

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Benepali 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 25 mg de etanercept.

Etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês (OHC). O etanercept é um dímero de uma proteína quimérica, obtida por engenharia genética, da fusão do domínio de ligação do ligando extracelular do recetor-2 do fator de necrose tumoral humano (TNFR2/p75) ao domínio Fc da IgG1 humana. Este componente Fc contém as regiões de charneira CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub> mas não a região CH<sub>1</sub> da IgG1. O etanercept é constituído por 934 aminoácidos e tem um peso molecular aparente de aproximadamente 150 quilo daltons. A atividade específica do etanercept é de 1,7 x 10<sup>6</sup> unidades/mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

A solução é límpida a ligeiramente opalescente, incolor ou de cor amarelo-pálido e é formulada com um pH 6,2 ± 0,3. A osmolalidade da solução é de 325 ± 35 mOsm/kg.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Artrite reumatoide

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

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

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

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

#### Artrite idiopática juvenil

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

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

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

O etanercept não foi estudado em crianças com menos de 2 anos.

#### Artrite psoriática

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

#### Espondiloartrite axial

##### *Espondilite anquilosante*

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

##### *Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica*

Tratamento de adultos com espondiloartrite axial grave sem evidência radiográfica com sinais objetivos de inflamação por proteína C-reativa (PCR) aumentada e/ou por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), que tiveram uma resposta inadequada a medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

#### Psoríase em placas

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

#### Psoríase em placas em pediatria

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

## **4.2 Posologia e modo de administração**

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

Benepali está disponível nas dosagens 25 e 50 mg.

#### Posologia

##### *Artrite reumatoide*

A posologia recomendada é de 25 mg de etanercept administrada duas vezes por semana. Como alternativa, 50 mg administrada uma vez por semana demonstrou ser uma dose segura e eficaz (ver secção 5.1).

### *Artrite psoriática, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica*

A posologia recomendada é de 25 mg de etanercept administrada duas vezes por semana ou 50 mg administrada uma vez por semana.

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

### *Psoríase em placas*

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

### Populações especiais

#### *Compromisso renal e hepático*

Não é necessário ajuste posológico.

#### *Idosos*

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

#### *População pediátrica*

Benepali está disponível apenas como seringa pré-cheia de 25 mg, seringa pré-cheia de 50 mg e caneta pré-cheia de 50 mg.

Assim, não é possível administrar Benepali a doentes pediátricos que necessitem de menos de uma dose completa de 25 mg ou 50 mg. Os doentes pediátricos que necessitem de uma dose diferente da dose completa de 25 mg ou 50 mg não devem receber Benepali. Se for necessária uma dose alternativa, devem ser utilizados outros produtos com etanercept que ofereçam essa opção.

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

#### *Artrite idiopática juvenil*

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

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

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

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

#### Psoríase em placas em pediatria (com idade igual ou superior a 6 anos)

A dose recomendada é de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas.

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

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

#### Modo de administração

Benepali destina-se à via subcutânea (ver secção 6.6).

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

### **4.3 Contraindicações**

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

Septicemia ou risco de septicemia.

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

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados (ou mencionados) de forma clara no processo do doente.

#### Infeções

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

Foram notificados casos de infeções graves, septicemia, tuberculose e infeções oportunistas, incluindo infeções fúngicas invasivas, listeriose e legionelose com a utilização de etanercept (ver secção 4.8). Estas infeções foram devidas a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Em alguns casos, infeções fúngicas e outras infeções oportunistas particulares não foram reconhecidas, levando a um atraso no tratamento apropriado e por vezes à morte. Ao avaliar os doentes relativamente a infeções, deve ser considerado o risco do doente para infeções oportunistas relevantes (p. ex., exposição a micoses endémicas).

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

### Tuberculose

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

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

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

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

### Reativação da hepatite B

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

### Agravamento da hepatite C

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

### Tratamento concomitante com anacinra

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

### Tratamento concomitante com abatacept

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

### Reações alérgicas

Foram notificadas frequentemente reações alérgicas, relacionadas com a administração do etanercept. As reações alérgicas incluíram angioedema e urticária, tendo ocorrido reações graves. Se ocorrer

qualquer reação alérgica ou anafilática grave, o tratamento com Benepali deve ser interrompido imediatamente e iniciado um tratamento apropriado.

### Imunossupressão

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

Dois doentes com artrite idiopática juvenil tiveram varicela e sinais e sintomas de meningite asséptica que foram resolvidos sem sequelas. Os doentes expostos significativamente ao vírus da varicela deverão interromper temporariamente o tratamento com Benepali e deve considerar-se o tratamento profilático com Imunoglobulina contra a Varicela Zóster.

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

### Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

#### *Tumores malignos sólidos e do sistema hematopoiético (excluindo cancro da pele)*

Foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas) no período pós-comercialização (ver secção 4.8).

Na parte controlada dos ensaios clínicos dos antagonistas do TNF, observaram-se mais casos de linfoma entre os doentes tratados com um antagonista do TNF comparativamente com os doentes do grupo de controlo. Contudo, a ocorrência foi rara e o período de seguimento dos doentes que receberam placebo foi inferior ao dos doentes tratados com o antagonista do TNF.

Na situação de pós-comercialização foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Há um risco de fundo aumentado para o aparecimento de linfomas e leucemia em doentes com artrite reumatoide com alta atividade e longa duração da doença inflamatória, o que dificulta a estimativa do risco.

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

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

#### *Cancros da pele*

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

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

#### Vacinação

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

#### Formação de autoanticorpos

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

#### Reações hematológicas

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

#### Doenças neurológicas

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

#### Terapêutica de associação

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

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

#### Compromisso renal e hepático

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



### Insuficiência cardíaca congestiva

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

### Hepatite alcoólica

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

### Granulomatose de Wegener

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

### Hipoglicemia em doentes em tratamento para a diabetes

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

### Populações especiais

#### *Idosos*

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

#### *População pediátrica*

#### Vacinação

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

#### Doença inflamatória do intestino (DII) e uveíte em doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ).

Foram notificados casos de DII e uveíte em doentes com AIJ em tratamento com etanercept (ver secção 4.8).

