетъчен карцином (вж. точка 4.4), Сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопе ния, анемия, левкопения, неутропения	Панцитопени я*	Апластична анемия*	Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (синдром на активиране на макрофагите)*
Нарушения на имунната система		Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела *	Васкулит (включително васкулит, положителен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата)	Сериозни алергични/ан афилактични реакции (включително ангиоедем, бронхоспазм), саркоидоза		Влошаване на симптомите на дерматомиозит
Нарушения на нервната система	Главоболие			Демиелинизи раци процеси на ЦНС, предполагащ и множествена склероза или локализиран демиелинизи раци състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4), случаи на		

Системо- органен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
				периферна демиелиниза ция, включително синдром на Guillain- Barré, хронична възпалителна демиелинизи раща полиневропа тия, демиелинизи раща полиневропа тия и мултифокалн а моторна невропатия (вж. точка 4.4), гърч		
Нарушения на очите			Увеит, склерит			
Сърдечни нарушения			Влошаване на сърдечна недостатъчнос т, застойна (вж. точка 4.4)	Новопоявила се сърдечна недостатъчно ст, застойна (вж. точка 4.4).		
Респираторни, гърдни и медиастинални и нарушения				Интерстициа лна белодробна болест (включителн о пневмонит и белодробна фиброза)*		
Стомашно- чревни нарушения			Възпалително заболяване на червата			
Хепатобилиар ни нарушения			Повишени чернодробни ензими*	Аутоимунен хепатит*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж, обрив	Ангиоедем, псориазис (включително ново появил се или влошаване и пустулозен, предимно по дланите и ходилата), уртикария, псориазиформе н обрив	Синдром на Stevens- Johnson, кожен васкулит (включителн о хиперсензити вен васкулит), еритема мултиформе,	Токсична епидермална некролиза	

Системо- органен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
				Лихеноидни реакции		
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителнат а тъкан				Кожен лупус еритематодес , подостър кожен лупус еритематодес , лупус- подобен синдром		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Гломерулоне фрит		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране (включително кървене, посиняване, еритем, сърбеж, болка, подуване)*	Треска				

*вж. по-долу Описание на избрани нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени и лимфопротиферативни заболявания

Наблюдавани са сто двадесет и девет (129) случая на различни видове нови злокачествени заболявания при 4 114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани в клинични проучвания с етанерцепт за максимален период от приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с етанерцепт в комбинация с метотрексат в 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболеваемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с етанерцепт пациенти с псориаитичен артрит. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, са съобщени 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с етанерцепт пациенти. При група от 2 711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с етанерцепт в двойнослепи и открити проучвания с максимална продължителност от 2,5 години, са съобщени 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

При група от 7 416 пациенти, лекувани с етанерцепт в клинични проучвания при ревматоиден артрит, псориаитичен артрит, анкилозиращ спондилит и псориазис, са съобщени 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на мястото на инжектиране

В сравнение с пациентите на плацебо, пациентите с ревматични заболявания, лекувани с етанерцепт, са имали значително по-висока честота на реакциите на мястото на инжектиране (36% спрямо 9%). Реакции на мястото на инжектиране обикновено се появяват през първия

месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на мястото на инжектиране в лечебните групи на етанерцепт не е прилагано никакво лечение, а повечето пациенти, на които е прилагано лечение, са били третирани с препарати за локално приложение, като кортикостероиди, или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти са развили повторни реакции на мястото на инжектиране, които са се характеризирали с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременно поява на реакции на предишните места на инжектиране. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно при прилагане на лечение.

В контролирани проучвания при пациенти с плакетен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с етанерцепт, са развили реакции на мястото на инжектиране в сравнение с 3,4% от пациентите на плацебо през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

В плацебо-контролираните проучвания не е наблюдавано повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, животозастрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с етанерцепт за максимална продължителност от 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозирен), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. В 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с етанерцепт, или само с метотрексат, или с етанерцепт в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от етанерцепт с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотата на инфекциите между пациентите, лекувани с етанерцепт, и тези, лекувани с плацебо, за плакетен псориазис в плацебо-контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекувани с етанерцепт пациенти, са включвали целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. В двойнослепите и открити проучвания при псориазисен артрит 1 пациент е съобщил за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечение с етанерцепт са съобщавани сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени са включвали бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъбички. Някои са възникнали в рамките на няколко седмици след започване на лечение с етанерцепт при пациенти, които са имали съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Venerali може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщавани са опортюнистични инфекции във връзка с етанерцепт, включително инвазивни гъбични, паразитни (включително протозойни), вирусни (включително херпес зостер), бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*) и атипични микобактериални инфекции. Група сборни данни от клинични проучвания показва, че общата честота на опортюнистичните инфекции е била 0,09% за 15 402-те пациенти, лекувани с етанерцепт. Адаптираната спрямо експозицията честота е била 0,06 събития на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са били причинени от *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Инвазивни гъбични инфекции са причина за повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. По-голямата част от съобщенията за смъртен изход са били при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

Серумни проби от възрастни пациенти са били изследвани в различни времеви моменти за автоантитела. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (АНА), процентът на пациентите, които са били позитивни за нови АНА ($\geq 1:40$), е бил по-висок при пациентите, лекувани с етанерцепт (11%), отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които са били позитивни за нови анти-двойноверижна ДНК антитела също е бил по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с етанерцепт, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с етанерцепт, в сравнение с нито един от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с етанерцепт, които са развили анти-кардиолипинови антитела, е бил повишен по сходен начин, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с етанерцепт върху развитието на автоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти, позитивни за ревматоиден фактор, които са развили други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, съвместими с подостър кожен лупус или дискоиден лупус според клинична картина и биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,06% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест е 0,47% (честота „нечести“). Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Съпътстващо лечение с анакинра

В проучвания при възрастни пациенти на съпътстващо лечение с етанерцепт плюс анакинра е наблюдавана по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение със самостоятелно прилаган етанерцепт и 2% от пациентите (3/139) са развили неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1\,000/\text{mm}^3$). Докато е бил с неутропения един пациент е развил целулит, който е отзвучал след хоспитализиране (вж. точки 4.4 и 4.5).

Повишени чернодробни ензими

В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,54% (честота „нечести“). В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ е 4,18% (честота „чести“).

Автоимунен хепатит

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,02% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит е 0,24% (честота „нечести“).

Педиатрична популация

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани събития включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отзвучава без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностно разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, захарен диабет тип I и мекотъканни и постоперативни раневи инфекции.

В едно проучване при деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца са развили инфекция, докато са били лекувани с етанерцепт по време на 3-те месеца от проучването (част 1 - открита), а честотата и тежестта на инфекциите са били сходни при 58 пациенти, завършили 12-те месеца на откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите събития при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са били сходни с тези, наблюдавани при проучвания с етанерцепт при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са били леки. Няколко нежелани събития са съобщавани по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, лекувани с етанерцепт в продължение на 3 месеца, в сравнение с 349 възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Те включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациентогодина), гадене (9%, 1,0 събитие на пациентогодина), коремна болка (19%, 0,74 събития на пациентогодина) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациентогодина).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с плакетен псориазис

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакетен псориазис в детска възраст съобщените нежелани събития са били подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания при пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е била интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg етанерцепт подкожно два пъти седмично за 3 седмици, без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за етанерцепт.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF-α), АТС код: L04AB01

Венерали е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Тумор-некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин при възпалителния процес на ревматоидния артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалната тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакатен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и по този начин инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептор за тумор-некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFR регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFR на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори, като етанерцепт, притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това използването на Fc участъка на имуноглобулините като елемент за синтез в конструкцията на димерен рецептор дава по-дълъг серумен полуживот.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакатен псориазис се медираат от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF с TNFR на клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинична ефикасност и безопасност

Този раздел представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при възрастни с анкилозиращ спондилит, две проучвания при възрастни с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, четири проучвания при възрастни с плакатен псориазис, три проучвания при ювенилен идиопатичен артрит и едно проучване при педиатрични пациенти с плакатен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на етанерцепт е оценена в едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване. Проучването е оценявало 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири модифициращи болестта антиревматични средства (МБАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg етанерцепт или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на Американската колегия по ревматология (American College of Rheumatology, ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са били по-високи при пациентите, лекувани с етанерцепт, на 3-тия и 6-тия месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: етанерцепт 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3-тия и 6-тия месец; ACR 50: етанерцепт 41% и 40%, плацебо

8% и 5% съответно на 3-тия и 6-тия месец; $p < 0,01$ етанерцепт спрямо плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

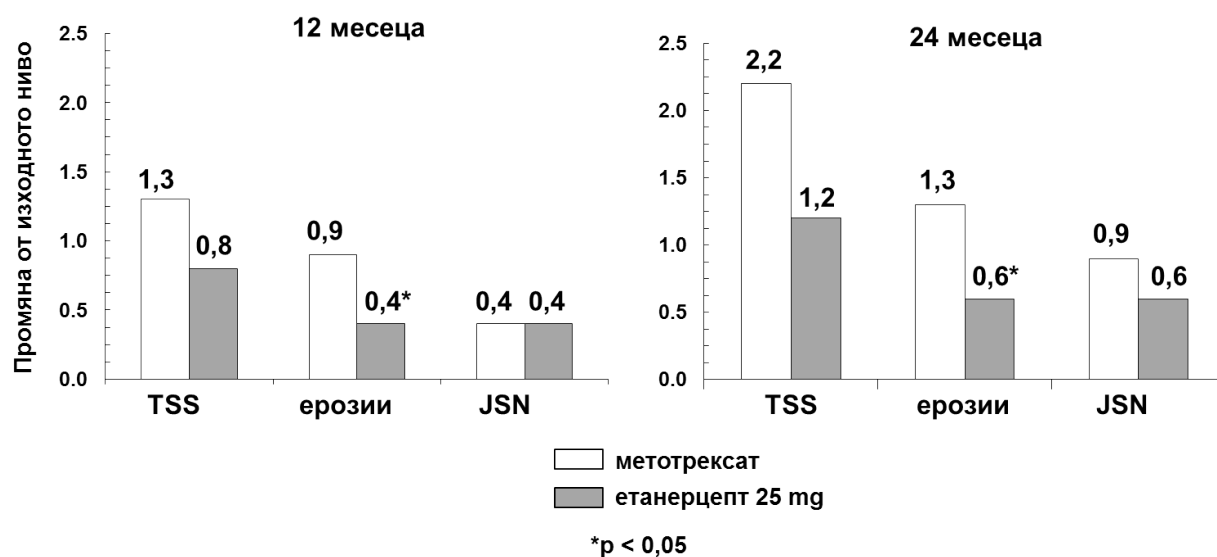
Приблизително 15% от пациентите, лекувани с етанерцепт, са постигнали ACR 70 отговор на 3-тия и 6-тия месец към по-малко от 5% от пациентите в рамото на плацебо. Сред пациентите, лекувани с етанерцепт, клиничните отговори обикновено са наблюдавани в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3-тия месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Етанерцепт е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по останалите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR, като сутрешната скованост. Въпросникът за оценка на здравословното състояние (Health Assessment Questionnaire, HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е бил прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са показали подобрене при пациентите, лекувани с етанерцепт, в сравнение с контролите на 3-тия и 6-тия месец.

След спиране на етанерцепт симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от открити проучвания възобновяването на лечението с етанерцепт след спирането му за период до 24 месеца води до същите по величина отговори, както при пациентите, които са получавали етанерцепт без прекъсване на терапията. Продължителни трайни отговори са наблюдавани за период до 10 години в открити разширени проучвания, когато пациентите са получавали етанерцепт без прекъсване.

Ефикасността на етанерцепт е сравнена с метотрексат в едно рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени рентгенографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (< 3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg етанерцепт подкожно два пъти седмично за период до 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клиничното подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, при етанерцепт 25 mg е подобно на наблюдаваното при предходните проучвания и е поддържано за период до 24 месеца. На изходното ниво пациентите са имали умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с етанерцепт 25 mg е довело до значително подобрене на 12-тия месец, като около 44% от пациентите са постигнали нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза е поддържана през година 2 от това проучване.

В това проучване структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и се изразява като промяна в общия скор (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (Joint Space Narrowing, JSN). Рентгенографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6-тия, 12-тия и 24-тия месец. Дозата от 10 mg етанерцепт е имало съответно по-слаб ефект върху структурното увреждане, отколкото дозата от 25 mg. Етанерцепт 25 mg е имал значимо превъзходство спрямо метотрексат за скорвете за ерозиите както на 12-тия, така и на 24-тия месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и етанерцепт 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

Рентгенографска прогресия: сравнение на етанерцепт спрямо метотрексат при пациенти с РА с давност < 3 години



В едно друго активно-контролирано, двойносляпо, рандомизирано проучване клиничната ефикасност, безопасността и рентгенографската прогресия са сравнени между пациенти с РА, лекувани само с етанерцепт (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и пациенти, лекувани с комбинация от етанерцепт и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителен отговор към поне 1 модифициращо болестта антиревматично средство (МБАРС), с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на етанерцепт в комбинация с метотрексат са имали значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрение на скоростите DAS и HAQ както на 24-та, така и на 52-та седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за етанерцепт в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с етанерцепт и монотерапията с метотрексат.

Резултати за клинична ефикасност на 12-ия месец: сравнение на етанерцепт спрямо метотрексат спрямо етанерцепт в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години

Крайна точка		Метотрексат (n = 228)	Етанерцепт (n = 223)	Етанерцепт + Метотрексат (n = 231)
ACR Отговори ^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, Φ}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, Φ}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, Φ}
DAS	(Скор ^б) Изходно ниво	5,5	5,7	5,5
	(Скор ^б) Седмица 52	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Ремисия ^b	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
	Седмица 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се считат за пациенти без отговор.

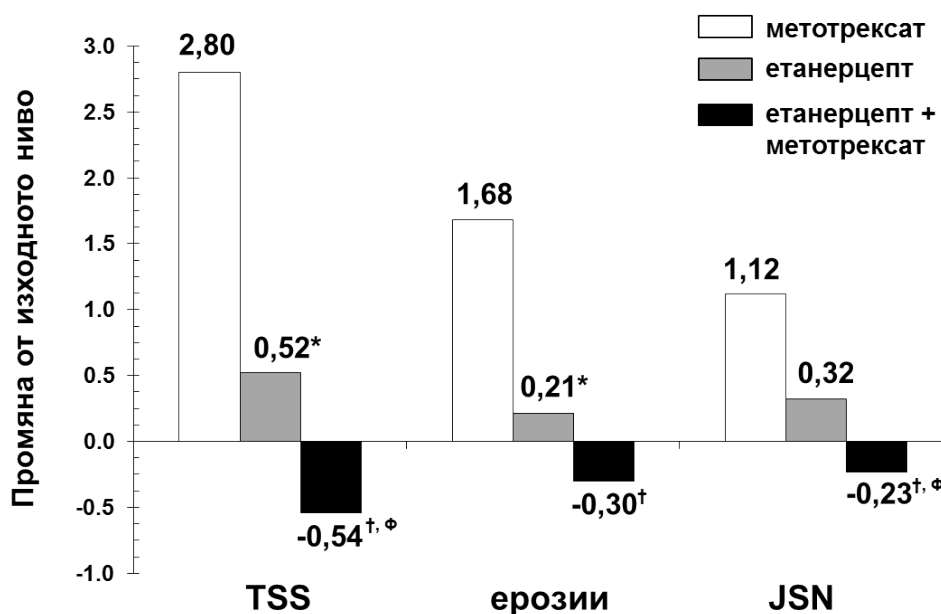
^б Стойностите за скор за активност на заболяването (DAS) са средни.

^в Ремисията се дефинира като DAS < 1,6.

Сравнение на р-стойностите по двойки: † = $p < 0,05$ за сравненията на етанерцепт + метотрексат спрямо метотрексат и $\Phi = p < 0,05$ за сравненията на етанерцепт + метотрексат спрямо етанерцепт

Рентгенографската прогресия след 12 месеца е била значимо по-малка в групата на етанерцепт отколкото в групата на метотрексат, а комбинацията е била значимо по-добра от който и да е вид монотерапия по отношение на забавяне на рентгенографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

Рентгенографска прогресия: сравнение на етанерцепт спрямо метотрексат спрямо етанерцепт в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години (резултати на 12-ия месец)



Сравнение на р-стойностите по двойки: * = $p < 0,05$ за сравненията на етанерцепт спрямо метотрексат, † = $p < 0,05$ за сравненията на етанерцепт + метотрексат спрямо метотрексат и $\Phi = p < 0,05$ за сравненията на етанерцепт + метотрексат спрямо етанерцепт.

След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за етанерцепт в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с етанерцепт и монотерапията с метотрексат. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с етанерцепт в сравнение с монотерапията с метотрексат също са наблюдавани след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина са отчетени като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 24-тия месец е бил по-висок в групата на етанерцепт в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на етанерцепт и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между самостоятелно приеман етанерцепт и самостоятелно приеман метотрексат също е значима ($p < 0,05$). Сред пациентите, които са завършили пълни 24 месеца на терапия в проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg етанерцепт (две подкожни инжекции по 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени в едно двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 420 пациенти с активен РА. В това проучване 53 пациенти са получавали плацебо, 214 пациенти са получавали 50 mg етанерцепт веднъж седмично, а 153 пациенти са получавали 25 mg етанерцепт два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с етанерцепт са сравними на 8-та седмица въз основа на ефектите си върху

признаците и симптомите на РА. Данните на 16-та седмица не показват сравнимост (не по-малка ефективност) между двете схеми.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на етанерцепт е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са били между 18 и 70-годишна възраст и са имали активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите са имали също плакетен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm.

Преди това пациентите са били лекувани с НСПВС (86%), МБАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които по това време са били на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), са могли да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg етанерцепт (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойносляпото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължение на проучването с обща продължителност до 2 години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

Отговори на пациентите с псориатичен артрит в едно плацебо-контролирано проучване

Отговор при псориатичен артрит		Процент на пациентите	
		Плацебо n = 104	Етанерцепт ^a n = 101
ACR 20	Месец 3	15	59 ^b
	Месец 6	13	50 ^b
ACR 50	Месец 3	4	38 ^b
	Месец 6	4	37 ^b
ACR 70	Месец 3	0	11 ^b
	Месец 6	1	9
PsARC	Месец 3	31	72 ^b
	Месец 6	23	70 ^b

^a 25 mg етанерцепт s.c. два пъти седмично

^b $p < 0,001$, етанерцепт спрямо плацебо

^b $p < 0,01$, етанерцепт спрямо плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които са били лекувани с етанерцепт, клиничните отговори са били явни по време на първата визита (4 седмици) и са поддържани през 6-те месеца на терапията. Етанерцепт е бил значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването ($p < 0,001$), а отговорите са били сходни със и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е бил значително подобрен във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с етанерцепт, в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Рентгенографските изменения са били оценени в проучването на псориатичен артрит. Рентгенографски снимки на ръце и китки са направени при изходното ниво и през месеци 6, 12 и 24. Измененият скор TSS на 12-тия месец е даден в таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина са отчетени като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 12-тия

месец е бил по-висок в групата на етанерцепт в сравнение с групата на плацебо (съответно 73% спрямо 47%, $p \leq 0,001$). Ефектът на етанерцепт върху рентгенографската прогресия се е запазил при пациенти, които са продължили да бъдат на лечение през втората година. Забавяне на увреждането на периферните стави е наблюдавано при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

Средногодишна (SE) промяна от изходното ниво в общия скор (Total Sharp Score)

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка

^a $p = 0,0001$.

Лечението с етанерцепт е довело до подобрене на физическата функция по време на двойнослепия период и тази полза се е запазила по време на по-продължителната експозиция за период до 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на етанерцепт при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на инвалидизиращ артрит псориатични артропатии поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит със схема на прилагане с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на прилагане веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на етанерцепт при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойнослепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg етанерцепт два пъти седмично с плацебо. В проучването са били включени общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с етанерцепт. В най-голямото от тези проучвания ($n = 277$) са били включени пациенти между 18 и 70-годишна възраст с активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметъра: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от Функционален индекс на Бат за анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI). Пациентите, лекувани с МБАРС, НСПВС или кортикостероиди, са могли да продължат лечението си с тях на стабилни дози. Пациенти с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са били включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg етанерцепт (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрене по поне 3 от 4 от разделите на въпросника за оценка на анкилозиращ спондилит (Assessment in Ankylosing Spondylitis, ASAS) (обща оценка на пациента, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия раздел. Отговорите на ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрене или 70% подобрене.