#### Benepali contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, i.e., essencialmente 'isento de sódio'.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

### Tratamento concomitante com anacinra

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

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

### Tratamento concomitante com abatacept

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

### Tratamento concomitante com sulfassalazina

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

### Ausência de interação

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

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

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Mulheres com potencial para engravidar

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

### Gravidez

Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram evidência de danos para o feto ou ratos recém-nascidos devidos ao etanercept. Os efeitos de etanercept nos resultados da gravidez foram investigados em dois estudos observacionais de coorte. Foi observada uma maior taxa de malformações congénitas graves num estudo observacional que comparou gravidezes expostas ao etanercept (n = 370) durante o primeiro trimestre com gravidezes não expostas ao etanercept ou outros antagonistas do TNF (n = 164) (razão de probabilidade ajustada 2,4; IC 95%: 1,0-5,5). Os tipos de malformações congénitas graves foram consistentes com as mais frequentemente notificadas na população geral e não foi identificado nenhum padrão particular de anomalias. Não foi observada alteração na taxa de abortos espontâneos, nados-mortos ou malformações menores. Noutro estudo observacional de registo multinacional, que comparou o risco de resultados adversos na gravidez em mulheres expostas ao etanercept durante os primeiros 90 dias da gravidez (n = 425) com mulheres expostas a medicamentos não biológicos (n = 3.497), não foi observado qualquer aumento do risco de malformações congénitas graves (razão de probabilidade não ajustada = 1,22; IC 95%: 0,79-1,90; razão de probabilidade ajustada 0,96; IC 95%: 0,58-1,60 após ajuste por país, doença materna, paridade, idade materna e tabagismo no início da gravidez). Este estudo também não

demonstrou aumento de risco de malformações congénitas menores, parto pré-termo, nados-mortos ou infeções durante o primeiro ano de vida em bebés nascidos de mulheres expostas ao etanercept durante a gravidez. Benepali deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário.

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

#### Amamentação

Foi notificado que o etanercept é excretado no leite materno após administração por via subcutânea. Em ratos a amamentar, após administração por via subcutânea, o etanercept foi excretado no leite e detetado no soro das crias. Uma vez que as imunoglobulinas, tal como muitos medicamentos, podem ser excretadas no leite materno, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Benepali tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

#### Fertilidade

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

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Sumário do perfil de segurança

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

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

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

#### Lista tabelada de reações adversas

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

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

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes ≥ 1/10</b>	<b>Frequentes ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Pouco frequentes ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>	<b>Raros ≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000</b>	<b>Muito raros &lt; 1/10.000</b>	<b>Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)</b>
Infeções e infestações	Infeção (incluindo infeção do trato respiratório superior, bronquite, cistite e infeção cutânea)*		Infeções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, septicemia e infeção parasitária)*	Tuberculose, infeções oportunistas (incluindo infeções invasivas por fungos, protozoários, bactérias, micobactérias atípicas, infeções virais e Legionella)*		Reativação da hepatite B, <i>listeria</i>
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Cancros da pele não-melanoma* (ver secção 4.4)	Melanoma (ver secção 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células Merkel (ver secção 4.4)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplástica*	Histiocitose hematófágica (síndrome de ativação macrofágica)*
Doenças do sistema imunitário		Reações alérgicas (ver “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”), formação de autoanticorpos*	Vasculite (incluindo vasculite positiva para anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos)	Vasculite sistémica (incluindo vasculite positiva para anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos)		Agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Doenças do sistema nervoso				Casos de desmielinização do SNC que sugerem esclerose múltipla ou desmielinização localizada tal como nevrite ótica e mielite transversa (ver secção 4.4), casos de desmielinização periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré,		

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes ≥ 1/10</b>	<b>Frequentes ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Pouco frequentes ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>	<b>Raros ≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000</b>	<b>Muito raros &lt; 1/10.000</b>	<b>Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)</b>
				polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal (ver secção 4.4), convulsões		
Afeções oculares			Uveíte, esclerite			
Cardiopatias			Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)	Aparecimento de novo de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar)*		
Doenças gastrointestinais			Doença inflamatória do intestino			
Afeções hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas*	Hepatite autoimune*		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Angioedema, psoríase (incluindo aparecimento de novo ou agravamento e pustular, principalmente palmar e plantar), urticária, erupção cutânea psoriasiforme, psoríase (incluindo novo aparecimento ou	Síndrome de Stevens-Johnson vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme, reações liquenóides	Necrólise epidérmica tóxica	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Muito raros < 1/10.000	Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
			agravamento e pustular, principalmente palmar e plantar)			
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, síndrome <i>lupus-like</i>		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema)*	Pirexia				

\*ver Descrição das reações adversas selecionadas, abaixo.

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### *Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos*

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

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

No período pós-comercialização foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas - ver secção 4.4).

##### *Reações no local de injeção*

Comparativamente ao placebo, os doentes com doenças reumáticas tratados com etanercept tiveram uma incidência significativamente superior de reações no local de injeção (36% vs 9%). As reações no local de injeção ocorreram habitualmente no primeiro mês. A duração média foi aproximadamente de 3 a 5 dias. A maioria das reações no local de injeção nos grupos de tratamento com etanercept não

foram tratadas, e a maioria dos doentes tratados foram-no com preparações tópicas tais como corticosteroides, ou anti-histamínicos orais. Por outro lado, alguns doentes tiveram uma recorrência de reações no local de injeção, caracterizada por uma reação dérmica no local de injeção mais recente acompanhada pelo aparecimento simultâneo de reações nos locais de injeções anteriores. Estas reações foram geralmente transitórias e não recorreram com o tratamento.

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

#### *Infeções graves*

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

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

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

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

#### *Autoanticorpos*

A presença de anticorpos no soro dos doentes adultos foi analisada em vários momentos. Dos doentes com artrite reumatoide nos quais foi avaliada a presença de anticorpos antinucleares (ANA), a percentagem de doentes que desenvolveram novos ANA positivos ( $\geq 1:40$ ) foi superior nos doentes tratados com etanercept (11%) do que nos doentes tratados com placebo (5%). A percentagem de doentes que desenvolveram novos anticorpos antidupla hélice de ADN positivos foi também superior

por radioimunoensaio (15% dos doentes tratados com etanercept comparativamente com 4% dos doentes tratados com placebo) e com o ensaio *Crithidia luciliae* (3% dos doentes tratados com etanercept comparativamente com nenhum dos doentes tratados com placebo). A proporção de doentes tratados com etanercept que desenvolveram anticorpos anticardiolipina aumentou de forma idêntica comparativamente com os doentes tratados com placebo. Desconhece-se o impacto do tratamento prolongado com o etanercept no desenvolvimento de doenças autoimunes.