В сравнение с плацебо лечението с етанерцепт води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

Отговори на пациентите с анкилозиращ спондилит в едно плацебо-контролирано проучване

Отговор при анкилозиращ спондилит	Процент на пациентите	
	Плацебо n = 139	Етанерцепт n = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b

^a p < 0,001, етанерцепт спрямо плацебо

^b p = 0,002, етанерцепт спрямо плацебо

Сред пациентите с анкилозиращ спондилит, които са били лекувани с етанерцепт, клиничните отговори са били явни по време на първата визита (2 седмици) и са поддържани през 6-те месеца на терапията. Отговорите са били сходни при пациентите, които били или не са били на съпътстващо лечение при изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания при анкилозиращ спондилит.

В четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg етанерцепт (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, спрямо 25 mg етанерцепт, прилаган два пъти седмично, са оценени в едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозиращ спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Проучване 1

Ефикасността на етанерцепт при пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-AxSpa) е оценена в рандомизирано, 12-седмично, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 215 възрастни пациенти (модифицирана “intent-to-treat” (ITT) популация) с активен nr-AxSpa (възраст от 18 до 49 години), определени като пациенти, които отговарят на критериите за аксиален спондилоартрит по класификацията на ASAS, но не и на модифицираните нюйоркски критерии за АС. Изисква се също пациентите да са имали незадоволителен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. През двойнослепия период пациентите са лекувани с етанерцепт 50 mg седмично или плацебо за 12 седмици. Първичната мярка за ефикасност (ASAS 40) е била 40% подобрене по най-малко три от четирите раздела на ASAS и липса на влошаване в оставащия раздел. Двойнослепият период е последван от открит период, през който всички пациенти са лекувани с етанерцепт 50 mg седмично за максимален допълнителен период до 92 седмици. На изходно ниво и на седмица 12 и 104 се провеждат изследвания с ЯМР на сакроилиачната става и гръбначния стълб за оценка на възпалението.

В сравнение с плацебо лечението с етанерцепт е довело до статистически значимо подобрене в ASAS 40, ASAS 20 и ASAS 5/6. Наблюдавано е и значимо подобрене на частичната ремисия по ASAS и BASDAI 50. Резултатите през седмица 12 са показани в таблицата по-долу.

Отговор по отношение на ефикасността в плацебо-контролирано проучване при nr-AxSpa: процент на пациентите, достигнали крайните точки

Клинични отговори през седмица 12 на двойнослепия период	Плацебо n = 106 до 109*	Етанерцепт n = 103 до 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^б
ASAS 20	36,1	52,4 ^б
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^а
Частична ремисия по ASAS	11,9	24,8 ^б
BASDAI***50	23,9	43,8 ^б

*Някои пациенти не са предоставили пълни данни за всяка от крайните точки.

**ASAS = Оценки по въпросника на Международното дружество за оценка на спондилоартрит (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

***Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

^а: p < 0,001, ^б: < 0,01 и ^в: < 0,05, съответно между етанерцепт и плацебо

През седмица 12 при пациентите, лекувани с етанерцепт, е имало статистически значимо подобрене на оценката според критериите на Канадския консорциум за изследване на спондилоартрита (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) за сакроилиачната става, измерено чрез ЯМР. Коригираното средно изменение спрямо изходната стойност е било 3,8 за лекуваните с етанерцепт (n = 95) спрямо 0,8 за приемалите плацебо (n = 105) пациенти (p < 0,001). В седмица 104 средното изменение от изходно ниво по критериите на SPARCC, измерено чрез ЯМР, за всички пациенти, лекувани с етанерцепт, е било 4,64 за сакроилиачната става (n=153) и 1,40 за гръбначния стълб (n=154).

Етанерцепт е демонстрирал статистически значимо по-голямо подобрене през седмица 12 спрямо изходната стойност в сравнение с плацебо при повечето оценки на свързаното със здравословното състояние качество на живот и физическите функции, включително функционалния индекс при анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), общата оценка на здравословното състояние по EuroQol 5D и оценката на физическия компонент по SF-36.

Клиничните отговори сред пациентите с nr-AxSpa, приемали етанерцепт, са били явни към времето на първата визита (2 седмици) и са се запазили през 2-те години лечение. Подобренето в качеството на живот и физическите функции, свързано със здравословното състояние, също се запазва през 2-те години лечение. Данните от 2-те години не разкриват нови находки, свързани с безопасността. В седмица 104, 8 от участниците са имали прогресия до Степен 2 (двустранно), оценена чрез рентгенографско изследване, според модифицираните Нюйоркски рентгенологични класификационни критерии (New York Radiological Grade), показателно за аксиална спондилоартропатия.

Проучване 2

Многоцентрово, открито проучване, фаза 4, с 3 периода за оценка на оттегляне от лечението и повторното лечение с етанерцепт при пациенти с активен nr-AxSpa, при които е постигнат адекватен отговор (неактивното заболяване е дефинирано като Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) C-реактивен протеин (CRP) под 1,3) след 24 седмици лечение.

209 възрастни пациенти с активен nr-AxSpa (на възраст от 18 до 49 години), дефинирани като пациенти, отговарящи на критериите за класифициране по Международното дружество за оценка на спондилоартрита (Assessments in Spondyloarthritis International Society, ASAS) на аксиален спондилоартрит (но неотговарящи на модифицираните Нюйоркски критерии за AC), с положителни находки при ЯМР (активно възпаление при ЯМР, предполагащо във висока

степен сакроилеит, свързан със SpA) и/или положителен hsCRP (дефинирано като високочувствителен C-реактивен протеин [hsCRP] > 3 mg/l), както и с наличие на активни симптоми, дефинирани чрез ASDAS CRP по-висок или равен на 2,1, те при скрининговата визита, получават открито етанерцепт 50 mg седмично плюс установеното основно лечение с НСПВС при оптималната поносима противовъзпалителна доза, за 24 седмици през период 1. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. На седмица 24, 119 (57%) пациенти постигат неактивно заболяване и влизат в период 2 – фаза на оттегляне от лечението с продължителност 40 седмици, през която приемът на етанерцепт от участниците е прекратен, но се поддържа основното лечение с НСПВС. Първичният измерител на ефикасността е поява на обостряне (дефинирано като ASDAS-CYE (скорост на утаяване на еритроцитите), по-висока или равна на 2,1) в рамките на 40 седмици след оттегляне от лечението с етанерцепт. Пациентите, при които се наблюдава обостряне, са лекувани с етанерцепт 50 mg седмично за 12 седмици (период 3).

През период 2 процентът на пациентите с ≥ 1 обостряне се увеличава от 22% (25/112) на седмица 4 на 67% (77/115) на седмица 40. Общо 75% (86/115) от пациентите получават обостряне в някаква времева точка в рамките на 40 седмици след оттегляне от лечението с етанерцепт.

Основната вторична цел на проучване 2 е да се изчисли времето до обостряне след оттегляне на етанерцепт и допълнително да се сравни времето до обостряне спрямо пациентите от проучване 1, които отговарят на изискванията за включване във фазата на оттегляне от лечението на проучване 2 и продължават лечението с етанерцепт.

Медианата на времето до обостряне след оттегляне от лечението с етанерцепт е 16 седмици (95% CI: 13–24 седмици). По-малко от 25% от пациентите в проучване 1, при които няма оттегляне от лечението, получават обостряне през съответните 40 седмици, както в период 2 на проучване 2. Времето до обостряне е статистически значимо по-кратко при участниците с прекратяване на лечението с етанерцепт (проучване 2) в сравнение с участниците, които получават непрекъснато лечение с етанерцепт (проучване 1), $p < 0,0001$.

От 87-те пациенти, които влизат в период 3 и са лекувани с етанерцепт 50 mg седмично за 12 седмици, 62% (54/87) постигат отново неактивно заболяване, като 50% от тях го постигат отново в рамките на 5 седмици (95% CI: 4–8 седмици).

Възрастни пациенти с плакетен псориазис

Етанерцепт се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които не са имали отговор в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI < 50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговорът с поне една от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на етанерцепт спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерен до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи етанерцепт с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на етанерцепт са оценени в четири рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е бил делът от пациентите във всяка лечебна група, които са постигнали PASI 75 (т.е. поне 75% подобрение на скората от индекса за област и тежест на псориазис спрямо изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е било фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен, плакетен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са били рандомизирани да получават доза от 25 mg етанерцепт ($n = 57$) или плацебо ($n = 55$) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 е оценявало 652 пациенти с хроничен плакaten псориазис чрез същите критерии за включване както проучване 1, с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. Етанерцепт е прилаган в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойнослепия период на лечение пациентите са получавали плацебо или една от горните три дози етанерцепт. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо са започнали заслепено лечение с етанерцепт (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение са продължили до 24-та седмица на дозата, към която са били рандомизирани първоначално.

Проучване 3 е оценявало 583 пациенти и е имало същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване са получавали доза от 25 mg или 50 mg етанерцепт или плацебо два пъти седмично за 12 седмици, а след това всички пациенти са получавали открито лечение с 25 mg етанерцепт два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 е оценявало 142 пациенти и е имало същите критерии за включване, както проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване са получавали доза от 50 mg етанерцепт или плацебо веднъж седмично за 12 седмици, а след това всички пациенти са получавали открито лечение с 50 mg етанерцепт веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с етанерцепт значимо по-голяма част от пациентите са били с PASI 75 отговор през 12-та седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). През 24-та седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с етанерцепт, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

Отговори на пациентите с псориазис в проучвания 2, 3 и 4

Отговор (%)	Проучване 2					Проучване 3			Проучване 4		
	Плацебо	Етанерцепт				Плацебо	Етанерцепт		Плацебо	Етанерцепт	
		25 mg ДПС		50 mg ДПС			25 mg ДПС	50 mg ДПС		50 mg BC	50 mg BC
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193		n = 196	n = 196
	сед. 12	сед. 12	сед. 24 ^a	сед. 12	сед. 24 ^a	сед. 12	сед. 12	сед. 12	сед. 12	сед. 12	сед. 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 ^б , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ в сравнение с плацебо

^a Не са правени статистически сравнения с плацебо през 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като първоначалната група на плацебо е започнала да получава етанерцепт 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-тата седмица до 24-тата седмица.

^б Статична обща оценка на дерматолога. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Сред пациентите с плакaten псориазис, които са били лекувани с етанерцепт, клиничните отговори са били явни по време на първата визита (2 седмици) и са поддържани през 24-те седмици на терапията.

В проучване 2 е имало също период на отнемане на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрене на PASI от най-малко 50% на 24-та седмица, са спрели лечението.

Пациентите са били наблюдавани без лечение за поява на възобновяване на симптомите (PASI $\geq$ 150% от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрене между изходното ниво и 24-та седмица). По време на периода на отнемане симптомите на псориазиса постепенно са се появили отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не са наблюдавани пристъп на възобновени симптоми на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани събития. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с етанерцепт при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

В проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са били рандомизирани за 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата етанерцепт през 12-та седмица до 25 mg два пъти седмично, са поддържали своя PASI 75 отговор до 36-та седмица. За пациентите, които са получавали 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът е продължил да се подобрява между седмици 12 и 36.

В проучване 4 в групата на лечение с етанерцепт по-голям дял от пациентите са били с PASI 75 през седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). За пациентите, които са получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност са продължили да се подобряват, като 71% са постигнали PASI 75 през 24-тата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които етанерцепт е прилаган без прекъсване, клиничните отговори са се запазили и безопасността е била сравнима с тази на пократкосрочните проучвания.

Анализ на данните от клиничните проучвания не разкрива болестни характеристики на изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на прилагане (със или без прекъсване). Следователно изборът на лечение, със или без прекъсване, трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Антитела срещу етанерцепт

В серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт са открити антитела срещу етанерцепт. Всички тези антитела по правило не са неутрализиращи и са преходни. По всяка вероятност няма връзка между формирането на антитела и клиничния отговор или нежеланите събития.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на етанерцепт са оценени при едно проучване от две части при 69 деца с протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит (полиартрит, олигоартрит, системна форма). Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на протичащия като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на постоянна доза от едно нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон ($< 0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg). При част 1 всички пациенти получават 0,4 mg/kg (максимум 25 mg на доза) етанерцепт подкожно два пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90 ден са рандомизирани да останат на етанерцепт или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез ACR Pedi 30, определена като 30% подобрене в поне три от шест и 30% влошаване в не повече от един от шест основни критерия на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Пристъп на заболяването се дефинира като 30% влошаване на три от шест основни критерия на JRA и 30% подобрене на не повече от един от шестте основни критерия на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на етанерцепт, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p = 0,007$). От началото на част 2 медианата на времето до пристъпа е 116 дни за пациентите, които получават етанерцепт, и 28 дни за пациентите, които получават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на 90. ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на етанерцепт, продължават да се подобряват от 3-я месец до 7-я месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

При едно открито продължение на проучването, 58 педиатрични пациенти от гореописаното проучване (на възраст 4 и повече години към момента на включване), продължават да получават етанерцепт в продължение на до 10 години. Честотите на сериозните нежелани реакции и сериозните инфекции не са се повишили при продължителна експозиция.

Дългосрочната безопасност на монотерапията с етанерцепт ($n = 103$), етанерцепт плюс метотрексат ($n = 294$) или монотерапията с метотрексат ($n = 197$) е оценена в продължение на до 3 години в регистър, включващ 594 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит на възраст от 2 до 18 години, 39 от които са на възраст от 2 до 3 години. Като цяло инфекции са съобщавани по-често при пациенти, лекувани с етанерцепт в сравнение с метотрексат самостоятелно (3,8 спрямо 2%) и инфекциите, свързани с употребата на етанерцепт са от по-тежко естество.

В друго открито проучване с едно рамо ($n = 127$) 60 пациенти с разширен олигоартрит (РО) (15 пациенти на възраст от 2 до 4 години, 23 пациенти на възраст от 5 до 11 години и 22 пациенти на възраст от 12 до 17 години), 38 пациенти с ентезит-свързан артрит (от 12 до 17 години) и 29 пациенти с псориатичен артрит (от 12 до 17 години) са лекувани с етанерцепт с доза от 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилагана веднъж седмично в продължение на 12 седмици. Във всеки от подтиповете ЮИА, повечето пациенти отговарят на ACR Pedi 30 критериите и показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на болезнените стави и общата оценка на лекаря. Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в другите проучвания при ЮИА.

От 127 пациенти в основното проучване 109 участват в открито продължение на проучването и са проследени за допълнителни 8 години за общо до 10 години. В края на продължението на проучването, 84/109 (77%) пациенти завършват проучването; 27 (25%), докато активно приемат етанерцепт, 7 (6%) са оттеглени от лечението поради леко/неактивно заболяване; 5 (5%) започват отново етанерцепт след по-ранно оттегляне от лечението; а 45 (41%) спират етанерцепт (но остават под наблюдение); 25/109 (23%) пациенти прекратяват окончателно участието си в проучването. Постигнатите подобрения на клиничния статус в основното проучване по принцип се поддържат за всички крайни точки за ефикасност по време на целия период на проследяване. Пациентите, активно приемащи етанерцепт, имат възможност да се включат в незадължителен период на оттегляне-повторно лечение, след като се включат в продължението на проучването въз основа на изследователската оценка на клиничния отговор. 30 пациенти влизат в периода на оттегляне. При 17 пациенти се съобщава за обостряне (дефинирано като $\geq 30\%$ влошаване на най-малко 3 от 6 ACR Pedi компонента с $\geq 30\%$ подобрене на не повече от 1 от оставащите 6 компонента и най-малко 2 активни стави); медианата на времето до обостряне след оттегляне на етанерцепт е 190 дни. 13 пациенти са лекувани отново и медианата на времето до повторно лечение след оттегляне е изчислена на 274 дни. Поради малкия брой данни тези резултати трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в основното проучване.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит за оценка на ефектите на продължената терапия с етанерцепт при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с етанерцепт. В допълнение не са извършвани проучвания за оценка на ефектите от намаляване на препоръчителната доза етанерцепт след дългосрочна употреба при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

Ефикасността на етанерцепт е оценена в едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакетен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават етанерцепт 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на етанерцепт, имат положителен отговор за ефикасност (напр. PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакетен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Етанерцепт 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Глобална оценка на лекаря

^a $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо

След 12-седмичния период на двойнослепо лечение всички пациенти получават етанерцепт 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойнослепия период.

По време на период на рандомизирано отнемане значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на етанерцепт. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Дългосрочната безопасност и ефективност на етанерцепт 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично са оценени в отворено разширено проучване със 181 педиатрични пациенти с плакетен псориазис в продължение на до 2 години след 48-та седмица, дискутирана по-горе. Дългосрочният опит с етанерцепт обикновено е сравним с оригиналното 48-седмично проучване и не предоставя нови данни за безопасност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез метода ензимно-свързан имуносорбентен тест (ELISA), който може да открива реагиращите с ELISA продукти на разпад, както и основното вещество.

Абсорбция

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При прилагане два пъти седмично се очаква стационарните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След еднократна подкожна доза от 25 mg етанерцепт средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, а площта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$.

Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с ПА са C_{max} 2,4 mg/l спрямо 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l, спрямо 1,4 mg/l и парциална AUC $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$, спрямо $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$, съответно за 50 mg етанерцепт веднъж седмично ($n = 21$),

спрямо 25 mg етанерцепт два пъти седмично ($n = 16$). В едно открито кръстосано проучване с еднократна доза и два вида лечение при здрави доброволци, етанерцепт, прилаган като еднократна инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние е съответно $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ и $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ за 50 mg етанерцепт веднъж седмично ($n = 154$) и 25 mg два пъти седмично ($n = 148$).

Разпределение

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата концентрация/време на етанерцепт. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, а обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Елиминиране

Етанерцепт се очисти бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на етанерцепт при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакетен псориазис е сходна.

Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Линейност

Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма привидно насищане на клирънса в дозовия диапазон.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиоизотопно маркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна недостатъчност. Наличието на бъбречно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Чернодробно увреждане

Не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра чернодробна недостатъчност. Наличието на чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

При едно проучване при протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с етанерцепт на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg етанерцепт/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4-годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, при преизчисляване спрямо теглото) в сравнение с по-големите деца (12-годишна възраст) и възрастни. Симулация на прилагането

предполага, че докато по-големите деца (10-17-годишна възраст) ще имат серумни нива близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

На пациенти с плакатен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации в стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакатен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакатен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с етанерцепт не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност или токсичност за прицелен орган. Счита се, че етанерцепт не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. Не са провеждани проучвания с етанерцепт за карциногенност и стандартни оценки по отношение на фертилитета и постнаталната токсичност, поради формиране на неутрализиращи антитела при гризачи.

Етанерцепт не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след еднократна подкожна доза от 2 000 mg/kg или единична интравенозна доза от 1 000 mg/kg. Етанерцепт не показва ограничаваща дозата токсичност или токсичност за прицелен орган при маймуни *Сynomolgus* след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчителната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев хлорид
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След като извадите спринцовка от хладилника, изчакайте приблизително 30 минути, за да може разтворът Вепералі в спринцовката да достигне стайна температура. Не затопляйте по никакъв друг начин. След това се препоръчва незабавна употреба.

Вепералі може да се съхранява при максимална температура до 30°C за еднократен период до 31 дни; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Вепералі трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 31 дни след изваждане от хладилника.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка от безцветно стъкло (тип I) с игла от неръждаема стомана, гумен предпазител на иглата и гумено бутало, съдържаща 0,51 ml разтвор. Вепералі се предлага в опаковки, съдържащи 4 предварително напълнени спринцовки, групови опаковки, съдържащи 8 (2 опаковки по 4) предварително напълнени спринцовки, и групови опаковки, съдържащи 24 (6 опаковки по 4) предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка Вепералі за еднократна употреба трябва да се остави да достигне стайна температура (приблизително 30 минути). Предпазителят на иглата не трябва да се сваля, докато предварително напълнената спринцовка е оставена да достигне стайна температура. Разтворът трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен или бледожълт и може да съдържа малки полупрозрачни или бели частици протеин.