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

#### *Pancitopenia e anemia aplástica*

Após comercialização foram notificados casos de pancitopenia e anemia aplástica, alguns dos quais fatais (ver secção 4.4).

#### *Doença pulmonar intersticial*

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (categoria de frequência, pouco frequente). Após comercialização foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais fatais.

#### *Tratamento concomitante com anacinra*

Em estudos realizados, observou-se um maior índice de infeções graves quando os doentes adultos receberam tratamento concomitante com etanercept e anacinra comparativamente à utilização isolada de etanercept e 2% dos doentes (3/139) desenvolveram neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 1.000/mm<sup>3</sup>). Um doente com neutropenia desenvolveu celulite que resolveu após hospitalização (ver secções 4.4 e 4.5).

#### *Enzimas hepáticas elevadas*

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

#### *Hepatite autoimune*

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

#### População pediátrica

##### *Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil*

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



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

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

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

Foram notificados casos, pós-comercialização, de doença inflamatória do intestino e uveíte em doentes com AIJ em tratamento com etanercept, incluindo um número muito reduzido de casos indicativos do reaparecimento da reação adversa após o recomeço da terapêutica (ver secção 4.4).

#### *Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com psoríase em placas*

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

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

## **4.9 Sobredosagem**

Durante os estudos clínicos com doentes com artrite reumatoide não foram observadas toxicidades limitativas da dose. O nível de dose mais elevado avaliado foi uma dose de carga, por via intravenosa, de 32 mg/m<sup>2</sup> seguida de doses de 16 mg/m<sup>2</sup>, por via subcutânea, administradas duas vezes por semana. Um doente com artrite reumatoide administrou, por engano, 62 mg de etanercept por via subcutânea duas vezes por semana durante três semanas sem que tenham surgido efeitos secundários. Não há antídoto conhecido para o etanercept.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), código ATC: L04AB01

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

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

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

#### Mecanismo de ação

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

#### Eficácia e segurança clínicas

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

#### *Doentes adultos com artrite reumatoide*

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

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

Aproximadamente 15% dos indivíduos que tomaram etanercept atingiram uma resposta ACR 70 ao 3.º e ao 6.º mês, comparativamente com pouco mais de 5% dos indivíduos no ramo do placebo. Entre os doentes a tomar etanercept, as respostas clínicas surgiram em 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre ocorreram até ao 3.º mês. Verificou-se uma resposta dependente da dose; os resultados com 10 mg foram intermédios entre os obtidos com placebo e com 25 mg. O etanercept foi significativamente melhor do que o placebo em todos os componentes dos critérios ACR, bem

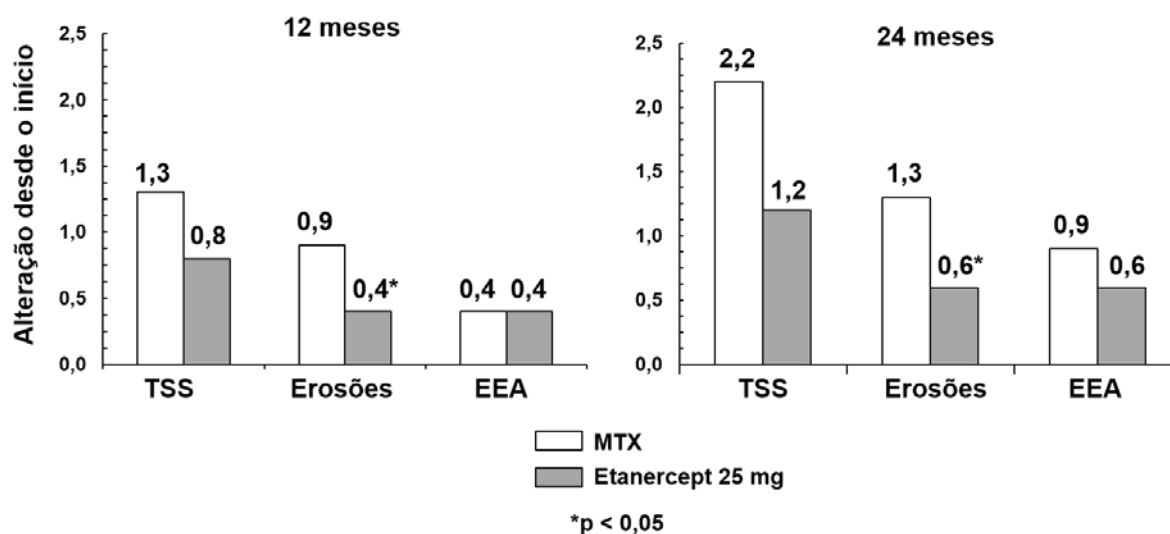
como em outras medidas da atividade da artrite reumatoide que não estão incluídas nos critérios de resposta da ACR, tais como rigidez matinal. Durante o ensaio foi efetuado um Questionário de Qualidade de Vida (HAQ), que inclui incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado de saúde geral e subdomínios do estado de saúde associados à artrite, de 3 em 3 meses. Todos os subdomínios do HAQ melhoraram nos doentes tratados com etanercept, comparativamente com os controlos, ao 3.º e ao 6.º mês.

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

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

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

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



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

Os doentes do grupo tratado com etanercept em associação com o metotrexato tiveram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 significativamente superiores e melhoria das pontuações DAS e HAQ às 24.<sup>a</sup> e 52.<sup>a</sup> semanas comparativamente aos doentes de qualquer um dos grupos de terapêutica isolada (os resultados são apresentados na tabela seguinte). Foram observadas vantagens significativas com etanercept em associação com metotrexato comparativamente com etanercept em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

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

Objetivo de eficácia		Metotrexato (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotrexato (n = 231)
<b>Respostas ACR<sup>a</sup></b>	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% <sup>†, Φ</sup>
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% <sup>†, Φ</sup>
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% <sup>†, Φ</sup>
<b>DAS</b>	(Pontuação <sup>b</sup> ) Pontuação inicial	5,5	5,7	5,5
	(Pontuação <sup>b</sup> ) 52. <sup>a</sup> semana	3,0	3,0	2,3 <sup>†, Φ</sup>
	Remissão <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†, Φ</sup>
<b>HAQ</b>	Pontuação inicial	1,7	1,7	1,8
	52. <sup>a</sup> semana	1,1	1,0	0,8 <sup>†, Φ</sup>

<sup>a</sup> Os doentes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento.