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 7, „Указания за употреба”.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 януари 2016 г.
Дата на последно подновяване: 18 ноември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Венерали 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Венерали 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 50 mg етанерцепт (etanercept).

50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 50 mg етанерцепт (etanercept).

Етанерцепт е химерен белтък рецептор р75 Fc за човешки тумор-некротизиращ фактор, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (CHO).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен или бледожълт с рН $6,2 \pm 0,3$.
Осмолалитетът на разтвора е 325 ± 35 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Венерали в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерен до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на модифициращи болестта антиревматични лекарства, включително метотрексат (освен ако е противопоказан), не е достатъчен.

Венерали може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Венерали е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че Венерали, самостоятелно или в комбинация с метотрексат, понижава скоростта на прогресия на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Ювенилен идиопатичен артрит

Лечение на полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при деца и юноши на възраст 2 и повече години, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към метотрексат.

Лечение на псориатичен артрит при юноши на възраст 12 и повече години, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към метотрексат.

Лечение на ентезит-свързан артрит при юноши на възраст 12 и повече години, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към конвенционалната терапия.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща болестта антиревматична лекарствена терапия е бил незадоволителен. Доказано е, че етанерцепт подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресия на увреждането на периферните стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали незадоволителен отговор към конвенционалната терапия.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Лечение на тежък аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени при възрастни с обективни признаци на възпаление, демонстрирани чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или данни от ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са показали незадоволителен отговор към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Плакатен псориазис

Лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни, които не са имали отговор, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или псорален и UVA лъчи (PUVA) (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 6 години нагоре, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Venerali трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, плакатен псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Venerali, трябва да бъде дадена карта на пациента.

Venerali се предлага с количество на активното вещество 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза е 50 mg етанерцепт, прилагани веднъж седмично (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Препоръчителната доза е 50 mg етанерцепт, прилагани веднъж седмично.

За всички посочени по-горе показания наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици лечение. Трябва много внимателно да се обмисли продължаване на терапията при пациент, който не се повлиява в рамките на този период.

Плакетен псориазис

Препоръчителната доза етанерцепт е 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива може да се прилагат 50 mg два пъти седмично за период до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 50 mg веднъж седмично. Лечението с Venerali трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с Venerali, трябва да се спазват същите препоръки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18-64 години.

Педиатрична популация

Venerali се предлага само като 25 mg предварително напълнена спринцовка, 50 mg предварително напълнена спринцовка и 50 mg предварително напълнена писалка. По тази причина не е възможно Venerali да се прилага на педиатрични пациенти, при които се налага да се приложи по-малка от пълната доза от 25 mg или 50 mg. Педиатрични пациенти, при които се налага да се приложи друга, различна от пълната доза от 25 mg или 50 mg, не трябва да получават Venerali. Ако е необходима различна доза, трябва да се използват други съдържащи етанерцепт продукти, които предлагат такава възможност.

Дозата етанерцепт се основава на телесното тегло при педиатричните пациенти. При пациенти с тегло под 62,5 kg се изисква прецизно дозиране на база mg/kg, като се използват формите прах и разтворител за инжекционен разтвор или прах за инжекционен разтвор (вж. по-долу за прилагане за конкретни показания). При пациенти с тегло 62,5 kg или повече дозирането може да се осъществи, като се използва предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка с фиксирана доза.

Безопасността и ефикасността на етанерцепт при деца на възраст под 2 години не са установени.

Липсват данни.

Ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчителната доза е 0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза), прилагани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3-4 дни между дозите или 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилагани веднъж седмично. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват отговор след 4 месеца.

Флаконът с количество на активното вещество 10 mg може да бъде по- подходящ за приложение при деца с ювенилен идиопатичен артрит с тегло под 25 kg.

Не са провеждани официални клинични изпитвания при деца на възраст от 2 до 3 години. Въпреки това ограничените данни за безопасност, получени от пациентски регистър, предполагат, че профилът на безопасност при деца от 2 до 3 години е подобен на този при възрастни и при деца на възраст 4 и повече години, при дози 0,8 mg/kg седмично подкожно (вж. Точка 5.1).

Като цяло няма съответна употреба на етанерцепт при деца на възраст под 2 години с показание ювенилен идиопатичен артрит.

Плакатен псориазис в детска възраст (на възраст 6 и повече години)

Препоръчителната доза е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Venerali, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Като цяло няма съответна употреба на етанерцепт при деца на възраст под 6 години при показание плакатен псориазис.

Начин на приложение

Venerali е за подкожно приложение (вж. точка 6.6).

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 7, „Указания за употреба”.

Подробни указания относно възникнали грешки в прилагането или при промени в планирането на дозите, включително при пропуснати дози, са дадени в точка 3 на листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Venerali не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат оценявани за инфекции преди, по време на и след лечението с Venerali, като се има предвид, че средният полуживот на елиминиране на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на етанерцепт се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции, листериоза и

легионелоза (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички, вируси и паразити (включително протозоа). В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са били разпознати, което е довело до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид рискът за пациента от съответни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Venerali, трябва да се наблюдават внимателно. Приложението на Venerali трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция. Безопасността и ефикасността на етанерцепт при пациенти с хронични инфекции не са оценявани. Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Venerali при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи заболявания, които може да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с етанерцепт, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извънбелодробна локализация.

Преди започване на лечението с Venerali всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна (латентна) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предишни контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имуносупресираща терапия. Трябва да се извършат съответните скринингови изследвания, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да са приложими и местни препоръки). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в картата на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Venerali. При установяване на неактивна (латентна) туберкулоза, преди започване на лечението с Venerali, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства в съответствие с местните препоръки. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Venerali.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Venerali и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на хепатит В

При пациенти, вече инфектирани с вируса на хепатит В (HBV) и лекувани едновременно с TNF-антагонисти, в това число и етанерцепт, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Това включва съобщения за реактивиране на хепатит В при пациенти, които са били анти-HBc положителни, но HBsAg отрицателни. Преди започване на лечение с Venerali пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на инфекция с HBV. Пациенти, които се окажат положителни за инфекция с HBV, трябва да бъдат консултирани от лекар с опит в лечението на хепатит В. Необходимо е повишено внимание, когато Venerali се прилага при пациенти, вече инфектирани с HBV. Такива пациенти трябва да се проследяват за признаци и симптоми на активна HBV инфекция в хода на лечението и в продължение на няколко седмици след прекратяването му. Не са налични съответни данни от едновременно лечение с противовирусни препарати и TNF-антагонисти при пациенти, инфектирани с HBV. При пациенти, които развият инфекция с HBV, приложението на Venerali трябва да бъде спряно и да се започне ефективна противовирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, лекувани с етанерцепт. Venerali трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за хепатит С.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на етанерцепт и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с етанерцепт. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Venerali и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съвместното приложение на абатацепт и етанерцепт води до увеличена честота на сериозни нежелани събития. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза. Употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на етанерцепт. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Venerali трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително етанерцепт, да повлияят защитата на гостоприемника срещу инфекции и злокачествени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване при 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с етанерцепт, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са развили варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който е отзвучал без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Venerali и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Безопасността и ефикасността на етанерцепт не са оценявани при пациенти с имуносупресия.

Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания (с изключение на рак на кожата)

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, лекувани с TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-кратък, отколкото за пациентите, лекувани с TNF-антагонист. От постмаркетинговия опит се съобщават случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти. Съществува повишен фонов риск от лимфом и левкемия при пациенти с ревматоиден артрит с продължително, високоактивно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска.

Въз основа на настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми, левкемия или други хемопоеични злокачествени заболявания или злокачествени солидни тумори при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се разглежда терапия с TNF-антагонисти при пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или когато се обсъжда продължаващо лечение при пациенти, които развиват злокачествено заболяване.

От постмаркетинговия опит се съобщава за злокачествени заболявания, някои от които с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-антагонисти (започване на терапията $\leq$ 18-годишна възраст), включително с етанерцепт. Приблизително половината от случаите са лимфоми. Останалите случаи представляват различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обичайно свързани с имunosупресия. Не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания при деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти.

Кожен рак

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в това число етанерцепт, се съобщава за меланомен и немеланомен кожен рак (НМКР). В постмаркетинговия период при пациенти, лекувани с етанерцепт, много рядко се съобщава за Меркел-клетъчен карцином. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, особено за онези с рискови фактори за кожен рак.

Комбинирането на резултатите от контролираните клинични проучвания показва, че повечето случаи на НМКР се наблюдават при пациенти, лекувани с етанерцепт, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти.

Ваксинации

Не трябва да се прилагат живи ваксини едновременно с Venerali. Липсват данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, лекувани с етанерцепт. В едно двойнослепо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориатичен артрит на 184 пациенти е била приложена също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина в седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориатичен артрит, лекувани с етанерцепт, са могли да изградят ефективен В-клетъчен имуноен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са били умерено пониски и по-малко пациенти са имали двукратно повишаване на титрите в сравнение с пациентите, които не са лекувани с етанерцепт. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Venerali може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с етанерцепт, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Venerali, които са имали анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/болногледачи трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив, бледност), докато е на лечение с Venerali, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. На такива пациенти трябва спешно да бъдат направени изследвания, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Venerali трябва да се спре.

Неврологични нарушения

Има редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с етанерцепт (вж. точка 4.8). Освен това има редки съобщения за периферни демиелинизиращи полиневропатии (включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с етанерцепт при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF-антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Venerali на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване, или на тези, за които се счита, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

В едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от етанерцепт и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профила на безопасност на етанерцепт, когато се прилага в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с етанерцепт и метотрексат, прилагани самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на етанерцепт в комбинация с други модифициращи болестта антиревматични средства (МБАРС).

Не е проучвана употребата на етанерцепт в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност

Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато прилагат Venerali при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, лекувани с етанерцепт. Получени са и редки (< 0,1%) съобщения за новопоявила се ЗСН, включително ЗСН при пациенти без известно предшестващо сърдечносъдово заболяване. Някои от тези пациенти са били на възраст под 50 години. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на етанерцепт при лечението на ЗСН, са приключили преждевременно поради липса на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едното от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с етанерцепт.

Алкохолен хепатит

В едно фаза II рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с етанерцепт или плацебо за умерено тежък до тежък алкохолен хепатит, етанерцепт не е бил ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с етанерцепт е била значимо по-висока след 6 месеца. Следователно Venerali не трябва да се използва при пациенти за лечение на алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато използват Venerali при пациенти, които страдат също от умерен до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо-контролирано проучване, в което 89 възрастни пациенти са лекувани с етанерцепт в допълнение към стандартна терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че етанерцепт е ефективно лечение за грануломатоза на Wegener. Честотата на различните видове некожни злокачествени заболявания е била значително по-висока при пациентите, лекувани с етанерцепт, отколкото в контролната група. Веперали не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Wegener.

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Има съобщения за хипогликемия след започване на лечение с етанерцепт при пациенти, получаващи лекарствени продукти за диабет, и това налага намаляване на противодиабетните лекарствени продукти при някои от тези пациенти.

Специални популации

Старческа възраст

Във фаза III проучвания при ревматоиден артрит, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит при пациенти на 65 или повече години, лекувани с етанерцепт, като цяло не са наблюдавани различия в нежеланите събития, сериозните нежелани събития и сериозните инфекции, в сравнение с по-младите пациенти. Трябва обаче да се подхожда внимателно при лечение на пациенти в старческа възраст и да се обръща особено внимание по отношение на възникването на инфекции.

Педиатрична популация

Ваксинации

Препоръчва се педиатричните пациенти да получат, ако е възможно, всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с етанерцепт (вж. по-горе Ваксинации).

Веперали съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 50 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с етанерцепт и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с етанерцепт, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това в едно двойносляпо плацебо-контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово с метотрексат, при пациентите, лекувани с етанерцепт и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения, отколкото при пациентите, лекувани с етанерцепт (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от етанерцепт и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото приложение на етанерцепт и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани събития. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза. Употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение със сулфасалазин

В едно клинично проучване при възрастни пациенти, лекувани с установени дози сулфасалазин, към които е добавен етанерцепт, пациентите в групата на комбинирана терапия са получили статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с етанерцепт или сулфасалазин, прилагани самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато обмислят комбинирана терапия със сулфасалазин.

Липса на взаимодействия

В клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато етанерцепт е прилаган с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат (вижте точка 4.4 за съвет за ваксинацията).

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия в проучвания с метотрексат, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с Venerali и в рамките на 3 седмици след прекратяване на терапията.

Бременност

Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват доказателства за увреждане на фетуса или новородените при плъховете, причинено от етанерцепт. Ефектите на етанерцепт върху изходите от бременността са изследвани в две наблюдателни кохортни проучвания. В едно наблюдателно проучване, сравняващо бременност с експозиция на етанерцепт ($n = 370$) през първия триместър с бременност без експозиция на етанерцепт или други TNF-антагонисти ($n = 164$) (коригирано съотношение на шансовете 2,4; 95% CI: 1,0–5,5), е установена по-висока честота на тежките вродени дефекти. Типовете тежки вродени дефекти са съответствали на най-често съобщаваните в общата популация и не е установен конкретен модел на аномалиите. Не се наблюдава промяна в честотата на спонтанни аборти, мъртво раждане или леки малформации. В друго наблюдателно проучване – мултинационално проучване по регистър, сравняващо риска от нежелан изход от бременността при жени с експозиция на етанерцепт през първите 90 дни на бременността ($n = 425$) с този при жени с експозиция на небиологични лекарствени продукти ($n = 3\,497$), не се наблюдава повишен риск от тежки вродени дефекти (некоригирано съотношение на шансовете [OR] = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; коригирано OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60, след корекция за държава, заболяване на майката, паритет, възраст на майката и тютюнопушене през ранната бременност). В това проучване също така не се наблюдава повишен риск от леки вродени дефекти, преждевременно раждане, мъртво раждане или инфекции през първата година от живота при кърмачета, родени от жени с експозиция на етанерцепт по време на бременността. Venerali трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост.

Етанерцепт преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, чиито майки са лекувани с етанерцепт по време на бременността. Клиничното значение на този факт не е известно, но кърмачетата може да са изложени на повишен риск от инфекция. Обикновено не се препоръчва прилагане на живи ваксини на кърмачета за период до 16 седмици след прилагане на последната доза Venerali на майката.

Кърмене

При лактиращи плъхове след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките. Ограничена информация от публикуваната литература сочи, че етанерцепт се открива в ниски нива в кърмата при хора. Може да се обмисли употребата на етанерцепт по време на кърмене, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Независимо че се очаква системната експозиция на кърмачето да бъде ниска, тъй като етанерцепт се разгражда значително в стомашно-чревния тракт, наличните данни относно системната експозиция на кърмачето са ограничени. Следователно приложението на живи ваксини (напр. БЦЖ) на кърмачето, когато майката получава етанерцепт, може да се обмисли 16 седмици след спиране на кърменето (или на по-ранен етап, ако серумните нива на етанерцепт при кърмачето са неустановими).

Фертилитет

Липсват предклинични данни за пери- и постнатална токсичност на етанерцепт и за ефекти на етанерцепт върху фертилитета и общата репродуктивна функция.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Етанерцепт не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на инжектиране (като болка, подуване, сърбеж, зачервяване и кървене от мястото наубождане), инфекции (като инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, инфекции на пикочния мехур и кожни инфекции), главоболие, алергични реакции, образуване на автоантитела, сърбеж и температура.

Сериозни нежелани реакции също са съобщавани за етанерцепт. TNF-антагонисти, като етанерцепт, повлияват имунната система и тяхната употреба може да засегне защитните механизми на организма срещу инфекция и рак. Сериозните инфекции засягат по-малко от 1 на 100 пациенти, лекувани с етанерцепт. Съобщенията включват фатални и животозастрашаващи инфекции и сепсис. При употреба на етанерцепт са съобщавани също различни случаи на злокачествени заболявания, в това число рак на гърдата, белия дроб, кожата и лимфните възли (лимфом).

Съобщавани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения и много редки съобщения за апластична анемия. Случаи на централна и периферна демиелинизация са наблюдавани рядко и респективно много рядко при приложение на етанерцепт. Има редки съобщения за лупус, свързани с лупус нарушения и васкулит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следният списък на нежеланите реакции се основава на опита от клиничните проучвания и на постмаркетинговия опит.

За всеки системо-органен клас нежеланите реакции са изброени по честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като са използвани следните категории: много чести

($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо- органен клас	Много Чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$	Много редки $< 1/10\,000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Инфекция (включително о инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожни инфекция)*		Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, бактериален артрит, сепсис и паразитна инфекция) *	Туберкулоза, опортюнисти чни инфекции (включително о инвазивни гъбични, протозойни, бактериални, атипични микобактери ални, вирусни инфекции и <i>Legionella</i>) *		Реактивиране на хепатит В, <i>listeria</i>
Неоплазми – доброкачествен и, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Немеланомен кожен рак* (вж. точка 4.4)	Злокачествен меланом (вж. точка 4.4), лимфом, левкемия		Меркел-клетъчен карцином (вж. точка 4.4), Сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопе ния, анемия, левкопения, неутропения	Панцитопени я*	Апластична анемия*	Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (синдром на активиране на макрофагите)*
Нарушения на имунната система		Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела *	Васкулит (включително васкулит, положителен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата)	Сериозни алергични/ан афилактични реакции (включително о ангиоедем, бронхоспазм), саркоидоза		Влошаване на симптомите на дерматомиозит
Нарушения на нервната система	Главоболие			Демиелинизи раци процеси на ЦНС, предполагащ и многократна склероза или локализиран демиелинизи раци състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзал		

Системо- органен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
				н миелит (вж. точка 4.4), случаи на периферна демиелиниза ция, включително синдром на Guillain- Barré, хронична възпалителна демиелинизи раща полиневропа тия, демиелинизи раща полиневропа тия и мултифокалн а моторна невропатия (вж. точка 4.4), гърч		
Нарушения на очите			Увеит, склерит			
Сърдечни нарушения			Влошаване на сърдечна недостатъчнос т, застойна (вж. точка 4.4)	Новопоявила се сърдечна недостатъчно ст, застойна (вж. точка 4.4).		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения				Интерстициа лна белодробна болест (включителн о пневмонит и белодробна фиброза)*		
Стомашно- чревни нарушения			Възпалително заболяване на червата			
Хепатобилиарн и нарушения			Повишени чернодробни ензими*	Аутоимунен хепатит*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж, обрив	Ангиоедем, псориазис (включително ново появил се или влошаване и пустулозен, предимно по дланите и ходилата),	Синдром на Stevens- Johnson, кожен васкулит (включителн о хиперсензити вен	Токсична епидермална некролиза	

Системо- органичен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
			уртикария, псориазиформе и обрив	васкулит), еритема мултиформе, Лихеноидни реакции		
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан				Кожен лупус еритематодес , подостър кожен лупус еритематодес , лупус- подобен синдром		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Гломерулон ефрит		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране (включително кървене, посиняване, еритем, сърбеж, болка, подуване) *	Треска				

*вж. по-долу Описание на избрани нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Наблюдавани са сто двадесет и девет (129) случая на различни видове нови злокачествени заболявания при 4 114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани в клинични проучвания с етанерцепт за максимален период от приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с етанерцепт в комбинация с метотрексат в 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболеваемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с етанерцепт пациенти с псориазис. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, са съобщени 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с етанерцепт пациенти. При група от 2 711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с етанерцепт в двойнослепи и открити проучвания с максимална продължителност от 2,5 години, са съобщени 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

При група от 7 416 пациенти, лекувани с етанерцепт в клинични проучвания при ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит и псориазис, са съобщени 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на мястото на инжектиране

В сравнение с пациентите на плацебо, пациентите с ревматични заболявания, лекувани с етанерцепт, са имали значително по-висока честота на реакциите на мястото на инжектиране (36% спрямо 9%). Реакции на мястото на инжектиране обикновено се появяват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на мястото на инжектиране в лечебните групи на етанерцепт не е прилагано никакво лечение, а повечето пациенти, на които е прилагано лечение, са били третирани с препарати за локално приложение, като кортикостероиди, или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти са развили повторни реакции на мястото на инжектиране, които са се характеризирали с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременно поява на реакции на предишните места на инжектиране. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно при прилагане на лечение.

В контролирани проучвания при пациенти с плакетен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с етанерцепт, са развили реакции на мястото на инжектиране в сравнение с 3,4% от пациентите на плацебо през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

В плацебо-контролираните проучвания не е наблюдавано повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, животозастрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с етанерцепт за максимална продължителност от 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозиран), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. В 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с етанерцепт, или само с метотрексат, или с етанерцепт в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от етанерцепт с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотата на инфекциите между пациентите, лекувани с етанерцепт, и тези, лекувани с плацебо, за плакетен псориазис в плацебо-контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекувани с етанерцепт пациенти, са включвали целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. В двойнослепите и открити проучвания при псориазиращ артрит 1 пациент е съобщил за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечение с етанерцепт са съобщавани сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени са включвали бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъбички. Някои са възникнали в рамките на няколко седмици след започване на лечение с етанерцепт при пациенти, които са имали съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Venerali може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщавани са опортюнистични инфекции във връзка с етанерцепт, включително инвазивни гъбични, паразитни (включително протозойни), вирусни (включително херпес зостер), бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*) и атипични микобактериални инфекции. Група сборни данни от клинични проучвания показва, че общата честота на опортюнистичните инфекции е била 0,09% за 15 402-те пациенти, лекувани с етанерцепт. Адаптираната спрямо експозицията честота е била 0,06 събития на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са били причинени от *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Инвазивни гъбични

инфекции са причина за повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. По-голямата част от съобщенията за смъртен изход са били при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

Серумни проби от възрастни пациенти са били изследвани в различни времеви моменти за автоантитела. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (АНА), процентът на пациентите, които са били позитивни за нови АНА ($\geq 1:40$), е бил по-висок при пациентите, лекувани с етанерцепт (11%), отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които са били позитивни за нови анти-двойноверижна ДНК антитела също е бил по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с етанерцепт, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с етанерцепт, в сравнение с нито един от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с етанерцепт, които са развили анти-кардиолипинови антитела, е бил повишен по сходен начин, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с етанерцепт върху развитието на автоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти, позитивни за ревматоиден фактор, които са развили други автоантитела заедно с лупусподобен синдром или обриви, съвместими с подостър кожен лупус или дискоиден лупус според клинична картина и биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,06% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест е 0,47% (честота „нечести“). Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Съпътстващо лечение с анакинра

В проучвания при възрастни пациенти на съпътстващо лечение с етанерцепт плюс анакинра е наблюдавана по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение със самостоятелно прилаган етанерцепт и 2% от пациентите (3/139) са развили неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1\,000/\text{mm}^3$). Докато е бил с неутропения един пациент е развил целулит, който е отзвучал след хоспитализиране (вж. точки 4.4 и 4.5).

Повишени чернодробни ензими

В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,54% (честота „нечести“). В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ е 4,18% (честота „чести“).

Автоимунен хепатит

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,02% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит е 0,24% (честота „нечести“).

Педиатрична популация

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани събития включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отзвучава без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностно разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, захарен диабет тип I и мекотъканни и постоперативни раневи инфекции.

В едно проучване при деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца са развили инфекция, докато са били лекувани с етанерцепт по време на 3-те месеца от проучването (част 1 - открита), а честотата и тежестта на инфекциите са били сходни при 58 пациенти, завършили 12-те месеца на откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите събития при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са били сходни с тези, наблюдавани при проучвания с етанерцепт при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са били леки. Няколко нежелани събития са съобщавани по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, лекувани с етанерцепт в продължение на 3 месеца, в сравнение с 349 възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Те включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациентогодина), гадене (9%, 1,0 събитие на пациентогодина), коремна болка (19%, 0,74 събития на пациентогодина) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациентогодина).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с плакатен псориазис

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакатен псориазис в детска възраст съобщените нежелани събития са били подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакатен псориазис.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания при пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е била интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по погрешка си е прилагал сам 62 mg етанерцепт подкожно два пъти седмично за 3 седмици, без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за етанерцепт.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α), АТС код: L04AB01

Венерали е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Тумор-некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин при възпалителния процес на ревматоиден артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалната течност и синовиалните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалната течност на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакатен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и по този начин инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептор за тумор-некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFR регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFR на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори, като етанерцепт, притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това използването на Fc участъка на имуноглобулините като елемент за синтез в конструкцията на димерен рецептор дава по-дълъг серумен полуживот.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакатен псориазис се медиатират от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF с TNFR на клетъчната повърхност, което предотвратява медиаторите от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинична ефикасност и безопасност

Този раздел представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при възрастни с анкилозиращ спондилит, две проучвания при възрастни с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, четири проучвания при възрастни с плакатен псориазис, три проучвания при ювенилен идиопатичен артрит и едно проучване при педиатрични пациенти с плакатен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на етанерцепт е оценена в едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване. Проучването е оценявало 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири модифициращи болестта антиревматични средства (МБАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg етанерцепт или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в

процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на Американската колегия по ревматология (American College of Rheumatology, ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са били по-високи при пациентите, лекувани с етанерцепт, на 3-тия и 6-тия месец, отколкото при пациентите, получаващи плацебо (ACR 20: етанерцепт 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3-тия и 6-тия месец; ACR 50: етанерцепт 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3-тия и 6-тия месец; $p < 0,01$ етанерцепт спрямо плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

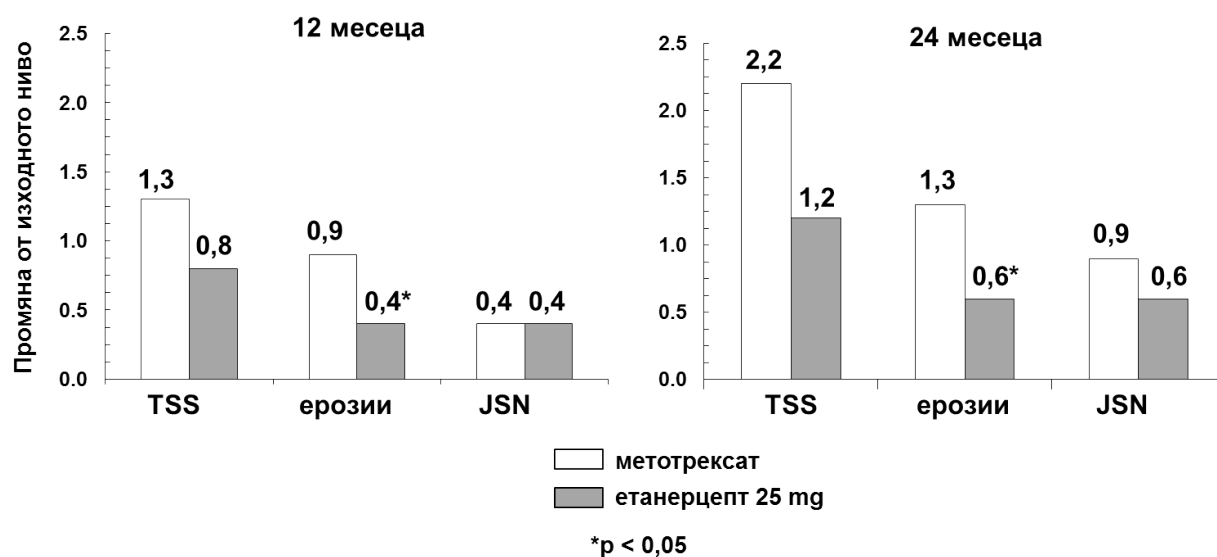
Приблизително 15% от пациентите, лекувани с етанерцепт, са постигнали ACR 70 отговор на 3-тия и 6-тия месец към по-малко от 5% от пациентите в рамките на плацебо. Сред пациентите, лекувани с етанерцепт, клиничните отговори обикновено са наблюдавани в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3-тия месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Етанерцепт е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по останалите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR, като сутрешната скованост. Въпросникът за оценка на здравословното състояние (Health Assessment Questionnaire, HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е бил прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са показали подобрене при пациентите, лекувани с етанерцепт, в сравнение с контролите на 3-тия и 6-тия месец.

След спиране на етанерцепт симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от открити проучвания възобновяването на лечението с етанерцепт след спирането му за период до 24 месеца води до същите по величина отговори, както при пациентите, които са получавали етанерцепт без прекъсване на терапията. Продължителни трайни отговори са наблюдавани за период до 10 години в открити разширени проучвания, когато пациентите са получавали етанерцепт без прекъсване.

Ефикасността на етанерцепт е сравнена с метотрексат в едно рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени рентгенографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (<3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg етанерцепт подкожно два пъти седмично за период до 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клиничното подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, при етанерцепт 25 mg е подобно на наблюдаваното при предходните проучвания и е поддържано за период до 24 месеца. На изходното ниво пациентите са имали умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с етанерцепт 25 mg е довело до значително подобрене на 12-тия месец, като около 44% от пациентите са постигнали нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза е поддържана през година 2 от това проучване.

В това проучване структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и се изразява като промяна в общия скор (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (Joint Space Narrowing, JSN). Рентгенографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6-тия, 12-тия и 24-тия месец. Дозата от 10 mg етанерцепт е имало съответно по-слаб ефект върху структурното увреждане, отколкото дозата от 25 mg. Етанерцепт 25 mg е имал значимо превъзходство спрямо метотрексат за скорове за ерозиите както на 12-тия, така и на 24-тия месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и етанерцепт 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

Рентгенографска прогресия: сравнение на етанерцепт спрямо метотрексат при пациенти с РА с давност < 3 години



В едно друго активно-контролирано, двойносляпо, рандомизирано проучване клиничната ефикасност, безопасността и рентгенографската прогресия са сравнени между пациенти с РА, лекувани само с етанерцепт (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и пациенти, лекувани с комбинация от етанерцепт и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителен отговор към поне 1 модифициращо болестта антиревматично средство (МБАРС), с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на етанерцепт в комбинация с метотрексат са имали значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрение на скоростите DAS и HAQ както на 24-та, така и на 52-та седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за етанерцепт в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с етанерцепт и монотерапията с метотрексат.

Резултати за клинична ефикасност на 12-ия месец: сравнение на етанерцепт спрямо метотрексат спрямо етанерцепт в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години

Крайна точка		Метотрексат (n = 228)	Етанерцепт (n = 223)	Етанерцепт + Метотрексат (n = 231)
ACR Отговори ^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, Φ}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, Φ}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, Φ}
DAS	(Скор ^б) Изходно ниво	5,5	5,7	5,5
	(Скор ^б) Седмица 52	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Ремисия ^б	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
	Седмица 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се считат за пациенти без отговор.

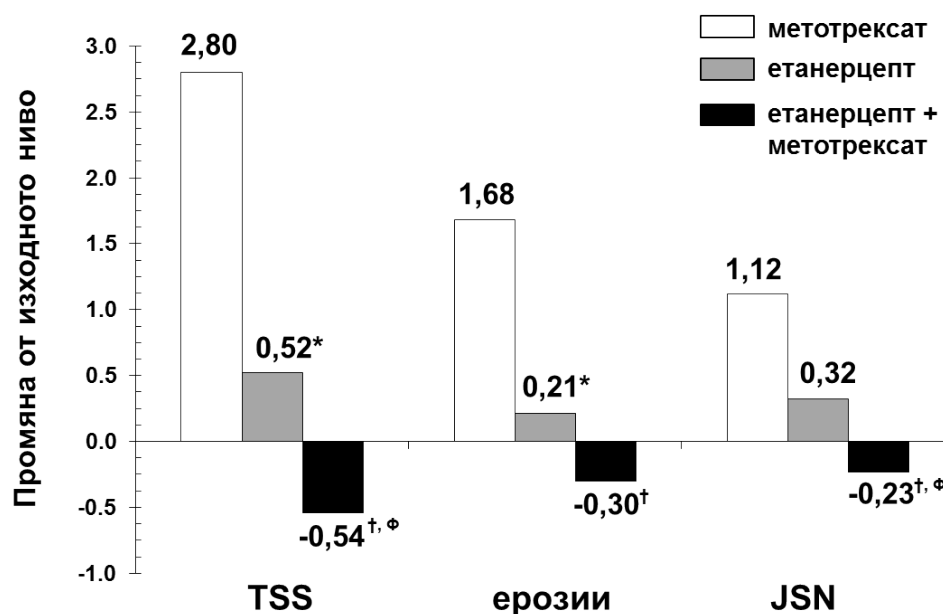
^б Стойностите за скор за активност на заболяването (DAS) са средни.

^в Ремисията се дефинира като DAS < 1,6.

Сравнение на р-стойностите по двойки: † = $p < 0,05$ за сравненията на етанерцепт + метотрексат спрямо метотрексат и $\Phi = p < 0,05$ за сравненията на етанерцепт + метотрексат спрямо етанерцепт

Рентгенографската прогресия след 12 месеца е била значимо по-малка в групата на етанерцепт отколкото в групата на метотрексат, а комбинацията е била значимо по-добра от който и да е вид монотерапия по отношение на забавяне на рентгенографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

Рентгенографска прогресия: сравнение на етанерцепт спрямо метотрексат спрямо етанерцепт в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години (резултати на 12-ия месец)



Сравнение на р-стойностите по двойки: * = $p < 0,05$ за сравненията на етанерцепт спрямо метотрексат, † = $p < 0,05$ за сравненията на етанерцепт + метотрексат спрямо метотрексат и $\Phi = p < 0,05$ за сравненията на етанерцепт + метотрексат спрямо етанерцепт.

След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за етанерцепт в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с етанерцепт и монотерапията с метотрексат. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с етанерцепт в сравнение с монотерапията с метотрексат също са наблюдавани след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина са отчетени като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в $TSS \leq 0,5$) на 24-тия месец е бил по-висок в групата на етанерцепт в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на етанерцепт и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между самостоятелно приеман етанерцепт и самостоятелно приеман метотрексат също е значима ($p < 0,05$). Сред пациентите, които са завършили пълни 24 месеца на терапия в проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg етанерцепт (две подкожни инжекции по 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени в едно двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 420 пациенти с активен РА. В това проучване 53 пациенти са получавали плацебо, 214 пациенти са получавали 50 mg етанерцепт веднъж седмично, а 153 пациенти са получавали 25 mg етанерцепт два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с етанерцепт са сравними на 8-та седмица въз основа на ефектите си върху

признаците и симптомите на РА. Данните на 16-та седмица не показват сравнимост (не по-малка ефективност) между двете схеми. Еднократна инжекция от 50 mg/ml етанерцепт се е оказала биоеквивалентна на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на етанерцепт е оценена в едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са били между 18 и 70-годишна възраст и са имали активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите са имали също плакетен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm.

Преди това пациентите са били лекувани с НСПВС (86%), МБАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които по това време са били на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), са могли да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg етанерцепт (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойнослепото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължение на проучването с обща продължителност до 2 години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

Отговори на пациентите с псориатичен артрит в едно плацебо-контролирано проучване

Отговор при псориатичен артрит		Процент на пациентите	
		Плацебо n = 104	Етанерцепт ^a n = 101
ACR 20	Месец 3	15	59 ^b
	Месец 6	13	50 ^b
ACR 50	Месец 3	4	38 ^b
	Месец 6	4	37 ^b
ACR 70	Месец 3	0	11 ^b
	Месец 6	1	9
PsARC	Месец 3	31	72 ^b
	Месец 6	23	70 ^b

^a 25 mg етанерцепт s.c. два пъти седмично

^b $p < 0,001$, етанерцепт спрямо плацебо

^b $p < 0,01$, етанерцепт спрямо плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които са били лекувани с етанерцепт, клиничните отговори са били явни по време на първата визита (4 седмици) и са поддържани през 6-те месеца на терапията. Етанерцепт е бил значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването ($p < 0,001$), а отговорите са били сходни със и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е бил значително подобрен във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с етанерцепт, в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Рентгенографските изменения са били оценени в проучването на псориатичен артрит. Рентгенографски снимки на ръце и китки са направени при изходното ниво и през месеци 6, 12 и 24. Измененият скор TSS на 12-тия месец е даден в таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина са отчетени като

имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 12-тия месец е бил по-висок в групата на етанерцепт в сравнение с групата на плацебо (съответно 73% спрямо 47%, $p \leq 0,001$). Ефектът на етанерцепт върху рентгенографската прогресия се е запазил при пациенти, които са продължили да бъдат на лечение през втората година. Забавяне на увреждането на периферните стави е наблюдавано при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

Средногодишна (SE) промяна от изходното ниво в общия скор (Total Sharp Score)

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка

^a $p = 0,0001$.

Лечението с етанерцепт е довело до подобрене на физическата функция по време на двойнослепия период и тази полза се е запазила по време на по-продължителната експозиция за период до 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на етанерцепт при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на инвалидизиращ артрит псориатични артропатии поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит със схема на прилагане с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на прилагане веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на етанерцепт при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойнослепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg етанерцепт два пъти седмично с плацебо. В проучването са били включени общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с етанерцепт. В най-голямото от тези проучвания ($n = 277$) са били включени пациенти между 18 и 70-годишна възраст с активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметъра: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от Функционален индекс на Бат за анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI). Пациентите, лекувани с МБАРС, НСПВС или кортикостероиди, са могли да продължат лечението си с тях на стабилни дози. Пациенти с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са били включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg етанерцепт (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрене по поне 3 от 4 от разделите на въпросника за оценка на анкилозиращ спондилит (Assessment in Ankylosing Spondylitis, ASAS) (обща оценка на пациента, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия раздел. Отговорите на ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрене или 70% подобрене.

В сравнение с плацебо лечението с етанерцепт води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

Отговори на пациентите с анкилозиращ спондилит в едно плацебо-контролирано проучване

Отговор при анкилозиращ спондилит	Процент на пациентите	
	Плацебо n = 139	Етанерцепт n = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b

^a p < 0,001, етанерцепт спрямо плацебо

^b p = 0,002, етанерцепт спрямо плацебо

Сред пациентите с анкилозиращ спондилит, които са били лекувани с етанерцепт, клиничните отговори са били явни по време на първата визита (2 седмици) и са поддържани през 6-те месеца на терапията. Отговорите са били сходни при пациентите, които били или не са били на съпътстващо лечение при изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания при анкилозиращ спондилит.

В четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg етанерцепт (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, спрямо 25 mg етанерцепт, прилаган два пъти седмично, са оценени в едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозиращ спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Проучване 1

Ефикасността на етанерцепт при пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-AxSpa) е оценена в рандомизирано, 12-седмично, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 215 възрастни пациенти (модифицирана “intent-to-treat” (ITT) популация) с активен nr-AxSpa (възраст от 18 до 49 години), определени като пациенти, които отговарят на критериите за аксиален спондилоартрит по класификацията на ASAS, но не и на модифицираните нюйоркски критерии за АС. Изисква се също пациентите да са имали незадоволителен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. През двойнослепия период пациентите са лекувани с етанерцепт 50 mg седмично или плацебо за 12 седмици. Първичната мярка за ефикасност (ASAS 40) е била 40% подобрене по най-малко три от четирите раздела на ASAS и липса на влошаване в оставащия раздел. Двойнослепият период е последван от открит период, през който всички пациенти са лекувани с етанерцепт 50 mg седмично за максимален допълнителен период до 92 седмици. На изходно ниво и на седмица 12 и 104 се провеждат изследвания с ЯМР на сакроилиачната става и гръбначния стълб за оценка на възпалението.

В сравнение с плацебо лечението с етанерцепт е довело до статистически значимо подобрене в ASAS 40, ASAS 20 и ASAS 5/6. Наблюдавано е и значимо подобрене на частичната ремисия по ASAS и BASDAI 50. Резултатите през седмица 12 са показани в таблицата по-долу.

Отговор по отношение на ефикасността в плацебо-контролирано проучване при nr-AxSpa: процент на пациентите, достигнали крайните точки

Клинични отговори през седмица 12 на двойнослепия период	Плацебо n = 106 до 109*	Етанерцепт n = 103 до 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^б
ASAS 20	36,1	52,4 ^б
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^а
Частична ремисия по ASAS	11,9	24,8 ^б
BASDAI***50	23,9	43,8 ^б

*Някои пациенти не са предоставили пълни данни за всяка от крайните точки.