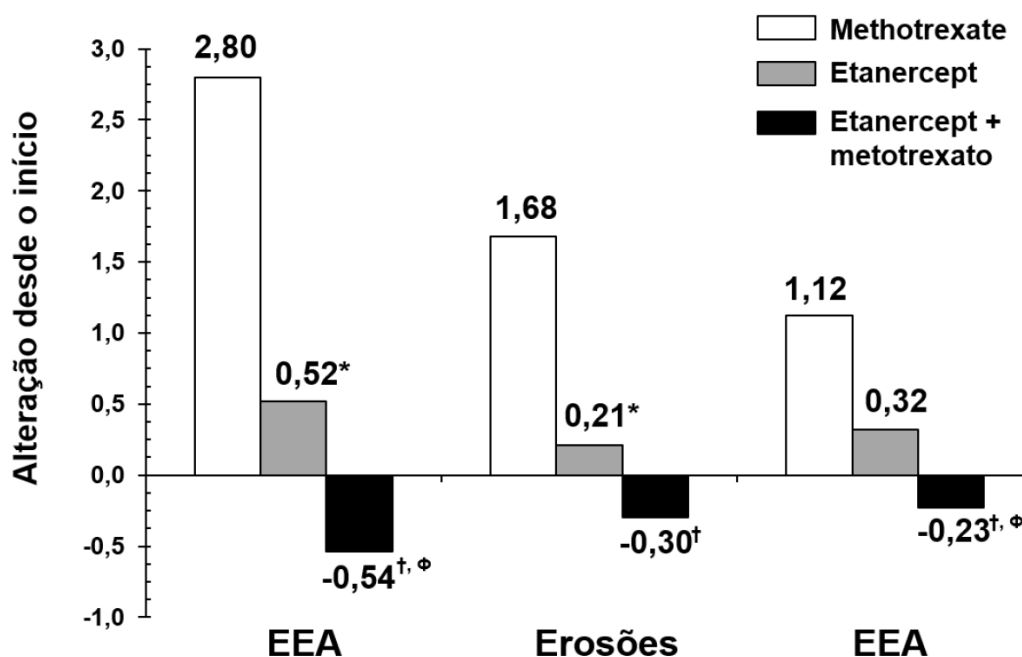
<sup>b</sup> Os valores da Pontuação da Atividade da Doença (DAS) são valores médios.

<sup>c</sup> Remissão define-se como DAS < 1,6.

Valores-p de comparações emparelhadas: † = p < 0,05 para comparação de etanercept + metotrexato vs metotrexato e Φ = p < 0,05 para comparações de etanercept + metotrexato vs etanercept.

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

**Progressão radiográfica: Comparação de etanercept vs metotrexato vs. etanercept em associação com metotrexato em doentes com AR com uma duração de 6 meses a 20 anos (resultados após 12 meses)**



Valores-p de comparações emparelhadas: \* =  $p < 0,05$  para comparações de etanercept vs metotrexato, † =  $p < 0,05$  para comparações de etanercept + metotrexato vs metotrexato e  $\Phi = p < 0,05$  para comparações de etanercept + metotrexato vs etanercept.

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

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

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

*Doentes adultos com artrite psoriática*

A eficácia do etanercept foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo em 205 doentes com artrite psoriática. Os doentes tinham entre 18 e 70 anos de idade e apresentavam artrite psoriática ativa ( $\geq 3$  articulações edemaciadas e  $\geq 3$  articulações dolorosas) em, pelo menos, uma das seguintes formas: (1) envolvimento das articulações interfalângicas distais (DIP);

(2) artrite poliarticular (ausência de nódulos reumatóides e presença de psoríase); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriática assimétrica; ou (5) anquilose de tipo espondilite. Os doentes apresentavam também psoríase em placas com uma lesão alvo qualificável  $\geq 2$  cm de diâmetro.

Os doentes tinham sido tratados previamente com AINEs (86%), DMARDs (80%) e corticosteroides (24%). Os doentes que se encontravam sob tratamento com metotrexato (estabilizados há pelo menos 2 meses) puderam manter uma dose estável  $\leq 25$  mg/semana de metotrexato. Foram administradas doses de 25 mg de etanercept (com base nos estudos de dose efetuados em doentes com artrite reumatóide) ou placebo por via subcutânea 2 vezes por semana durante 6 meses. No final do estudo em dupla ocultação, os doentes puderam participar num estudo de prolongamento a longo prazo, aberto, com uma duração total até 2 anos.

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

### Respostas dos doentes com artrite psoriática no ensaio controlado com placebo

Resposta para Artrite Psoriática		Percentagem de Doentes	
		Placebo n = 104	Etanercept <sup>a</sup> n = 101
ACR 20	3.º mês	15	59 <sup>b</sup>
	6.º mês	13	50 <sup>b</sup>
ACR 50	3.º mês	4	38 <sup>b</sup>
	6.º mês	4	37 <sup>b</sup>
ACR 70	3.º mês	0	11 <sup>b</sup>
	6.º mês	1	9 <sup>c</sup>
PsARC	3.º mês	31	72 <sup>b</sup>
	6.º mês	23	70 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 25 mg etanercept SC, duas vezes por semana

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , etanercept vs placebo

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ , etanercept vs placebo

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

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

### Média (EP) anual de alteração na pontuação total de Sharp inicial

Tempo	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12.º mês	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

EP = erro padrão

<sup>a</sup> p = 0,0001

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

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

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

#### *Doentes adultos com espondilite anquilosante*

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

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

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

## Resposta dos doentes com espondilite anquilosante num ensaio controlado com placebo

Resposta para Espondilite Anquilosante	Percentagem de Doentes	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
<b>ASAS 20</b>		
2 semanas	22	46 <sup>a</sup>
3 meses	27	60 <sup>a</sup>
6 meses	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50</b>		
2 semanas	7	24 <sup>a</sup>
3 meses	13	45 <sup>a</sup>
6 meses	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70</b>		
2 semanas	2	12 <sup>b</sup>
3 meses	7	29 <sup>b</sup>
6 meses	5	28 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001, etanercept vs placebo

<sup>b</sup> p = 0,002, etanercept vs placebo

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

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

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

### *Doentes adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica*

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

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



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

Respostas clínicas na Semana 12 no período de dupla ocultação	Placebo n = 106 a 109*	Etanercept n = 103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
ASAS remissão parcial	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Alguns doentes não forneceram dados completos para cada objetivo

\*\*ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society*

\*\*\**Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  e c:  $< 0,05$ , respetivamente entre etanercept e placebo

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

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

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

### *Doentes adultos com psoríase em placas*

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

A eficácia de etanercept *versus* outras terapêuticas sistémicas em doentes com psoríase moderada a grave (que respondam a outras terapêuticas sistémicas) não foi avaliada em estudos comparativos de etanercept com outras terapêuticas sistémicas. A eficácia e segurança de etanercept foram avaliadas em quatro ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo. O objetivo primário de eficácia em todos os quatro estudos foi a percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que atingiram o PASI 75 (i.e., uma melhoria de, pelo menos, 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoríase a partir dos valores iniciais) após 12 semanas.