**ASAS = Оценки по въпросника на Международното дружество за оценка на спондилоартрит (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

***Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

^а: p < 0,001, ^б: < 0,01 и ^в: < 0,05, съответно между етанерцепт и плацебо

През седмица 12 при пациентите, лекувани с етанерцепт, е имало статистически значимо подобрене на оценката според критериите на Канадския консорциум за изследване на спондилоартрита (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) за сакроилиачната става, измерено чрез ЯМР. Коригираното средно изменение спрямо изходната стойност е било 3,8 за лекуваните с етанерцепт (n = 95) спрямо 0,8 за приемалите плацебо (n = 105) пациенти (p < 0,001). В седмица 104 средното изменение от изходно ниво по критериите на SPARCC, измерено чрез ЯМР, за всички пациенти, лекувани с етанерцепт, е било 4,64 за сакроилиачната става (n=153) и 1,40 за гръбначния стълб (n=154).

Етанерцепт е демонстрирал статистически значимо по-голямо подобрене през седмица 12 спрямо изходната стойност в сравнение с плацебо при повечето оценки на свързаното със здравословното състояние качество на живот и физическите функции, включително функционалния индекс при анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), общата оценка на здравословното състояние по EuroQol 5D и оценката на физическия компонент по SF-36.

Клиничните отговори сред пациентите с nr-AxSpa, приемали етанерцепт, са били явни към времето на първата визита (2 седмици) и са се запазили през 2-те години лечение. Подобриеното в качеството на живот и физическите функции, свързано със здравословното състояние, също се запазва през 2-те години лечение. Данните от 2-те години не разкриват нови находки, свързани с безопасността. В седмица 104, 8 от участниците са имали прогресия до Степен 2 (двустранно), оценена чрез рентгенографско изследване, според модифицираните Нюйоркски рентгенологични класификационни критерии (New York Radiological Grade), показателно за аксиална спондилоартропатия.

Проучване 2

Многоцентрово, открито проучване, фаза 4, с 3 периода за оценка на оттегляне от лечението и повторното лечение с етанерцепт при пациенти с активен nr-AxSpa, при които е постигнат адекватен отговор (неактивното заболяване е дефинирано като Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) C-реактивен протеин (CRP) под 1,3) след 24 седмици лечение.

209 възрастни пациенти с активен nr-AxSpa (на възраст от 18 до 49 години), дефинирани като пациенти, отговарящи на критериите за класифициране по Международното дружество за оценка на спондилоартрита (Assessments in Spondyloarthritis International Society, ASAS) на аксиален спондилоартрит (но неотговарящи на модифицираните Нюйоркски критерии за AC), с положителни находки при ЯМР (активно възпаление при ЯМР, предполагащо във висока степен сакроилеит, свързан със SpA) и/или положителен hsCRP (дефинирано като

високочувствителен С-реактивен протеин [hsCRP] > 3 mg/l), както и с наличие на активни симптоми, дефинирани чрез ASDAS CRP по-висок или равен на 2,1, те при скрининговата визита, получават открито етанерцепт 50 mg седмично плюс установеното основно лечение с НСПВС при оптималната поносима противовъзпалителна доза, за 24 седмици през период 1. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. На седмица 24, 119 (57%) пациенти постигат неактивно заболяване и влизат в период 2 – фаза на оттегляне от лечението с продължителност 40 седмици, през която приемът на етанерцепт от участниците е прекратен, но се поддържа основното лечение с НСПВС. Първичният измерител на ефикасността е поява на обостряне (дефинирано като ASDAS-CYE (скорост на утаяване на еритроцитите), по-висока или равна на 2,1) в рамките на 40 седмици след оттегляне от лечението с етанерцепт. Пациентите, при които се наблюдава обостряне, са лекувани с етанерцепт 50 mg седмично за 12 седмици (период 3).

През период 2 процентът на пациентите с ≥ 1 обостряне се увеличава от 22% (25/112) на седмица 4 на 67% (77/115) на седмица 40. Общо 75% (86/115) от пациентите получават обостряне в някаква времева точка в рамките на 40 седмици след оттегляне от лечението с етанерцепт.

Основната вторична цел на проучване 2 е да се изчисли времето до обостряне след оттегляне на етанерцепт и допълнително да се сравни времето до обостряне спрямо пациентите от проучване 1, които отговарят на изискванията за включване във фазата на оттегляне от лечението на проучване 2 и продължават лечението с етанерцепт.

Медианата на времето до обостряне след оттегляне от лечението с етанерцепт е 16 седмици (95% CI: 13 – 24 седмици). По-малко от 25% от пациентите в проучване 1, при които няма оттегляне от лечението, получават обостряне през съответните 40 седмици, както в период 2 на проучване 2. Времето до обостряне е статистически значимо по-кратко при участниците с прекратяване на лечението с етанерцепт (проучване 2) в сравнение с участниците, които получават непрекъснато лечение с етанерцепт (проучване 1), $p < 0,0001$.

От 87-те пациенти, които влизат в период 3 и са лекувани с етанерцепт 50 mg седмично за 12 седмици, 62% (54/87) постигат отново неактивно заболяване, като 50% от тях го постигат отново в рамките на 5 седмици (95% CI: 4 – 8 седмици).

Възрастни пациенти с плакетен псориазис

Етанерцепт се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които не са имали отговор в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI < 50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговорът с поне една от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на етанерцепт спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерен до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи етанерцепт с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на етанерцепт са оценени в четири рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е бил делът от пациентите във всяка лечебна група, които са постигнали PASI 75 (т.е. поне 75% подобрене на скората от индекса за област и тежест на псориазис спрямо изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е било фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен, плакетен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са били рандомизирани да получават доза от 25 mg етанерцепт ($n = 57$) или плацебо ($n = 55$) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 е оценявало 652 пациенти с хроничен плакетен псориазис чрез същите критерии за включване както проучване 1, с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест

(PASI) 10 при скрининга. Етанерцепт е прилаган в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойнослепия период на лечение пациентите са получавали плацебо или една от горните три дози етанерцепт. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо са започнали заслепено лечение с етанерцепт (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение са продължили до 24-та седмица на дозата, към която са били рандомизирани първоначално.

Проучване 3 е оценявало 583 пациенти и е имало същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване са получавали доза от 25 mg или 50 mg етанерцепт или плацебо два пъти седмично за 12 седмици, а след това всички пациенти са получавали открито лечение с 25 mg етанерцепт два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 е оценявало 142 пациенти и е имало същите критерии за включване, както проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване са получавали доза от 50 mg етанерцепт или плацебо веднъж седмично за 12 седмици, а след това всички пациенти са получавали открито лечение с 50 mg етанерцепт веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с етанерцепт значимо по-голяма част от пациентите са били с PASI 75 отговор през 12-та седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). През 24-та седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с етанерцепт, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

Отговори на пациентите с псориазис в проучвания 2, 3 и 4

Отговор (%)	Проучване 2					Проучване 3			Проучване 4		
	Плацебо	Етанерцепт				Плацебо	Етанерцепт		Плацебо	Етанерцепт	
		25 mg ДПС		50 mg ДПС			25 mg ДПС	50 mg ДПС		50 mg BC	50 mg BC
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
	сед. 12	сед. 12	сед. 24 ^a	сед. 12	сед. 24 ^a	сед. 12	сед. 12	сед. 12	сед. 12	сед. 12	сед. 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 ^б , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ в сравнение с плацебо

^a Не са правени статистически сравнения с плацебо през 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като първоначалната група на плацебо е започнала да получава етанерцепт 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-тата седмица до 24-тата седмица.

^б Статична обща оценка на дерматолога. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Сред пациентите с плакетен псориазис, които са били лекувани с етанерцепт, клиничните отговори са били явни по време на първата визита (2 седмици) и са поддържани през 24-те седмици на терапията.

В проучване 2 е имало също период на отнемане на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрение на PASI от най-малко 50% на 24-та седмица, са спрели лечението. Пациентите са били наблюдавани без лечение за поява на възобновяване на симптомите ($PASI \geq 150\%$ от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне

половината от постигнатото подобрене между изходното ниво и 24-та седмица). По време на периода на отнемане симптомите на псориазиса постепенно са се появили отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не са наблюдавани пристъп на възобновени симптоми на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани събития. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с етанерцепт при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

В проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са били рандомизирани за 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата етанерцепт през 12-та седмица до 25 mg два пъти седмично, са поддържали своя PASI 75 отговор до 36-та седмица. За пациентите, които са получавали 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът е продължил да се подобрява между седмици 12 и 36.

В проучване 4 в групата на лечение с етанерцепт по-голям дял от пациентите са били с PASI 75 през седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). За пациентите, които са получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност са продължили да се подобряват, като 71% са постигнали PASI 75 през 24-тата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които етанерцепт е прилаган без прекъсване, клиничните отговори са се запазили и безопасността е била сравнима с тази на пократкосрочните проучвания.

Анализ на данните от клиничните проучвания не разкрива болестни характеристики на изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на прилагане (със или без прекъсване). Следователно изборът на лечение, със или без прекъсване, трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Антитела срещу етанерцепт

В серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт са открити антитела срещу етанерцепт. Всички тези антитела по правило не са неутрализиращи и са преходни. По всяка вероятност няма връзка между формирането на антитела и клиничния отговор или нежеланите събития.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на етанерцепт са оценени при едно проучване от две части при 69 деца с протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит (полиартрит, олигоартрит, системна форма). Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на протичащия като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на постоянна доза от едно нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон ($< 0,2 \text{ mg/kg/ден}$ или максимум 10 mg). При част 1 всички пациенти получават $0,4 \text{ mg/kg}$ (максимум 25 mg на доза) етанерцепт подкожно два пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90 ден са рандомизирани да останат на етанерцепт или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез ACR Pedi 30, определена като 30% подобрене в поне три от шест и 30% влошаване в не повече от един от шест основни критерия на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Пристъп на заболяването се дефинира като 30% влошаване на три от шест основни критерия на JRA и 30% подобрене на не повече от един от шестте основни критерия на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на етанерцепт, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p = 0,007$). От

началото на част 2 медианата на времето до пристъпа е 116 дни за пациентите, които получават етанерцепт, и 28 дни за пациентите, които получават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на 90. ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на етанерцепт, продължават да се подобряват от 3-я месец до 7-я месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

При едно открито продължение на проучването, 58 педиатрични пациенти от гореописаното проучване (на възраст 4 и повече години към момента на включване), продължават да получават етанерцепт в продължение на до 10 години. Честотите на сериозните нежелани реакции и сериозните инфекции не са се повишили при продължителна експозиция.

Дългосрочната безопасност на монотерапията с етанерцепт (n = 103), етанерцепт плюс метотрексат (n = 294) или монотерапията с метотрексат (n = 197) е оценена в продължение на до 3 години в регистър, включващ 594 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит на възраст от 2 до 18 години, 39 от които са на възраст от 2 до 3 години. Като цяло инфекции са съобщавани по-често при пациенти, лекувани с етанерцепт в сравнение с метотрексат самостоятелно (3,8 спрямо 2%) и инфекциите, свързани с употребата на етанерцепт са от по-тежко естество.

В друго открито проучване с едно рамо (n = 127) 60 пациенти с разширен олигоартрит (РО) (15 пациенти на възраст от 2 до 4 години, 23 пациенти на възраст от 5 до 11 години и 22 пациенти на възраст от 12 до 17 години), 38 пациенти с ентезит-свързан артрит (от 12 до 17 години) и 29 пациенти с псориатичен артрит (от 12 до 17 години) са лекувани с етанерцепт с доза от 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилагана веднъж седмично в продължение на 12 седмици. Във всеки от подтиповете ЮИА, повечето пациенти отговарят на ACR Pedi 30 критериите и показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на болезнените стави и общата оценка на лекаря. Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в другите проучвания при ЮИА.

От 127 пациенти в основното проучване 109 участват в открито продължение на проучването и са проследени за допълнителни 8 години за общо до 10 години. В края на продължението на проучването, 84/109 (77%) пациенти завършват проучването; 27 (25%), докато активно приемат етанерцепт, 7 (6%) са оттеглени от лечението поради леко/неактивно заболяване; 5 (5%) започват отново етанерцепт след по-ранно оттегляне от лечението; а 45 (41%) спират етанерцепт (но остават под наблюдение); 25/109 (23%) пациенти прекратяват окончателно участието си в проучването. Постигнатите подобрения на клиничния статус в основното проучване по принцип се поддържат за всички крайни точки за ефикасност по време на целия период на проследяване. Пациентите, активно приемащи етанерцепт, имат възможност да се включат в незадължителен период на оттегляне-повторно лечение, след като се включат в продължението на проучването въз основа на изследователската оценка на клиничния отговор. 30 пациенти влизат в периода на оттегляне. При 17 пациенти се съобщава за обостряне (дефинирано като $\geq 30\%$ влошаване на най-малко 3 от 6 ACR Pedi компонента с $\geq 30\%$ подобрене на не повече от 1 от оставащите 6 компонента и най-малко 2 активни стави); медианата на времето до обостряне след оттегляне на етанерцепт е 190 дни. 13 пациенти са лекувани отново и медианата на времето до повторно лечение след оттегляне е изчислена на 274 дни. Поради малкия брой данни тези резултати трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в основното проучване.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит за оценка на ефектите на продължената терапия с етанерцепт при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с етанерцепт. В допълнение не са извършвани проучвания за оценка на ефектите от намаляване на препоръчителната доза етанерцепт след дългосрочна употреба при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

Ефикасността на етанерцепт е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакетен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават етанерцепт 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на етанерцепт, имат положителен отговор за ефикасност (напр. PASI 75), отколкото рандомизирани на плацебо.

Резултати при плакетен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Етанерцепт 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Глобална оценка на лекаря

^a $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо

След 12-седмичния период на двойносляпо лечение всички пациенти получават етанерцепт 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойнослепия период.

По време на период на рандомизирано отнемане значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на етанерцепт. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Дългосрочната безопасност и ефективност на етанерцепт 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично са оценени в отворено разширено проучване със 181 педиатрични пациенти с плакетен псориазис в продължение на до 2 години след 48-та седмица, дискутирана по-горе. Дългосрочният опит с етанерцепт обикновено е сравним с оригиналното 48-седмично проучване и не предоставя нови данни за безопасност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез метода ензимно-свързан имуносорбентен тест (ELISA), който може да открива реагиращите с ELISA продукти на разпад, както и основното вещество.

Абсорбция

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При прилагане два пъти седмично се очаква стационарните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След еднократна подкожна доза от 25 mg етанерцепт средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, а площта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$.

Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с ПА са C_{max} 2,4 mg/l спрямо 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l, спрямо 1,4 mg/l и парциална AUC $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$, спрямо $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$, съответно за 50 mg етанерцепт веднъж седмично ($n = 21$), спрямо 25 mg етанерцепт два пъти седмично ($n = 16$). В едно открито кръстосано проучване с еднократна доза и два вида лечение при здрави доброволци, етанерцепт, прилаган като

еднократна инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозираш спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние е съответно $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ и $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ за 50 mg етанерцепт веднъж седмично ($n = 154$) и 25 mg два пъти седмично ($n = 148$).

Разпределение

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата концентрация/време на етанерцепт. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, а обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Елиминиране

Етанерцепт се очисти бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на етанерцепт при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозираш спондилит и плакетен псориазис е сходна.

Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Линейност

Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма привидно насищане на клирънса в дозовия диапазон.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиоизотопно маркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна недостатъчност. Наличието на бъбречно увреждане не трябва да налага промяна в дозирането.

Чернодробно увреждане

Не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра чернодробна недостатъчност. Наличието на чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозирането.

Старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

При едно проучване при протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с етанерцепт на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg етанерцепт/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4-годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, при преизчисляване спрямо теглото) в сравнение с по-големите деца (12-годишна възраст) и възрастни. Симулация на прилагането предполага, че докато по-големите деца (10-17-годишна възраст) ще имат серумни нива близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

На пациенти с плакатен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации в стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакатен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакатен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с етанерцепт не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност или токсичност за прицелен орган. Счита се, че етанерцепт не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. Не са провеждани проучвания с етанерцепт за карциногенност и стандартни оценки по отношение на фертилитета и постнаталната токсичност, поради формиране на неутрализиращи антитела при гризачи.

Етанерцепт не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след еднократна подкожна доза от 2 000 mg/kg или единична интравенозна доза от 1 000 mg/kg. Етанерцепт не показва ограничаваща дозата токсичност или токсичност за прицелен орган при маймуни *Syngnathus* след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчителната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев хлорид
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки или писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След като извадите спринцовка или писалка от хладилника, изчакайте приблизително 30 минути, за да може разтворът Веперали в спринцовката или писалката да достигне стайна

температура. Не затопляйте по никакъв друг начин. След това се препоръчва незабавна употреба.

Venerali може да се съхранява при максимална температура до 30°C за еднократен период до 31 дни; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Venerali трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 31 дни след изваждане от хладилника.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Предварително напълнена спринцовка от безцветно стъкло (тип I) с игла от неръждаема стомана, гумен предпазител на иглата и гумено бутало, съдържаща 0,98 ml разтвор.

Venerali се предлага в опаковки, съдържащи 4 предварително напълнени спринцовки и групови опаковки, съдържащи 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Предварително напълнена писалка, съдържаща предварително напълнена спринцовка с Venerali. Спринцовката вътре в писалката е направена от безцветно стъкло тип I с игла номер 27 от неръждаема стомана, гумена капачка на иглата и гумено бутало.

Venerali се предлага в опаковки, съдържащи 4 предварително напълнени писалки и групови опаковки, съдържащи 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка Venerali за еднократна употреба трябва да се остави да достигне стайна температура (приблизително 30 минути). Предпазителят на иглата не трябва да се сваля, докато предварително напълнената спринцовка е оставена да достигне стайна температура. Разтворът трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен или бледожълт и може да съдържа малки полупрозрачни или бели частици протеин.

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 7, „Указания за употреба”.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Преди инжектиране предварително напълнената писалка с Venerali за еднократна употреба трябва да се остави да достигне стайна температура (приблизително 30 минути). Капачката на иглата не трябва да се сваля, докато предварително напълнената писалка е оставена да достигне стайна температура. Когато погледнете в прозорчето за наблюдение, разтворът трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен или бледожълт и може да съдържа малки полупрозрачни или бели частици протеин.

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 7, „Указания за употреба”.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1074/001
EU/1/15/1074/002
EU/1/15/1074/003
EU/1/15/1074/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 януари 2016 г.
Дата на последно подновяване: 18 ноември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Дания

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- ### **• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди употребата на етанерцепт във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, методите на разпространение и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма е насочена към намаляване на риска от сериозни инфекции.

ПРУ трябва да осигури във всяка държава членка, където етанерцепт е пуснат на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват етанерцепт, да имат достъп до/разполагат със следните обучителни материали:

Карта на пациента

- лечението с етанерцепт може да повиши риска от инфекция
- признаците и симптомите на тези съображения за безопасност и кога да потърсят помощ от медицински специалист
- данни за връзка с лекаря, предписващ етанерцепт.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (25 mg ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Венерали 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

захароза, натриев хлорид, натриев дихидроген фосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Дръпнете, за да отворите.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За алтернативни подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Дата на изхвърляне: _____

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1074/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Venepali 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ ПО 8 И 24
(C BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Венерали 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат
хептахидрат, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 8 (2 опаковки по 4) предварително напълнени спринцовки
Групова опаковка: 24 (6 опаковки по 4) предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За алтернативни подробности за условията на съхранение вижте листовката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1074/006 **групова опаковка по 8 предварително напълнени спринцовки (2 опаковки по 4)**

EU/1/15/1074/007 **групова опаковка по 24 предварително напълнени спринцовки (6 опаковки по 4)**

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Venepali 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ В ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Венерали 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки
Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

Дръпнете, за да отворите.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За алтернативни подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Дата на изхвърляне: _____

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1074/006 **групова опаковка от 8 предварително напълнени спринцовки (2 опаковки по 4)**

EU/1/15/1074/007 **групова опаковка от 24 предварително напълнени спринцовки (6 опаковки по 4)**

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Venepali 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (25 mg 2 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ)
БЕЗ BLUE BOX**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Венерали 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат
хептахидрат, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

2 предварително напълнени спринцовки
Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

Отворете.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За алтернативни подробности за условията на съхранение вижте листовката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Benepali 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ (25 mg ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Venerali 25 mg инжекция
етанерцепт
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

25 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (50 mg ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Венерали 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, вода за инъекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Дръпнете, за да отворите.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За алтернативни подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Дата на изхвърляне: _____

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1074/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Venepali 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА ОТ 12
(C BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Венерали 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат
хептахидрат, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За алтернативни подробности за условията на съхранение вижте листовката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1074/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Venepali 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ В ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Венерали 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, вода за инъекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки
Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

Дръпнете, за да отворите.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За алтернативни подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Дата на изхвърляне: _____

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1074/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Benepali 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (50 mg 2 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ)
БЕЗ BLUE BOX**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Венерали 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат
хептахидрат, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

2 предварително напълнени спринцовки
Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

Отворете.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За алтернативни подробности за условията на съхранение вижте листовката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Benepali 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ (50 mg ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Venerali 50 mg инжекция
етанерцепт
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg/1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (50 mg ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Венерали 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

4 предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.

Дръпнете, за да отворите.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За алтернативни подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Дата на изхвърляне: _____

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1074/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Venepali 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 12
(C BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Venerali 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат
хептахидрат, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За алтернативни подробности за условията на съхранение вижте листовката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1074/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Venepali 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ В ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Венерали 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, вода за инъекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

4 предварително напълнени писалки
Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

Дръпнете, за да отворите.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За алтернативни подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Дата на изхвърляне: _____

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1074/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Benepali 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (50 mg 2 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ) БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Венерали 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

2 предварително напълнени писалки
Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

Отворете.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За алтернативни подробности за условията на съхранение вижте листовката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Benepali 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ (50 mg ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Venerali 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
етанерцепт
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg/1 ml

6. ДРУГО

**Карта на пациента
Венерали
етанерцепт**

Този карта съдържа важна информация за безопасност, която трябва да знаете, преди да Ви бъде даден Венерали и по време на лечението с Венерали. Ако не разбирате тази информация, моля, помолете Вашия лекар да Ви я обясни.

- Показвайте картата на всеки лекар, ангажиран с Вашето лечение или лечението на детето Ви.

Инфекции

Венерали може да повиши риска от получаване на инфекции, които може да са сериозни.

- Не трябва да използвате Венерали, ако имате инфекция. Ако не сте сигурни, обърнете се към Вашия лекар.
- Ако развиете симптоми, предполагащи инфекции, като треска, упорита кашлица, загуба на тегло или отпадналост, незабавно потърсете медицинска помощ.
- Трябва да Ви бъде направено изследване за туберкулоза. Помолете Вашия лекар да запише датите и резултатите от последното Ви изследване за туберкулоза по-долу:

Изследване: _____ Изследване: _____

Дата: _____ Дата: _____

Резултати: _____ Резултати: _____

- Помолете Вашия лекар да запише други приемани от Вас лекарства, които могат да повишат риска от инфекция.

_____	_____
_____	_____
_____	_____

Друга информация (моля, попълнете)

Име на пациента: _____

Име на лекаря: _____

Телефонен номер на лекаря: _____

- Носете тази карта със себе си в продължение на 2 месеца след прилагане на последната доза Венерали, тъй като нежелани реакции може да се появят и след последната доза Венерали.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Венерали 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Венерали.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Венерали и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Венерали
3. Как да използвате Венерали
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Венерали
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба (вижте обратната страна)

1. Какво представлява Венерали и за какво се използва

Венерали съдържа активното вещество етанерцепт.

Венерали е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Венерали действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Венерали може да се използва при:

- умерен или тежък **ревматоиден артрит**;
- **псориатичен артрит**;
- тежък **аксиален спондилоартрит**, включително **анкилозиращ спондилит**;
- умерен или тежък **плагатен псориазис**.

Във всеки от случаите Венерали обикновено се употребява, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При **ревматоиден артрит** Венерали обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Венерали може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с **псориатичен артрит** със засягане на множество стави Венерали може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности.

При пациенти с **множество симетрични болезнени или отекли стави** (напр. ръце, китки и ходила) Венерали може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Венерали се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:
 - Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 и повече години с тегло 62,5 kg или повече.
 - Псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 и повече години с тегло 62,5 kg или повече.
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 и повече години с тегло 62,5kg или повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях.
- Тежък плакетен псориазис при пациенти на възраст 6 и повече години с тегло 62,5 kg или повече, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат) фототерапия или друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Венерали

Не използвайте Венерали

- ако Вие или детето, за което се грижите, сте **алергични към етанерцепт** или към някоя от останалите **съставки на това лекарство** (изброени в точка 6). Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Венерали и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате или сте с риск от развитие на **сериозна инфекция на кръвта**, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате **някакъв вид инфекция**. Ако не сте сигурни в нещо, моля, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Венерали.

- **Алергични реакции:** Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Венерали и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Инфекции/хирургични процедури:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или Ви предстои някаква голяма хирургична операция, Вашият лекар може да поиска да проследява лечението с Венерали.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Уведомявайте Вашия лекар за всяко неотдавнашно пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, втрисане или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции след като спрете употребата на Венерали.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Венерали, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започнете лечение с Венерали. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография

на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в картата на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура), или някаква друга инфекция, незабавно уведомете Вашия лекар.

- **Хепатит В:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате или някога сте имали хепатит В. Вашият лекар трябва да Ви изследва за наличие на хепатит В инфекция, преди Вие или детето да започнете лечение с Venerali. Лечението с Venerali може да доведе до повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете употребата на Venerali.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Venerali, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Нарушения на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като упорита температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми може да показват съществуване на потенциално животозастрашаващи нарушения на кръвта, поради които може да се наложи спиране на Venerali.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпаление на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали Venerali е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Venerali трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Кажете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да Ви бъде приложен Venerali. Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развиване на лимфом. Деца и възрастни, приемащи Venerali, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак. Някои деца и юноши, които са били лекувани с етанерцепт или други лекарства, действащи по същия начин както етанерцепт, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт. Някои пациенти, лекувани с Venerali, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето имате някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте били в контакт с болен от варицела, докато използвате Venerali. Вашият лекар ще определи дали е уместно да се приложи превантивно лечение за варицела.
- **Злоупотреба с алкохол:** Venerali не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** Venerali не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер, рядко възпалително заболяване. Ако Вие или детето, за което се грижите имате грануломатоза на Вегенер, разговаряйте с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате диабет или приемате лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар ще реши дали е нужно Вие или детето да приемате по-малко противодиабетни лекарства, докато приемате Venerali.
- **Ваксинации:** Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се прилагат, докато се използва Venerali. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди да бъдат прилагани каквито и да е ваксини на Вас или детето.

Деца и юноши

Venerali не е показан за употреба при деца и юноши с тегло под 62,5 kg.

- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Venerali. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не

трябва да се прилагат, докато се използва Venerali. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да получите някакви ваксини.

Обикновено Venerali не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или с тегло под 62,5 kg или при деца с ентезит-свързан артрит или псориаитичен артрит под 12-годишна възраст или с тегло под 62,5 kg, или при деца с псориазис под 6-годишна възраст или с тегло под 62,5 kg.

Други лекарства и Venerali

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства (в това число анакинра, абатацепт или сулфасалазин).

Вие или детето **не трябва да употребявате** Venerali с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с Venerali и в рамките на 3 седмици след прекратяване на терапията.

Venerali трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост.

Ако Ви бъде приложен Venerali по време на бременност, за бебето Ви може да има по-висок риск да развие инфекция. Допълнително в едно проучване се съобщава за поява на повече вродени дефекти, когато майката е получавала етанерцепт по време на бременността, в сравнение с майките, които не са приемали етанерцепт или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава определен вид вроден дефект. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката е получавала етанерцепт по време на бременността. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе. Говорете с Вашия лекар, ако искате да кърмите, докато получавате лечение с Venerali. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на другите медицински специалисти за използването на Venerali по време на бременността и кърменето, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация.

Шофиране и работа с машини

Няма налични данни за това дали употребата на Venerali повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Venerali съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 25 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Venerali

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако смятате, че ефектът на Venerali е твърде силен или твърде слаб, разговаряйте с Вашия лекар или фармацевт.

Употреба при възрастни пациенти (над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично, прилагани като подкожна инжекция.

Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота на инжектиране на Venerali.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Възможно е 50 mg да се прилагат два пъти седмично за период до 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да използвате Venerali и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Venerali не оказва никакъв ефект върху състоянието Ви след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Употреба при деца и юноши

Дозата и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Вашият лекар ще определи правилната доза за детето и ще предпише подходящата концентрация етанерцепт.

Педиатрични пациенти с тегло 62,5 kg или повече може да бъдат дозирани с 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично, като се използва предварително напълнена спринцовка или предварително напълнена писалка с фиксирана доза.

Съществуват други, съдържащи етанерцепт продукти в подходящи за деца дозови форми.

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 и повече години и с тегло 62,5 kg или повече или ентезит-свързан артрит или псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 и повече години и с тегло 62,5 kg или повече обичайната доза е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 6 години нагоре и с тегло 62,5 kg или повече обичайната доза е 50 mg и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако Venerali няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и отмерване на подходящата доза.

Начин на приложение и път на въвеждане

Venerali се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожно приложение).

Подробни указания как да се инжектира Venerali са дадени в точка 7 „Указания за употреба”. Не смесвайте разтвора Venerali с каквото и да е друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Venerali.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Venerali

Ако сте използвали повече от необходимата доза Venerali (чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде често му приложение), посъветвайте се незабавно с лекар или фармацевт. Винаги носете със себе си картонената опаковка на лекарството, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Venerali

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си

спомните, освен ако следващата доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството в обичайния ден (обичайните дни). Ако не си спомните до деня, в който трябва да се направи следващата инжекция, не вземайте двойна доза (2 дози в един и същи ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Venerali

Вашите симптоми може да се появят отново след спиране на лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако получите някое от следните, не инжектирайте повече Venerali. **Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница.**

- Затруднено преглъщане или дишане
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно зачервяване на кожата и/или чувство за топлина
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (надигнати червени или бели участъци по кожата, които често сърбят)

Сериозните алергични реакции са редки. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Venerali, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някой от следните признаци, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции и инфекции на кръвта) като висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, втрисане, слабост или топла, зачервена, болезнена, възпалена област от кожата или ставите;
- Признаци на **нарушения на кръвта** като кръвоизливи, поява на синини или бледност;
- Признаци на **нарушения на нерв** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в очите или поява на слабост в ръка или крак;
- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за стягане в гърлото или тежест в корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните;
- Признаци на **рак**: Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта и възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци може да включват загуба на тегло, температура, подуване (със или без болка), упорита кашлица, наличие на бучки или израстъци по кожата;
- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото) като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението;
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в теглото, упорит обрив,

- температура, болка в ставите или мускулите или умора;
- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове** като болка, температура, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но представляват сериозни заболявания (някои от които може рядко да са фатални). Ако се появят някои от посочените по-горе признаци, незабавно кажете на Вашия лекар или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Други нежелани реакции

Известни са следните нежелани реакции с Venerali, групирани в низходящ ред по честота:

- **Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)
Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на мястото на инжектиране (включително кървене, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване) (те не възникват толкова често след първия месец от лечението; някои пациенти развиват реакция на инжекционното място, което е използвано наскоро); и главоболие.
- **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)
Алергични реакции; температура; обрив; сърбеж; антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)
Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); Нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланом); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (надигнати червени или бели участъци по кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“); спазми и болка в корема, диария, загуба на тегло или кръв в изпражненията (признаци на проблеми с червата).
- **Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души)
Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланом (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите може да включват упорит обрив, температура, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до тежко обриване на кожата с мехури и белене на кожата; възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“); нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“); лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); опортюнистични инфекции (които включват туберкулоза и други инфекции, които възникват при отслабена имунна система); еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив); кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове в кожата); увреждане

на нерви, включително синдром на Гилен-Баре (сериозно нарушение, което може да засегне дишането и да увреди телесни органи); увреждане на малките филтриращи капиляри (гломерули) в бъбреците, водещо до влошена бъбречна функция (гломерулонефрит).

- **Много редки** (може да засегнат до 1 на 10 000 души)
Неспособност на костния мозък да произвежда основните кръвни клетки; токсична епидермална некролиза (животозастрашаващо заболяване на кожата).
- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); сарком на Капоши (рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на лилави петна по кожата); прекомерно активизиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активизиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив); листериоза (бактериална инфекция).

Нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, и тяхната честота са сходни с описаните по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Венералі

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на предварително напълнената спринцовка след “Годен до:” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След като извадите спринцовка от хладилника, **изчакайте приблизително 30 минути, за да може разтворът Венералі в спринцовката да достигне стайна температура**. Не затопляйте по никакъв друг начин. След това се препоръчва незабавна употреба.

Венералі може да се съхранява извън хладилник при максимална температура до 30°C за еднократен период до 31 дни; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Венералі трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 31 дни след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която Венералі е изваден от хладилника и датата, след която Венералі трябва да се изхвърли (не повече от 31 дни след изваждане от хладилника).

Проверете разтвора в спринцовката. Трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен или бледожълт и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици белтък. Нормално е

Венерали да изглежда така. Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът е с променен цвят, мътен, или ако има наличие на частици, различни от гореописаните. Ако видът на разтвора Ви притеснява, обърнете се към Вашия фармацевт за помощ.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Венерали

- Активно вещество: етанерцепт. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 25 mg етанерцепт.
- Други съставки: захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат и вода за инжекции (вижте точка 2 „Венерали съдържа натрий“).

Как изглежда Венерали и какво съдържа опаковката

Венерали се предлага като предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър до леко опалесцентен, безцветен или бледожълт инжекционен разтвор (инжекция).

Венерали се предлага в опаковки, съдържащи 4 предварително напълнени спринцовки, групови опаковки, състоящи се от 2 картонени опаковки, всяка от които съдържа по 4 предварително напълнени спринцовки, и групови опаковки, състоящи се от 6 картонени опаковки, всяка от които съдържа по 4 предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

Magyarország

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

7. Указания за употреба

Прочетете указанията за употреба, преди да започнете да използвате Venerali и всеки път след повторно изпълнение на рецептата. Те може да съдържат нова информация.

- **Не се опитвайте** да се инжектирате сами, освен ако Вашият лекар или медицинска сестра не са Ви показали как да инжектирате.

Една предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба съдържа една доза 25 mg Venerali.

Намерете добре осветено, чисто място и пригответе всичко, което ще Ви е необходимо:

- **Нова, предварително напълнена спринцовка Venerali**



- **Не разклащайте** предварително напълнената спринцовка.

В опаковката не са включени:

- **1 напоен със спирт тампон, марля и пластир**



- **Контейнер за остри отпадъци**



A. Преди да започнете

1. Прегледайте внимателно предварително напълнената спринцовка:

Проверете срока на годност, отбелязан върху етикета на предварително напълнената спринцовка.

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка след изтичане на срока на годност.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпусната върху твърда повърхност. Частите в предварително напълнената спринцовка може да са счупени.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако предпазителят на иглата липсва или ако не е прилегнал плътно.

2. Проверете разтвора:

Огледайте лекарството в предварително напълнената спринцовка.

Лекарството трябва да е бистро до леко опалесцентно, безцветно или бледожълто и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици белтък.

- **Не** използвайте разтвора, ако е с променен цвят, мътен, или ако има наличие на частици, различни от гореописаните.

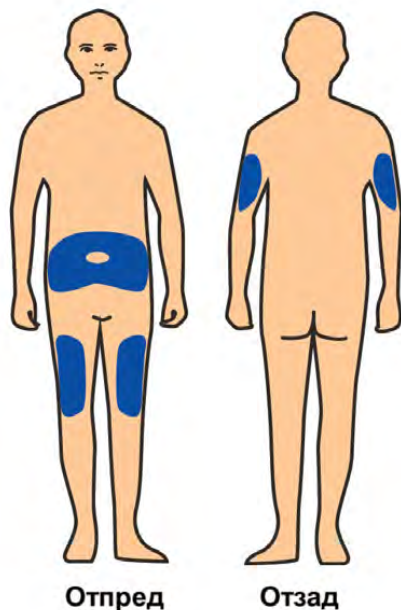
3. Оставете лекарството да достигне стайна температура:

Извадете една предварително напълнена спринцовка от хладилника и я оставете на стайна температура за най-малко 30 минути преди инжектиране.

Това е важно, защото така лекарството ще може да се инжектира по-лесно и няма да създаде неприятно усещане.

- **Не** махайте предпазителя на иглата, докато не сте готови да инжектирате.
- **Не** използвайте топлинни източници, като например микровълнова фурна или гореща вода, за да затоплите Venerali.

4. Изберете място за инжектиране:



Предварително напълнената спринцовка Venerali е предназначена за подкожно инжектиране. Трябва да се инжектира в бедрото, корема или задната страна на мишницата (вижте илюстрацията вляво).

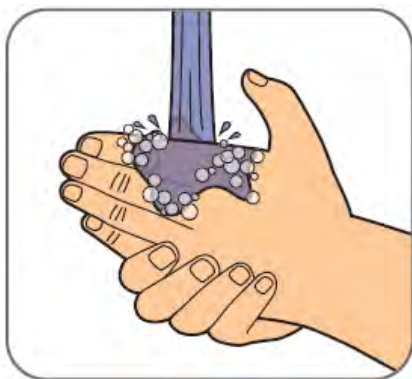
Използвайте различно място за всяко следващо инжектиране.

Ако инжектирате в корема, изберете място, което е отдалечено най-малко 5 cm от пъпа.

- **Не** инжектирайте на места, където кожата е зачервена, втвърдена, насинена или болезнена.
- **Не** инжектирайте в белези или стрии.
- Ако имате псориазис, **не** инжектирайте в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата или в лезии.

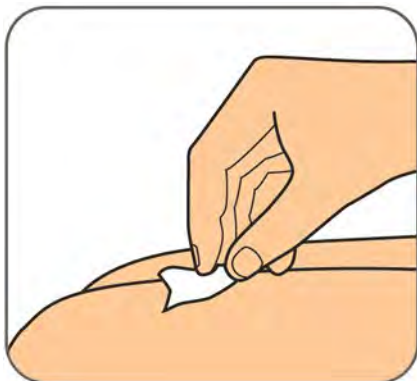
В. Стъпки за извършване на инжектирането

Стъпка 1:



Измийте ръцете си със сапун и вода.

Стъпка 2:

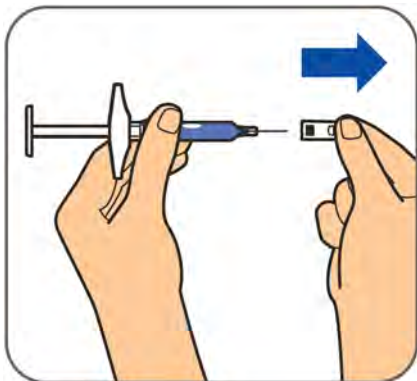


Почистете кожата на мястото на инжектиране с напоен със спирт тампон.

За препоръки за избора на място за инжектиране вижте „Изберете място за инжектиране“.

- **Не пипайте** повече този участък преди да инжектирате.

Стъпка 3:



Махнете предпазителя на иглата, като го издърпате напред и го изхвърлете при обикновените отпадъци или в контейнер за остри предмети.

Вижте „Изберете място за инжектиране“ за указания за избора на участък, в който да инжектирате.

- **Не** усуквайте и не прегъвайте предпазителя на иглата, докато го отстранявате, защото може да повредите иглата.
- **Не** пипайте буталото, докато махате предпазителя на иглата.
- **В никакъв случай не поставяйте обратно предпазителя на иглата.**

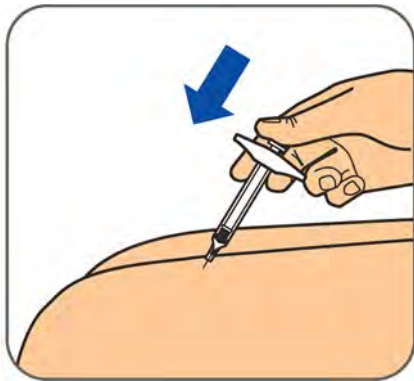
Стъпка 4:



Захванете леко кожата на почистеното място за инжектиране така, че да се получи гънка. Хванете предварително напълнената спринцовка под ъгъл от 45 градуса спрямо кожата. С едно бързо движение, подобно на хвърляне на стреличка, вкарайте иглата до край в кожата.