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

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

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

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

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

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

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

\*  $p \leq 0,0001$  comparativamente ao placebo

<sup>a</sup> Não foram efetuadas comparações estatísticas relativamente ao placebo na semana 24 nos estudos 2 e 4 porque o grupo de placebo original iniciou o tratamento com etanercept 25 mg duas vezes por semana, ou 50 mg uma vez por semana, desde a semana 13 à semana 24.

<sup>b</sup> *Dermatologist Static Global Assessment*. Limpo ou quase limpo definido por 0 ou 1 numa escala de 0 a 5.

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

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

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

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

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

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

#### *Anticorpos contra o etanercept*

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

#### População pediátrica

##### *Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil*

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

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

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

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

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

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

#### *Doentes pediátricos com psoríase em placas*

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

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

## Resultados às 12 Semanas na Psoríase em Placas em Pediatria

	<b>Etanercept 0,8 mg/kg Uma Vez por Semana (N = 106)</b>	<b>Placebo (N = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA “limpo” ou “mínimo”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Abreviatura: sPGA-static Physician Global Assessment

<sup>a</sup>p < 0,0001 comparativamente com placebo.

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

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

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

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

#### Absorção

O etanercept é lentamente absorvido a partir do local de injeção por via subcutânea, atingindo a concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%. Com duas doses semanais, é esperado que as concentrações no estado estacionário sejam aproximadamente o dobro das observadas após doses únicas. Após uma dose única de 25 mg de etanercept por via subcutânea, a média da concentração sérica máxima observada em voluntários saudáveis foi de 1,65 ± 0,66 µg/ml e os resultados da área sob a curva foram 235 ± 96,6 µg.h/ml.

Os perfis das médias das concentrações séricas no estado estacionário em doentes com AR foram C<sub>máx</sub> de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C<sub>mín</sub> de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l e AUC parcial de 297 mg.h/l vs 316 mg x h/l para 50 mg de etanercept uma vez por semana (n = 21) vs 25 mg de etanercept duas vezes por semana (n = 16), respetivamente. Num ensaio aberto, cruzado, de dose única, com dois tratamentos, em voluntários saudáveis, verificou-se que o etanercept administrado como injeção de dose única de 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

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

### Distribuição

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

### Eliminação

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

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

### Linearidade

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

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

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

#### *Compromisso hepático*

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

#### *Idosos*

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

### População pediátrica

#### *Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil*

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

#### *Doentes pediátricos com psoríase em placas*

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

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Sacarose  
Cloreto de sódio  
Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado  
Hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado  
Água para preparações injetáveis

### 6.2 Incompatibilidades

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

### 6.3 Prazo de validade

36 meses

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

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

Após retirar a seringa do frigorífico, aguarde aproximadamente 30 minutos para permitir que a solução de Benepali na seringa atinja a temperatura ambiente. Não aqueça de qualquer outra forma.

Recomenda-se depois a utilização imediata.

Benepali pode ser conservado a temperaturas até um máximo de 25°C durante um período único até quatro semanas; após o qual, não pode ser refrigerado outra vez. Benepali deve ser eliminado se não for utilizado num período de quatro semanas após ser retirado do frigorífico.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia de vidro transparente (tipo I) com agulha de aço inoxidável, proteção de borracha da agulha e êmbolo de borracha contendo 0,51 ml de solução.

Benepali está disponível em embalagens contendo 4 seringas pré-cheias, embalagens múltiplas contendo 8 (2 embalagens de 4) seringas pré-cheias e embalagens múltiplas contendo 24 (6 embalagens de 4) seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Antes da administração deve permitir-se que a seringa pré-cheia de Benepali para utilização única atinja a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). A proteção da agulha não deve ser removida enquanto se permite que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente. A solução deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor ou de cor amarelo-pálido, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas.

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

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 14 de janeiro de 2016

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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



▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Benepali 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia.  
Benepali 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

### 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

Etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês (OHC). O etanercept é um dímero de uma proteína quimérica, obtida por engenharia genética, da fusão do domínio de ligação do ligando extracelular do recetor-2 do fator de necrose tumoral humano (TNFR2/p75) ao domínio Fc da IgG1 humana. Este componente Fc contém as regiões de charneira CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub> mas não a região CH<sub>1</sub> da IgG1. O etanercept é constituído por 934 aminoácidos e tem um peso molecular aparente de aproximadamente 150 quilo daltons. A atividade específica do etanercept é de  $1,7 \times 10^6$  unidades/mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

A solução é límpida a ligeiramente opalescente, incolor ou de cor amarelo-pálido e é formulada com um pH  $6,2 \pm 0,3$ . A osmolalidade da solução é de  $325 \pm 35$  mOsm/kg.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Artrite reumatoide

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

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

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

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

### Artrite idiopática juvenil

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

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

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

O etanercept não foi estudado em crianças com menos de 2 anos.

### Artrite psoriática

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

### Espondiloartrite axial

#### *Espondilite anquilosante*

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

#### *Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica*

Tratamento de adultos com espondiloartrite axial grave sem evidência radiográfica com sinais objetivos de inflamação por proteína C-reativa (PCR) aumentada e/ou por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), que tiveram uma resposta inadequada a medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

### Psoríase em placas

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

### Psoríase em placas em pediatria

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

## **4.2 Posologia e modo de administração**

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

Benepali está disponível nas dosagens 25 e 50 mg.

## Posologia

### *Artrite reumatoide*

A posologia recomendada é de 50 mg de etanercept administrada uma vez por semana (ver secção 5.1).

### *Artrite psoriática, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica*

A posologia recomendada é de 50 mg de etanercept administrada uma vez por semana.

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

### *Psoríase em placas*

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

## Populações especiais

### *Compromisso renal e hepático*

Não é necessário ajuste posológico.

### *Idosos*

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

### *População pediátrica*

Benepali está disponível apenas como seringa pré-cheia de 25 mg, seringa pré-cheia de 50 mg e caneta pré-cheia de 50 mg.