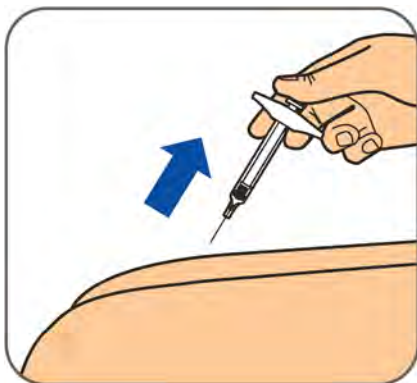
След като вкарате напълно иглата, можете да пуснете захванатата кожа.

Стъпка 5:



Натиснете буталото бавно надолу до инжектиране на цялото количество от разтвора Venerali.

Стъпка 6:



След като спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата под същия ъгъл, както при вкарването ѝ.

- **В никакъв случай** не поставяйте обратно предпазителя на иглата. Повторното поставяне на предпазителя може да доведе до убождане с използваната игла.

Изхвърляне:



Изхвърлете цялата спринцовка в подходящ контейнер за остри отпадъци.

Обърнете се към Вашия лекар за указания за правилно изхвърляне на пълен контейнер за остри отпадъци. Контейнер за остри отпадъци може да бъде закупен от местна аптека.

- **Не изхвърляйте** контейнера за остри отпадъци в кофата за домакински отпадъци.
- **Не рециклирайте.**
- **Не използвайте** повторно предварително напълнената спринцовка Venerali.
- **Винаги съхранявайте опаковката на място, недостъпно за деца.**

С. Грижи за мястото на инжектиране

Ако има кръвене на мястото на инжектиране, притиснете марлен тампон върху мястото на инжектиране.

- **Не разтривайте** мястото на инжектиране.

Ако е необходимо, покрийте мястото на инжектиране с пластр.

Листовка: информация за потребителя

Веперали 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Веперали.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Веперали и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Веперали
3. Как да използвате Веперали
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Веперали
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба (вижте обратната страна)

1. Какво представлява Веперали и за какво се използва

Веперали съдържа активното вещество етанерцепт.

Веперали е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Веперали действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Веперали може да се използва при:

- умерен или тежък **ревматоиден артрит**;
- **псориатичен артрит**;
- тежък **аксиален спондилоартрит**, включително **анкилозиращ спондилит**;
- умерен или тежък **плакатен псориазис**.

Във всеки от случаите Веперали обикновено се употребява, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При **ревматоиден артрит** Веперали обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Веперали може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с **псориатичен артрит** със засягане на множество стави Веперали може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности.

При пациенти с **множество симетрични болезнени или отекли стави** (напр. ръце, китки и ходила) Венерали може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Венерали се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:
 - Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 и повече години с тегло 62,5 kg или повече.
 - Псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 и повече години с тегло 62,5 kg или повече.
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 и повече години с тегло 62,5kg или повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях.
- Тежък плакатен псориазис при пациенти на възраст 6 и повече години с тегло 62,5 kg или повече, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат) фототерапия или друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Венерали

Не използвайте Венерали

- ако Вие или детето, за което се грижите, сте **алергични към етанерцепт** или към някоя от останалите **съставки на това лекарство** (изброени в точка 6). Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Венерали и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате или сте с риск от развитие на **сериозна инфекция на кръвта**, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате **някакъв вид инфекция**. Ако не сте сигурни в нещо, моля, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Венерали.

- **Алергични реакции:** Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Венерали и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Инфекции/хирургични процедури:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или Ви предстои някаква голяма хирургична операция, Вашият лекар може да поиска да проследява лечението с Венерали.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Уведомявайте Вашия лекар за всяко неотдавнашно пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, втрисане или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции след като спрете употребата на Венерали.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Венерали, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да

започнете лечение с Venerali. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в картата на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура), или някаква друга инфекция, незабавно уведомете Вашия лекар.

- **Хепатит В:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате или някога сте имали хепатит В. Вашият лекар трябва да Ви изследва за наличие на хепатит В инфекция, преди Вие или детето да започнете лечение с Venerali. Лечението с Venerali може да доведе до повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете употребата на Venerali.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Venerali, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Нарушения на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като упорита температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми може да показват съществуване на потенциално животозастрашаващи нарушения на кръвта, поради които може да се наложи спиране на Venerali.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпаление на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали Venerali е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Venerali трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Кажете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да Ви бъде приложен Venerali. Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развиване на лимфом. Деца и възрастни, приемащи Venerali, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак. Някои деца и юноши, които са били лекувани с етанерцепт или други лекарства, действащи по същия начин както етанерцепт, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт. Някои пациенти, лекувани с Venerali, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето имате някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте набили в контакт с болен от варицела, докато използвате Venerali. Вашият лекар ще определи дали е уместно да се приложи превантивно лечение за варицела.
- **Злоупотреба с алкохол:** Venerali не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** Venerali не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер, рядко възпалително заболяване. Ако Вие или детето, за което се грижите имате грануломатоза на Вегенер, разговаряйте с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате диабет или приемате лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар ще реши дали е нужно Вие или детето да приемате по-малко противодиабетни лекарства, докато приемате Venerali.
- **Ваксинации:** Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се прилагат, докато се използва Venerali. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди да бъдат прилагани каквито и да е ваксини на Вас или детето.

Деца и юноши

Venerali не е показан за употреба при деца и юноши с тегло под 62,5 kg.

- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Венерали. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се прилагат, докато се използва Венерали. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да получите някакви ваксини.

Обикновено Венерали не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или с тегло под 62,5 kg или при деца с ентезит-свързан артрит или псориаитичен артрит под 12-годишна възраст или с тегло под 62,5 kg, или при деца с псориазис под 6-годишна възраст или с тегло под 62,5 kg.

Други лекарства и Венерали

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства (в това число анакинра, абатацепт или сулфасалазин).

Вие или детето **не трябва да употребявате** Венерали с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с Венерали и в рамките на 3 седмици след прекратяване на терапията.

Венерали трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост.

Ако Ви бъде приложен Венерали по време на бременност, за бебето Ви може да има по-висок риск да развие инфекция. Допълнително в едно проучване се съобщава за поява на повече вродени дефекти, когато майката е получавала етанерцепт по време на бременността, в сравнение с майките, които не са приемали етанерцепт или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава определен вид вроден дефект. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката е получавала етанерцепт по време на бременността. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе. Говорете с Вашия лекар, ако искате да кърмите, докато получавате лечение с Венерали. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на другите медицински специалисти за използването на Венерали по време на бременността и кърменето, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация.

Шофиране и работа с машини

Няма налични данни за това дали употребата на Венерали повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Венерали съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 50 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Венерали

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако смятате, че ефектът на Венерали е твърде силен или твърде слаб, разговаряйте с Вашия лекар или фармацевт.

Употреба при възрастни пациенти (над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 50 mg веднъж седмично, прилагана като подкожна инжекция.

Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота на инжектиране на Venerali.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 50 mg веднъж седмично.

Възможно е 50 mg да се прилагат два пъти седмично за период до 12 седмици, последвани от 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да използвате Venerali и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Venerali не оказва никакъв ефект върху състоянието Ви след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Употреба при деца и юноши

Дозата и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Вашият лекар ще определи правилната доза за детето и ще предпише подходящата концентрация етанерцепт.

Педиатрични пациенти с тегло 62,5 kg или повече може да бъдат дозирани с 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично, като се използва предварително напълнена спринцовка или предварително напълнена писалка с фиксирана доза.

Съществуват други, съдържащи етанерцепт продукти в подходящи за деца дозови форми.

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 и повече години и с тегло 62,5 kg или повече или ентезит-свързан артрит или псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 и повече години и с тегло 62,5 kg или повече обичайната доза е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 6 години нагоре и с тегло 62,5 kg или повече обичайната доза е 50 mg и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако Venerali няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и отмерване на подходящата доза.

Начин на приложение и път на въвеждане

Venerali се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожно приложение).

Подробни указания как да се инжектира Venerali са дадени в точка 7 „Указания за употреба”. Не смесвайте разтвора Venerali с каквото и да е друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Venerali.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Venerali

Ако сте използвали повече от необходимата доза Venerali (чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде често му приложение), посъветвайте се незабавно с лекар или фармацевт. Винаги носете със себе си картонената опаковка на лекарството, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Venerali

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва

да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството в обичайния ден (обичайните дни). Ако не си спомните до деня, в който трябва да се направи следващата инжекция, не вземайте двойна доза (2 дози в един и същи ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Венерали

Вашите симптоми може да се появят отново след спиране на лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако получите някое от следните, не инжектирайте повече Венерали. **Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница.**

- Затруднено преглъщане или дишане
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно зачервяване на кожата и/или чувство за топлина
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (надигнати червени или бели участъци по кожата, които често сърбят)

Сериозните алергични реакции са редки. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Венерали, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някой от следните признаци, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции и инфекции на кръвта) като висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, втрисане, слабост или топла, зачервена, болезнена, възпалена област от кожата или ставите;
- Признаци на **нарушения на кръвта** като кръвоизливи, поява на синини или бледност;
- Признаци на **нарушения на нерв** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в очите или поява на слабост в ръка или крак;
- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за стягане в гърлото или тежест в корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните;
- Признаци на **рак**: Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта и възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци може да включват загуба на тегло, температура, подуване (със или без болка), упорита кашлица, наличие на бучки или израстъци по кожата;
- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото) като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението;
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в теглото, упорит обрив, температура, болка в ставите или мускулите или умора;

- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове** като болка, температура, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но представляват сериозни заболявания (някои от които може рядко да са фатални). Ако се появят някои от посочените по-горе признаци, незабавно кажете на Вашия лекар или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Други нежелани реакции

Известни са следните нежелани реакции с Veneralі, групирани в низходящ ред по честота:

- **Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)
Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на мястото на инжектиране (включително кървене, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване) (те не възникват толкова често след първия месец от лечението; някои пациенти развиват реакция на инжекционното място, което е използвано наскоро); и главоболие.
- **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)
Алергични реакции; температура; обрив; сърбеж; антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)
Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); Нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланом); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (надигнати червени или бели участъци по кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“); спазми и болка в корема, диария, загуба на тегло или кръв в изпражненията (признаци на проблеми с червата).
- **Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души)
Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланом (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите може да включват упорит обрив, температура, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до тежко обриване на кожата с мехури и белене на кожата; възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“); нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“); лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); опортюнистични инфекции (които включват туберкулоза и други инфекции, които възникват при отслабена имунна система); еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив); кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове в кожата); увреждания на нерви, включително синдром на Гилеи-Баре (сериозно

нарушение, което може да засегне дишането и да увреди телесни органи); увреждане на малките филтриращи капиляри (гломерули) в бъбреците, водещо до влошена бъбречна функция (гломерулонефрит).

- **Много редки** (може да засегнат до 1 на 10 000 души)
Неспособност на костния мозък да произвежда основните кръвни клетки; токсична епидермална некролиза (животозастрашаващо заболяване на кожата).
- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); сарком на Капоши (рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на лилави петна по кожата); прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив); листериоза (бактериална инфекция).

Нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, и тяхната честота са сходни с описаните по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Венералі

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на предварително напълнената спринцовка след “Годен до:” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След като извадите спринцовка от хладилника, **изчакайте приблизително 30 минути, за да може разтворът Венералі в спринцовката да достигне стайна температура**. Не затопляйте по никакъв друг начин. След това се препоръчва незабавна употреба.

Венералі може да се съхранява извън хладилник при максимална температура до 30°C за еднократен период до 31 дни; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Венералі трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 31 дни след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която Венералі е изваден от хладилника и датата, след която Венералі трябва да се изхвърли (не повече от 31 дни след изваждане от хладилника).

Проверете разтвора в спринцовката. Трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен или бледожълт и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици белтък. Нормално е Венералі да изглежда така. Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът е с

променен цвят, мътен, или ако има наличие на частици, различни от гореописаните. Ако видът на разтвора Ви притеснява, обърнете се към Вашия фармацевт за помощ.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Венерали

- Активно вещество: етанерцепт. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1,0 ml разтвор, осигуряващ 50 mg етанерцепт.
- Други съставки: захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат и вода за инжекции (вижте точка 2 „Венерали съдържа натрий“).

Как изглежда Венерали и какво съдържа опаковката

Венерали се предлага като предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър до леко опалесцентен, безцветен или бледожълт инжекционен разтвор (инжекция).

Венерали се предлага в опаковки, съдържащи 4 предварително напълнени спринцовки и групови опаковки, включващи 3 картонени кутии, всяка съдържаща 4 предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

7. Указания за употреба

Прочетете указанията за употреба, преди да започнете да използвате Venerali и всеки път след повторно изпълнение на рецептата. Те може да съдържат нова информация.

- **Не се опитвайте** да се инжектирате сами, освен ако Вашият лекар или медицинска сестра не са Ви показали как да инжектирате.

Една предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба съдържа една доза 50 mg Venerali.

Намерете добре осветено, чисто място и пригответе всичко, което ще Ви е необходимо:

- **Нова, предварително напълнена спринцовка Venerali**



- **Не разклащайте** предварително напълнената спринцовка.

В опаковката не са включени:

- **1 напоен със спирт тампон, марля и пластир**



- **Контейнер за остри отпадъци**



A. Преди да започнете

1. Прегледайте внимателно предварително напълнената спринцовка:

Проверете срока на годност, отбелязан върху етикета на предварително напълнената спринцовка.

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка след изтичане на срока на годност.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпусната върху твърда повърхност. Частите в предварително напълнената спринцовка може да са счупени.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако предпазителят на иглата липсва или ако не е прилегал плътно.

2. Проверете разтвора:

Огледайте лекарството в предварително напълнената спринцовка.

Лекарството трябва да е бистро до леко опалесцентно, безцветно или бледожълто и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици белтък.

- **Не** използвайте разтвора, ако е с променен цвят, мътен, или ако има наличие на частици, различни от гореописаните.

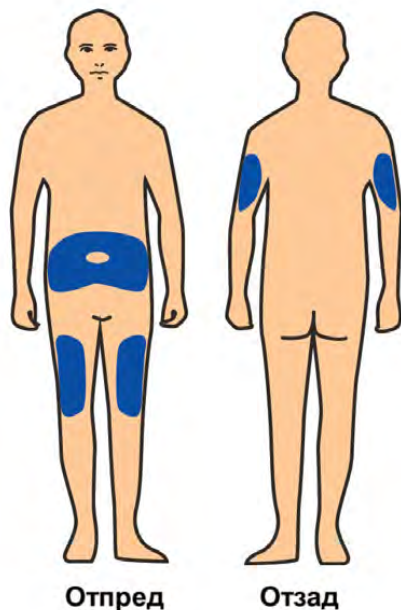
3. Оставете лекарството да достигне стайна температура:

Извадете една предварително напълнена спринцовка от хладилника и я оставете на стайна температура за най-малко 30 минути преди инжектиране.

Това е важно, защото така лекарството ще може да се инжектира по-лесно и няма да създаде неприятно усещане.

- **Не** махайте предпазителя на иглата, докато не сте готови да инжектирате.
- **Не** използвайте топлинни източници, като например микровълнова фурна или гореща вода, за да затоплите Venerali.

4. Изберете място за инжектиране:



Предварително напълнената спринцовка Venerali е предназначена за подкожно инжектиране. Трябва да се инжектира в бедрото, корема или задната страна на мишницата (вижте илюстрацията вляво).

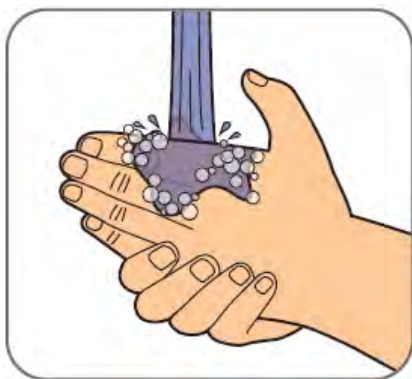
Използвайте различно място за всяко следващо инжектиране.

Ако инжектирате в корема, изберете място, което е отдалечено най-малко 5 cm от пъпа.

- **Не** инжектирайте на места, където кожата е зачервена, втвърдена, насинена или болезнена.
- **Не** инжектирайте в белези или стрии.
- Ако имате псориазис, **не** инжектирайте в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата или в лезии.

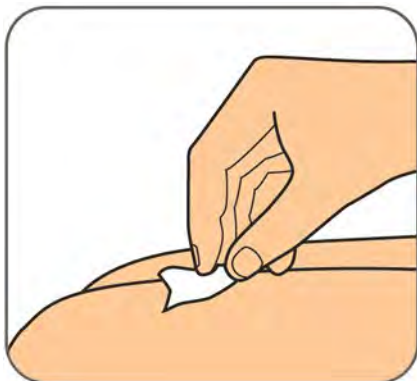
В. Стъпки за извършване на инжектирането

Стъпка 1:



Измийте ръцете си със сапун и вода.

Стъпка 2:

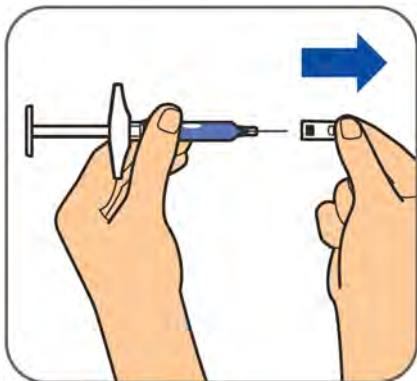


Почистете кожата на мястото на инжектиране с напоен със спирт тампон.

За препоръки за избора на място за инжектиране вижте „Изберете място за инжектиране“.

- **Не пипайте** повече този участък преди да инжектирате.

Стъпка 3:



Махнете предпазителя на иглата, като го издърпате напред и го изхвърлете при обикновените отпадъци или в контейнер за остри предмети.

Вижте „Изберете място за инжектиране“ за указания за избора на участък, в който да инжектирате.

- **Не** усуквайте и не прегъвайте предпазителя на иглата, докато го отстранявате, защото може да повредите иглата.
- **Не** пипайте буталото, докато махате предпазителя на иглата.
- **В никакъв случай не поставяйте обратно предпазителя на иглата.**

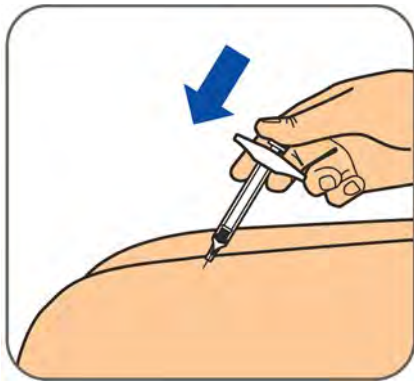
Стъпка 4:



Захванете леко кожата на почистеното място за инжектиране така, че да се получи гънка. Хванете предварително напълнената спринцовка под ъгъл от 45 градуса спрямо кожата. С едно бързо движение, подобно на хвърляне на стреличка, вкарайте иглата до край в кожата.

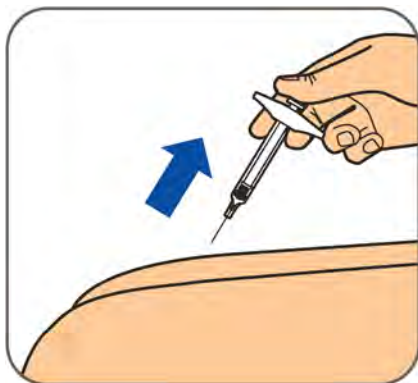
След като вкарате напълно иглата, можете да пуснете захванатата кожа.

Стъпка 5:



Натиснете буталото бавно надолу до инжектиране на цялото количество от разтвора Venerali.

Стъпка 6:



След като спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата под същия ъгъл, както при вкарването ѝ.

- **В никакъв случай** не поставяйте обратно предпазителя на иглата. Повторното поставяне на предпазителя може да доведе до убождане с използваната игла.

Изхвърляне:



Изхвърлете цялата спринцовка в подходящ контейнер за остри отпадъци.

Обърнете се към Вашия лекар за указания за правилно изхвърляне на пълен контейнер за остри отпадъци. Контейнер за остри отпадъци може да бъде закупен от местна аптека.

- **Не изхвърляйте** контейнера за остри отпадъци в кофата за домакински отпадъци.
- **Не рециклирайте.**
- **Не използвайте** повторно предварително напълнената спринцовка Venerali.
- **Винаги съхранявайте опаковката на място, недостъпно за деца.**

С. Грижи за мястото на инжектиране

Ако има кървене на мястото на инжектиране, притиснете марлен тампон върху мястото на инжектиране.

- **Не разтривайте** мястото на инжектиране.

Ако е необходимо, покрийте мястото на инжектиране с пластр.

Листовка: информация за потребителя

Веперали 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Веперали.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Веперали и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Веперали
3. Как да използвате Веперали
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Веперали
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба (вижте обратната страна)

1. Какво представлява Веперали и за какво се използва

Веперали съдържа активното вещество етанерцепт.

Веперали е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Веперали действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Веперали може да се използва при:

- умерен или тежък **ревматоиден артрит**;
- **псориатичен артрит**;
- тежък **аксиален спондилоартрит**, включително **анкилозиращ спондилит**;
- умерен или тежък **плагатен псориазис**.

Във всеки от случаите Веперали обикновено се употребява, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При **ревматоиден артрит** Веперали обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Веперали може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с **псориатичен артрит** със засягане на множество стави Веперали може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности.

При пациенти с **множество симетрични болезнени или отекли стави** (напр. ръце, китки и ходила) Венерали може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Венерали се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:
 - Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 и повече години с тегло 62,5 kg или повече.
 - Псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 и повече години с тегло 62,5 kg или повече.
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 и повече години с тегло 62,5 kg или повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях.
- Тежък плакетен псориазис при пациенти на възраст 6 и повече години с тегло 62,5 kg или повече, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат) фототерапия или друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Венерали

Не използвайте Венерали

- ако Вие или детето, за което се грижите, сте **алергични към етанерцепт** или към някоя от останалите **съставки на това лекарство** (изброени в точка 6). Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Венерали и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате или сте с риск от развитие на **сериозна инфекция на кръвта**, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате **някакъв вид инфекция**. Ако не сте сигурни в нещо, моля, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Венерали.

- **Алергични реакции:** Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Венерали и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Инфекции/хирургични процедури:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или Ви предстои някаква голяма хирургична операция, Вашият лекар може да поиска да проследява лечението с Венерали.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Уведомявайте Вашия лекар за всяко неотдавнашно пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, втрисане или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции след като спрете употребата на Венерали.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Венерали, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започнете лечение с Венерали. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография

на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в картата на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура), или някаква друга инфекция, незабавно уведомете Вашия лекар.

- **Хепатит В:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате или някога сте имали хепатит В. Вашият лекар трябва да Ви изследва за наличие на хепатит В инфекция, преди Вие или детето да започнете лечение с Venerali. Лечението с Venerali може да доведе до повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете употребата на Venerali.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Venerali, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Нарушения на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като упорита температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми може да показват съществуване на потенциално животозастрашаващи нарушения на кръвта, поради които може да се наложи спиране на Venerali.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпаление на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали Venerali е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Venerali трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Кажете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да Ви бъде приложен Venerali. Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развиване на лимфом. Деца и възрастни, приемащи Venerali, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак. Някои деца и юноши, които са били лекувани с етанерцепт или други лекарства, действащи по същия начин както етанерцепт, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт. Някои пациенти, лекувани с Venerali, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето имате някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте били в контакт с болен от варицела, докато използвате Venerali. Вашият лекар ще определи дали е уместно да се приложи превантивно лечение за варицела.
- **Злоупотреба с алкохол:** Venerali не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** Venerali не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер, рядко възпалително заболяване. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Вегенер, разговаряйте с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате диабет или приемате лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар ще реши дали е нужно Вие или детето да приемате по-малко противодиабетни лекарства, докато приемате Venerali.
- **Ваксинации:** Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се прилагат, докато се използва Venerali. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди да бъдат прилагани каквито и да е ваксини на Вас или детето.

Деца и юноши

Venerali не е показан за употреба при деца и юноши с тегло под 62,5 kg.

- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Venerali. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не

трябва да се прилагат, докато се използва Venerali. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да получите някакви ваксини.

Обикновено Venerali не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или с тегло под 62,5 kg или при деца с ентезит-свързан артрит или псориаатичен артрит под 12-годишна възраст или с тегло под 62,5 kg, или при деца с псориазис под 6-годишна възраст или с тегло под 62,5 kg.

Други лекарства и Venerali

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства (в това число анакинра, абатацепт или сулфасалазин).

Вие или детето **не трябва да употребявате Venerali** с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с Venerali и в рамките на 3 седмици след прекратяване на терапията.

Venerali трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост.

Ако Ви бъде приложен Venerali по време на бременност, за бебето Ви може да има по-висок риск да развие инфекция. Допълнително в едно проучване се съобщава за поява на повече вродени дефекти, когато майката е получавала етанерцепт по време на бременността, в сравнение с майките, които не са приемали етанерцепт или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава определен вид вроден дефект. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката е получавала етанерцепт по време на бременността. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе. Говорете с Вашия лекар, ако искате да кърмите, докато получавате лечение с Venerali. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на другите медицински специалисти за използването на Venerali по време на бременността и кърменето, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация.

Шофиране и работа с машини

Няма налични данни за това дали употребата на Venerali повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Venerali съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 50 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Venerali

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако смятате, че ефектът на Venerali е твърде силен или твърде слаб, разговаряйте с Вашия лекар или фармацевт.

Употреба при възрастни пациенти (над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 50 mg веднъж седмично, прилагана като подкожна инжекция.

Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота на инжектиране на Venerali.

Плакетен псориазис

Обичайната доза е 50 mg веднъж седмично.

Възможно е 50 mg да се прилагат два пъти седмично за период до 12 седмици, последвани от 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да използвате Venerali и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Venerali не оказва никакъв ефект върху състоянието Ви след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Употреба при деца и юноши

Дозата и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Вашият лекар ще определи правилната доза за детето и ще предпише подходящата концентрация етанерцепт.

Педиатрични пациенти с тегло 62,5 kg или повече може да бъдат дозирани с 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично, като се използва предварително напълнена спринцовка или предварително напълнена писалка с фиксирана доза.

Съществуват други съдържащи етанерцепт продукти в подходящи за деца дозови форми.

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 и повече години и с тегло 62,5 kg или повече или ентезит-свързан артрит или псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 и повече години и с тегло 62,5 kg или повече обичайната доза е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 6 години нагоре и с тегло 62,5 kg или повече обичайната доза е 50 mg и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако Venerali няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и отмерване на подходящата доза.

Начин на приложение и път на въвеждане

Venerali се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожно приложение).

Подробни указания как да се инжектира Venerali са дадени в точка 7 „Указания за употреба”. Не смесвайте разтвора Venerali с каквото и да е друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Venerali.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Venerali

Ако сте използвали повече от необходимата доза Venerali (чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде често му приложение), посъветвайте се незабавно с лекар или фармацевт. Винаги носете със себе си картонената опаковка на лекарството, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Venerali

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва

да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството в обичайния ден (обичайните дни). Ако не си спомните до деня, в който трябва да се направи следващата инжекция, не вземайте двойна доза (2 дози в един и същи ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Венерали

Вашите симптоми може да се появят отново след спиране на лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако получите някое от следните, не инжектирайте повече Венерали. **Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница.**

- Затруднено преглъщане или дишане
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно зачервяване на кожата и/или чувство за топлина
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (надигнати червени или бели участъци по кожата, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции са редки. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Венерали, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някой от следните признаци, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции и инфекции на кръвта) като висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, втрисане, слабост или топла, зачервена, болезнена, възпалена област от кожата или ставите;
- Признаци на **нарушения на кръвта** като кръвоизливи, поява на синини или бледност;
- Признаци на **нарушения на нерв** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в очите или поява на слабост в ръка или крак;
- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за стягане в гърлото или тежест в корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните;
- Признаци на **рак**: Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта и възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци може да включват загуба на тегло, температура, подуване (със или без болка), упорита кашлица, наличие на бучки или израстъци по кожата;
- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото) като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението;
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в теглото, упорит обрив, температура, болка в ставите или мускулите или умора;

- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове** като болка, температура, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но представляват сериозни заболявания (някои от които може рядко да са фатални). Ако се появят някои от посочените по-горе признаци, незабавно кажете на Вашия лекар или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Други нежелани реакции

Известни са следните нежелани реакции с Venerali, групирани в низходящ ред по честота:

- **Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)
Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на мястото на инжектиране (включително кървене, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване) (те не възникват толкова често след първия месец от лечението; някои пациенти развиват реакция на инжекционното място, което е използвано наскоро); и главоболие.
- **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)
Алергични реакции; температура; обрив; сърбеж; антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)
Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); Нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланом); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (надигнати червени или бели участъци по кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“); спазми и болка в корема, диария, загуба на тегло или кръв в изпражненията (признаци на проблеми с червата).
- **Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души)
Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланом (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите може да включват упорит обрив, температура, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до тежко обриване на кожата с мехури и белене на кожата; възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“); нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“); лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); опортюнистични инфекции (които включват туберкулоза и други инфекции, които възникват при отслабена имунна система); еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив); кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове в кожата); увреждане на нерви, включително синдром на Гилеи-Баре (сериозно

нарушение, което може да засегне дишането и да увреди телесни органи); увреждане на малките филтриращи капиляри (гломерули) в бъбреците, водещо до влошена бъбречна функция (гломерулонефрит).

- **Много редки** (може да засегнат до 1 на 10 000 души)
Неспособност на костния мозък да произвежда основните кръвни клетки; токсична епидермална некролиза (животозастрашаващо заболяване на кожата).
- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); сарком на Капоши (рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на лилави петна по кожата); прекомерно активизиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активизиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив); листериоза (бактериална инфекция).

Нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши, и тяхната честота са сходни с описаните по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Венералі

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на предварително напълнената писалка след “Годен до:” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След като извадите предварително напълнената писалка от хладилника, **изчакайте приблизително 30 минути, за да може разтворът Венералі в писалката да достигне стайна температура**. Не затопляйте по никакъв друг начин. След това се препоръчва незабавна употреба.

Венералі може да се съхранява извън хладилник при максимална температура до 30°C за еднократен период до 31 дни; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Венералі трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 31 дни след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която Венералі е изваден от хладилника и датата, след която Венералі трябва да се изхвърли (не повече от 31 дни след изваждане от хладилника).

Проверете разтвора в писалката, като погледнете в прозрачното прозорче за наблюдение. Разтворът трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен или бледожълт и може да

съдържа малки бели или почти прозрачни частици белтък. Нормално е Venerali да изглежда така. Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът е с променен цвят, мътен, или ако има наличие на частици, различни от гореописаните. Ако видът на разтвора Ви притеснява, обърнете се към Вашия фармацевт за помощ.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Venerali

- Активно вещество: етанерцепт. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 50 mg етанерцепт.
- Други съставки: захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат хептахидрат и вода за инжекции (вижте точка 2 „Venerali съдържа натрий“).

Как изглежда Venerali и какво съдържа опаковката

Venerali се предлага като инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (инжекционен разтвор). Писалката съдържа бистър до леко опалесцентен, безцветен или бледожълт инжекционен разтвор (инжекция).

Venerali се предлага в опаковки, съдържащи 4 предварително напълнени писалки и групови опаковки, включващи 3 картонени кутии, всяка съдържаща 4 предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

Magyarország

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

7. Указания за употреба

Прочетете указанията за употреба, преди да започнете да използвате Venerali и всеки път след повторно изпълнение на рецептата. Те може да съдържат нова информация.

- **Не се опитвайте** да се инжектирате сами, освен ако Вашият лекар или медицинска сестра не са Ви показали как да инжектирате.

Една предварително напълнена писалка за еднократна употреба съдържа една доза **50 mg Venerali**.

Намерете добре осветено, чисто място и пригответе всичко, което ще Ви е необходимо:

- **Нова, предварително напълнена писалка Venerali**



- **Не разклащайте** предварително напълнената писалка.

В опаковката не са включени:

- **1 напоен със спирт тампон, марля и пластир**



- **Контейнер за остри отпадъци**



A. Преди да започнете

1. Прегледайте внимателно предварително напълнената писалка:

Проверете срока на годност, отбелязан върху етикета на предварително напълнената писалка.

- **Не** използвайте предварително напълнената писалка след изтичане на срока на годност.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако е била изпусната върху твърда повърхност. Частите в предварително напълнената писалка може да са счупени.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако капачката на иглата липсва или ако не е прилегла плътно.

2. Проверете разтвора:

Огледайте лекарството през прозорчето за наблюдение.

Лекарството трябва да е бистро до леко опалесцентно, безцветно или бледожълто и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици белтък.

- **Не** използвайте разтвора, ако е с променен цвят, мътен, или ако има наличие на частици, различни от гореописаните.

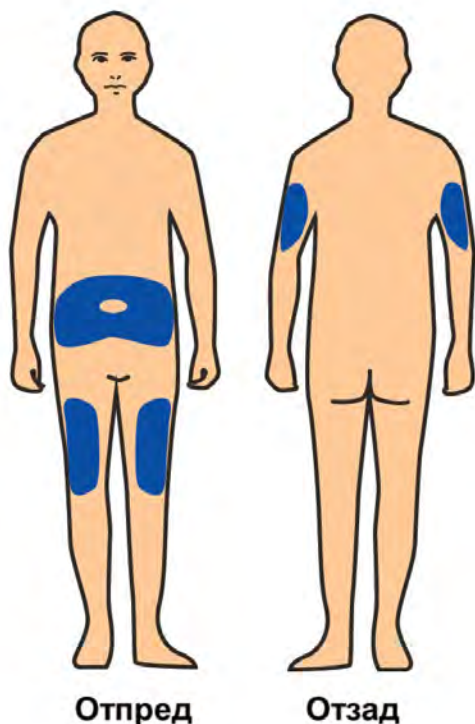
3. Оставете лекарството да достигне стайна температура:

Извадете една предварително напълнена писалка от хладилника и я оставете на стайна температура за най-малко 30 минути преди инжектиране.

Това е важно, защото така лекарството ще може да се инжектира по-лесно и няма да създаде неприятно усещане.

- **Не** махайте капачката от иглата, докато не сте готови да инжектирате.
- **Не** използвайте топлинни източници, като например микровълнова фурна или гореща вода, за да затоплите Venerali.

4. Изберете място за инжектиране:



Предварително напълнената писалка Venerali е предназначена за подкожно инжектиране. Трябва да се инжектира в бедрото, корема или задната страна на мишницата (вижте илюстрацията вляво).

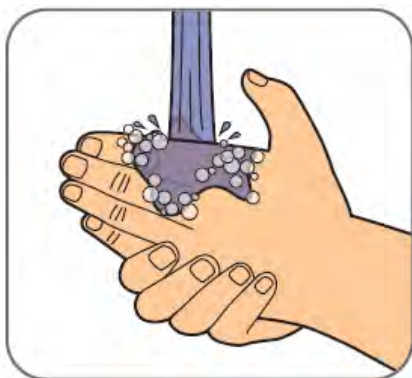
Използвайте различно място за всяко следващо инжектиране.

Ако инжектирате в корема, изберете място, което е отдалечено най-малко 5 cm от пъпа.

- **Не** инжектирайте на места, където кожата е зачервена, втвърдена, насинена или болезнена.
- **Не** инжектирайте в белези или стрии.
- Ако имате псориазис, **не** инжектирайте в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата или в лезии.

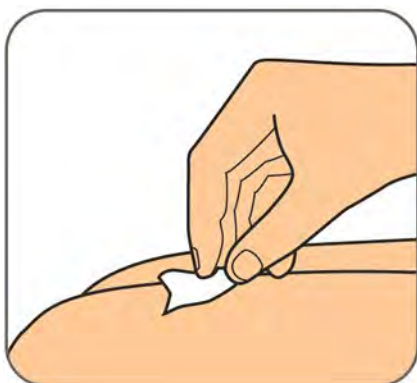
В. Стъпки за извършване на инжектирането

Стъпка 1:



Измийте ръцете си със сапун и вода.

Стъпка 2:

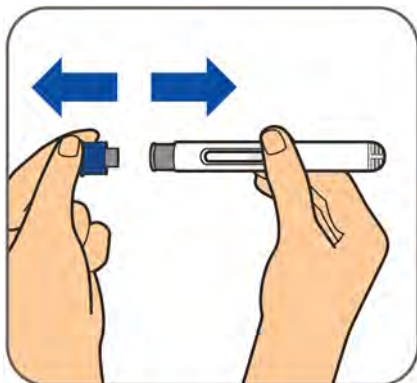


Почистете кожата на мястото на инжектиране с напоен със спирт тампон.

За препоръки за избора на място за инжектиране вижте „Изберете място за инжектиране”.

- **Не пипайте** повече този участък преди да инжектирате.

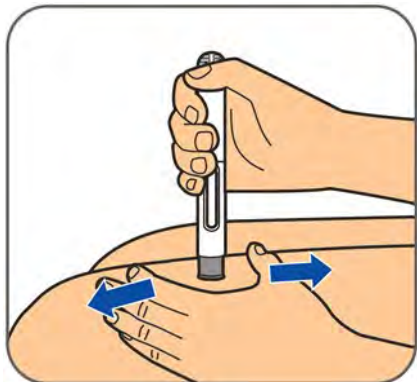
Стъпка 3:



Махнете капачката на иглата, като я издърпате направо и я изхвърлете при обикновените отпадъци или в контейнер за остри предмети.

- **Не** усуквайте и **не** прегъвайте капачката на иглата, докато я отстранявате, защото може да повредите иглата. Не поставяйте обратно капачката на иглата.
- **В никакъв случай не поставяйте обратно** капачката на иглата.

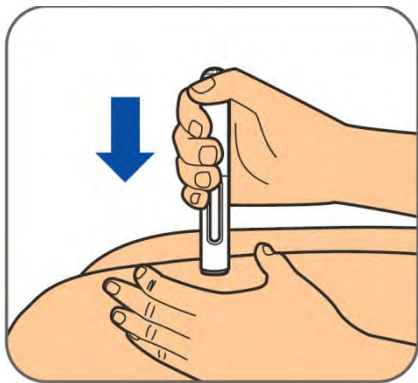
Стъпка 4:



Разтегнете леко кожата на почистеното място за инжектиране. Ориентирайте предварително напълнената писалка под ъгъл от 90 градуса спрямо кожата.

- **Не** захващайте кожата.
- Разтягането на кожата създава стегната и опъната повърхност.

Стъпка 5:



Натиснете предварително напълнената писалка здраво надолу в участъка, за да започнете инжектирането. Когато инжектирането започне, писалката ще изщрака. **Продължавайте да държите писалката натисната здраво в участъка.** Писалката ще изщрака повторно.

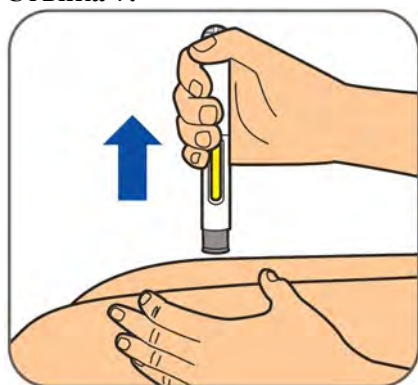
Стъпка 6:



След второто изщракване пребройте бавно до 15, за да се уверите, че инжектирането е приключило.

- **Не** отпускате натиска върху мястото за инжектиране, докато инжектирането не приключи.
- **Не** мърдайте предварително напълнената писалка по време на инжектирането.

Стъпка 7:



Отстранете празната писалка от кожата. Предпазителят на иглата ще я покрие изцяло. **Проверете жълтото бутало в прозорчето, за да сте сигурни, че цялата доза е инжектирана.**

Изхвърляне:



Изхвърлете празната писалка в подходящ контейнер за остри отпадъци.

Обърнете се към Вашия лекар за указания за правилно изхвърляне на пълен контейнер за остри отпадъци. Контейнер за остри отпадъци може да бъде закупен от местна аптека.

- **Не** изхвърляйте контейнера за остри отпадъци в кофата за домакински отпадъци.
- **Не** рециклирайте.
- **Винаги** съхранявайте опаковката на място, недостъпно за деца.

С. Грижи за мястото на инжектиране

Ако има кървене на мястото на инжектиране, притиснете марлен тампон върху мястото на инжектиране.

- **Не** разтривайте мястото на инжектиране.

Ако е необходимо, покрийте мястото на инжектиране с пластир.