Assim, não é possível administrar Benepali a doentes pediátricos que necessitem de menos de uma dose completa de 25 mg ou 50 mg. Os doentes pediátricos que necessitem de uma dose diferente da dose completa de 25 mg ou 50 mg não devem receber Benepali. Se for necessária uma dose alternativa, devem ser utilizados outros produtos com etanercept que ofereçam essa opção.

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

### *Artrite idiopática juvenil*

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

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

Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças com 2 a 3 anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de registo de doentes sugerem que o perfil de segurança em crianças de

2 a 3 anos de idade, com a dose semanal de 0,8 mg/kg por via subcutânea, é semelhante ao observado nos adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 anos (ver secção 5.1).

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

#### Psoríase em placas em pediatria (com idade igual ou superior a 6 anos)

A dose recomendada é de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas.

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

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

#### Modo de administração

Benepali destina-se à via subcutânea (ver secção 6.6).

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

### **4.3 Contraindicações**

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

Septicemia ou risco de septicemia.

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

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados (ou mencionados) de forma clara no processo do doente.

#### Infeções

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

Foram notificados casos de infeções graves, septicemia, tuberculose e infeções oportunistas, incluindo infeções fúngicas invasivas, listeriose e legionelose com a utilização de etanercept (ver secção 4.8). Estas infeções foram devidas a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo protozoários). Em alguns casos, infeções fúngicas e outras infeções oportunistas particulares não foram reconhecidas, levando a um atraso no tratamento apropriado e por vezes à morte. Ao avaliar os doentes relativamente a infeções, deve ser considerado o risco do doente para infeções oportunistas relevantes (por ex., exposição a micoses endémicas).

Os doentes que desenvolvem uma nova infeção durante o tratamento com Benepali devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de Benepali deve ser interrompida caso o doente desenvolva uma infeção grave. A segurança e a eficácia do etanercept em doentes com infeções

crónicas não foram avaliadas. Recomenda-se precaução na utilização do Benepali em doentes com uma história de infeções crónicas ou recorrentes ou com situações clínicas que possam predispor-los às infeções, como seja a diabetes avançada ou mal controlada.

#### Tuberculose

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

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

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

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

#### Reativação da hepatite B

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

#### Agravamento da hepatite C

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

#### Tratamento concomitante com anacinra

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

#### Tratamento concomitante com abatacept

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

### Reações alérgicas

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

### Imunossupressão

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

Dois doentes com artrite idiopática juvenil tiveram varicela e sinais e sintomas de meningite asséptica que foram resolvidos sem sequelas. Os doentes expostos significativamente ao vírus da varicela deverão interromper temporariamente o tratamento com Benepali e deve considerar-se o tratamento profilático com Imunoglobulina contra a Varicela Zóster.

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

### Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

#### *Tumores malignos sólidos e do sistema hematopoiético (excluindo cancros da pele)*

Foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas) no período pós-comercialização (ver secção 4.8).

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

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

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

#### *Cancros da pele*

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

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

#### Vacinação

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

#### Formação de autoanticorpos

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

#### Reações hematológicas

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

#### Doenças neurológicas

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

#### Terapêutica de associação

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

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

#### Compromisso renal e hepático

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

### Insuficiência cardíaca congestiva

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

### Hepatite alcoólica

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

### Granulomatose de Wegener

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

### Hipoglicemia em doentes em tratamento para a diabetes

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

### Populações especiais

#### *Idosos*

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

#### *População pediátrica*

##### Vacinação

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

### *Doença inflamatória do intestino (DII) e uveíte em doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ).*

Foram notificados casos de DII e uveíte em doentes com AIJ em tratamento com etanercept (ver secção 4.8).

### Benepali contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, i.e., essencialmente 'isento de sódio'.



## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

### Tratamento concomitante com anacinra

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

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

### Tratamento concomitante com abatacept

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

### Tratamento concomitante com sulfassalazina

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

### Ausência de interação

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

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

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Mulheres com potencial para engravidar

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

### Gravidez

Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram a evidência de danos para o feto ou ratos recém-nascidos devidos ao etanercept. Os efeitos de etanercept nos resultados da gravidez foram investigados em dois estudos observacionais de coorte. Foi observada uma maior taxa de malformações congénitas graves num estudo observacional, que comparou gravidezes expostas ao etanercept (n = 370) durante o primeiro trimestre com gravidezes não expostas ao etanercept ou outros antagonistas do TNF (n = 164) (razão de probabilidade ajustada 2,4; IC 95%: 1,0-5,5). Os tipos de malformações congénitas graves foram consistentes com as mais frequentemente notificadas na população geral e não foi identificado nenhum padrão particular de anomalias. Não foi observada alteração na taxa de abortos espontâneos, nados-mortos ou malformações menores. Noutro estudo observacional de registo multinacional, que comparou o risco de resultados adversos na gravidez em mulheres expostas ao etanercept durante os primeiros 90 dias da gravidez (n = 425) com mulheres expostas a medicamentos não biológicos (n = 3.497), não foi observado qualquer aumento do risco de malformações congénitas graves (razão de probabilidade não ajustada = 1,22; IC 95%: 0,79-1,90; razão de probabilidade ajustada 0,96; IC 95%: 0,58-1,60 após ajuste por país, doença materna, paridade, idade materna e tabagismo no início da gravidez). Este estudo também não

demonstrou aumento de risco de malformações congénitas menores, parto pré-termo, nados-mortos ou infeções durante o primeiro ano de vida em bebés nascidos de mulheres expostas ao etanercept durante a gravidez. Benepali deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário.

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

#### Amamentação

Foi notificado que o etanercept é excretado no leite materno após administração por via subcutânea. Em ratos a amamentar, após administração por via subcutânea, o etanercept foi excretado no leite e detetado no soro das crias. Uma vez que as imunoglobulinas, tal como muitos medicamentos, podem ser excretadas no leite materno, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Benepali tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

#### Fertilidade

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

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Sumário do perfil de segurança

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

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

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

#### Lista tabelada de reações adversas

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

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

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes ≥ 1/10</b>	<b>Frequentes ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Pouco frequentes ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>	<b>Raros ≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000</b>	<b>Muito raros &lt; 1/10.000</b>	<b>Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)</b>
Infeções e infestações	Infeção (incluindo infecção do trato respiratório superior, bronquite, cistite e infecção cutânea)*		Infeções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, septicemia e infecção parasitária)*	Tuberculose, infeções oportunistas (incluindo infeções invasivas por fungos, protozoários, bactérias, micobactérias atípicas, infeções virais e Legionella)*		Reativação da hepatite B, <i>listeria</i>
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Cancros da pele não-melanoma* (ver secção 4.4)	Melanoma (ver secção 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células Merkel (ver secção 4.4)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplástica*	Histiocitose hematofágica (síndrome de ativação dos macrófagos/macrofágica)*
Doenças do sistema imunitário		Reações alérgicas (ver “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”), formação de autoanticorpos*	Vasculite (incluindo vasculite positiva para anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos)	Vasculite sistémica (incluindo vasculite positiva para anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos)		Agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Doenças do sistema nervoso				Casos de desmielinização do SNC que sugerem esclerose múltipla ou desmielinização localizada tal como nevrite ótica e mielite transversa (ver secção 4.4), casos de desmielinização periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia		

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes ≥ 1/10</b>	<b>Frequentes ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Pouco frequentes ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>	<b>Raros ≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000</b>	<b>Muito raros &lt; 1/10.000</b>	<b>Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)</b>
				a desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal (ver secção 4.4), convulsões		
Afeções oculares			Uveíte, esclerite			
Cardiopatias			Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)	Aparecimento de novo de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar)*		
Doenças gastrointestinais			Doença inflamatória do intestino			
Afeções hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas*	Hepatite autoimune*		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Angioedema, psoríase (incluindo aparecimento de novo ou agravamento e pustular, principalmente e palmar e plantar), urticária, erupção cutânea psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme, reações liquenóides	Necrólise epidérmica tóxica	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Muito raros < 1/10.000	Frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, síndrome <i>lupus-like</i>		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema)*	Pirexia				

\*ver Descrição das reações adversas selecionadas, abaixo.

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### *Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos*

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

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

No período pós-comercialização foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas - ver secção 4.4).

##### *Reações no local de injeção*

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

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

#### *Infeções graves*

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

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

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

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

#### *Autoanticorpos*

A presença de anticorpos no soro dos doentes adultos foi analisada em vários momentos. Dos doentes com artrite reumatoide nos quais foi avaliada a presença de anticorpos antinucleares (ANA), a percentagem de doentes que desenvolveram novos ANA positivos ( $\geq 1:40$ ) foi superior nos doentes tratados com etanercept (11%) do que nos doentes tratados com placebo (5%). A percentagem de doentes que desenvolveram novos anticorpos antidupla hélice de ADN positivos foi também superior por radioensaio (15% dos doentes tratados com etanercept comparativamente com 4% dos doentes tratados com placebo) e com o ensaio *Crithidia luciliae* (3% dos doentes tratados com etanercept comparativamente com nenhum dos doentes tratados com placebo). A proporção de doentes tratados com etanercept que desenvolveram anticorpos anticardiolipina aumentou de forma

idêntica comparativamente com os doentes tratados com placebo. Desconhece-se o impacto do tratamento prolongado com o etanercept no desenvolvimento de doenças autoimunes.

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

#### *Pancitopenia e anemia aplástica*

Após comercialização foram notificados casos de pancitopenia e anemia aplástica, alguns dos quais fatais (ver secção 4.4).

#### *Doença pulmonar intersticial*

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (categoria de frequência, pouco frequente). Após comercialização foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais fatais.

#### *Tratamento concomitante com anacinra*

Em estudos realizados, observou-se um maior índice de infeções graves quando os doentes adultos receberam tratamento concomitante com etanercept e anacinra comparativamente à utilização isolada de etanercept e 2% dos doentes (3/139) desenvolveram neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos < 1.000/mm<sup>3</sup>). Um doente com neutropenia desenvolveu celulite que resolveu após hospitalização (ver secções 4.4 e 4.5).

#### *Enzimas hepáticas elevadas*

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

#### *Hepatite autoimune*

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

#### População pediátrica

##### *Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil*

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

Os tipos de infeções observadas em ensaios clínicos em doentes dos 2 aos 18 anos de idade com artrite idiopática juvenil foram, em geral, ligeiras a moderadas e consistentes com as habitualmente observadas em populações pediátricas no ambulatório. Os acontecimentos adversos graves notificados incluíram varicela com sinais e sintomas de meningite asséptica que curou sem sequelas (ver também secção 4.4), apendicite, gastroenterite, depressão/distúrbios da personalidade, úlcera cutânea,

esofagite/gastrite, choque séptico por estreptococos do grupo A, diabetes *mellitus* tipo I e infecções dos tecidos moles e das feridas pós-operatórias.

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

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

Foram notificados casos, pós-comercialização, de doença inflamatória do intestino e uveíte em doentes com AIJ em tratamento com etanercept, incluindo um número muito reduzido de casos indicativos do reaparecimento da reação adversa após o recomeço da terapêutica (ver secção 4.4).

#### *Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com psoríase em placas*

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

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

## **4.9 Sobredosagem**

Durante os estudos clínicos com doentes com artrite reumatoide não foram observadas toxicidades limitativas da dose. O nível de dose mais elevado avaliado foi uma dose de carga, por via intravenosa, de 32 mg/m<sup>2</sup> seguida de doses de 16 mg/m<sup>2</sup>, por via subcutânea, administradas duas vezes por semana. Um doente com artrite reumatoide administrou, por engano, 62 mg de etanercept por via subcutânea duas vezes por semana durante três semanas sem que tenham surgido efeitos secundários. Não há antídoto conhecido para o etanercept.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), código ATC: L04AB01

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

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citocina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide. Níveis elevados de TNF observam-se igualmente nas membranas sinoviais e nas placas psoriáticas de doentes com artrite psoriática e no soro e no tecido sinovial de doentes com espondilite anquilosante. Na psoríase em placas, a infiltração por células inflamatórias, incluindo células T,



conduz ao aumento dos níveis de TNF nas lesões psoriáticas, comparativamente aos níveis na pele não envolvida. O etanercept é um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus recetores da superfície celular inibindo, deste modo, a atividade biológica do TNF. O TNF e a linfotóxina são citocinas pró-inflamatórias que se ligam a dois recetores distintos da superfície celular: os recetores de fatores de necrose tumoral (TNFRs) de 55 quilodaltos (p55) e 75 quilodaltos (p75). Ambos os TNFRs existem naturalmente na forma solúvel e ligada à membrana. Pensa-se que os TNFRs solúveis regulem a atividade biológica do TNF.

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

### Mecanismo de ação

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

### Eficácia e segurança clínicas

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

#### *Doentes adultos com artrite reumatoide*

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

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

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

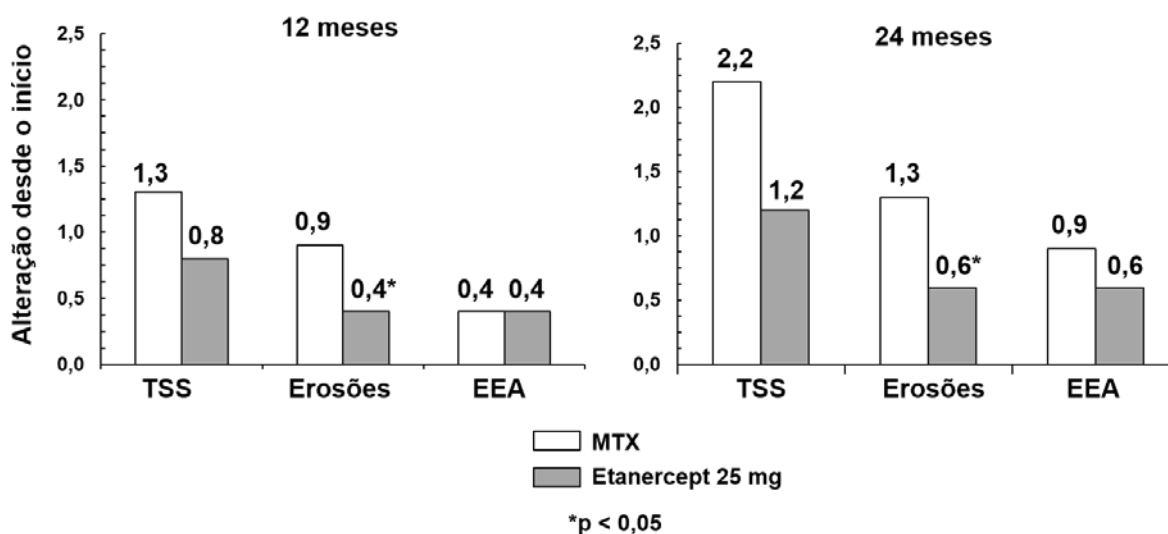
melhoraram nos doentes tratados com etanercept, comparativamente com os controlos, ao 3.º e ao 6.º mês.

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

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

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

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



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

por semana), metotrexato isolado (7,5 a 20 mg por semana, dose mediana de 20 mg) e a associação de etanercept e metotrexato iniciado concomitantemente.

Os doentes do grupo tratado com etanercept em associação com o metotrexato tiveram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 significativamente superiores e melhoria das pontuações DAS e HAQ às 24.<sup>a</sup> e 52.<sup>a</sup> semanas comparativamente aos doentes de qualquer um dos grupos de terapêutica isolada (os resultados são apresentados na tabela seguinte). Foram observadas vantagens significativas com etanercept em associação com metotrexato comparativamente com etanercept em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

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

Objetivo de eficácia		Metotrexato (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotrexato (n = 231)
<b>Respostas ACR<sup>a</sup></b>	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% <sup>†, Φ</sup>
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% <sup>†, Φ</sup>
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% <sup>†, Φ</sup>
<b>DAS</b>	(Pontuação <sup>b</sup> ) Pontuação inicial	5,5	5,7	5,5
	(Pontuação <sup>b</sup> ) 52. <sup>a</sup> semana	3,0	3,0	2,3 <sup>†, Φ</sup>
	Remissão <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†, Φ</sup>
<b>HAQ</b>	Pontuação inicial	1,7	1,7	1,8
	52. <sup>a</sup> semana	1,1	1,0	0,8 <sup>†, Φ</sup>

<sup>a</sup> Os doentes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento.

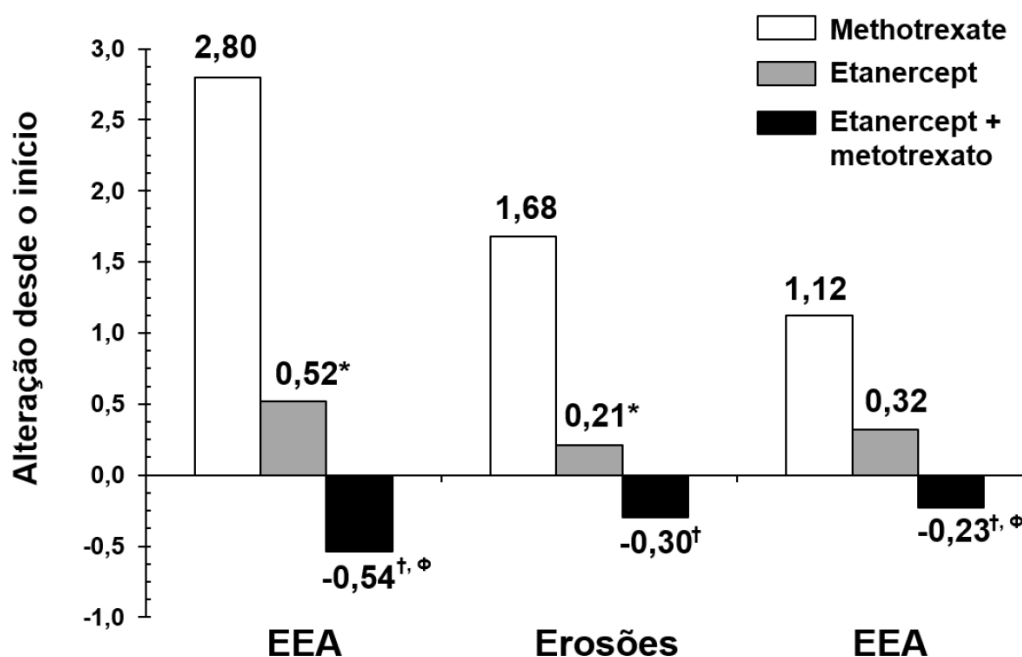
<sup>b</sup> Os valores da Pontuação da Atividade da Doença (DAS) são valores médios.

<sup>c</sup> Remissão define-se como DAS < 1,6.

Valores-p de comparações emparelhadas: † = p < 0,05 para comparação de etanercept + metotrexato vs metotrexato e Φ = p < 0,05 para comparações de etanercept + metotrexato vs etanercept.

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

**Progressão radiográfica: Comparação de etanercept vs metotrexato vs. etanercept em associação com metotrexato em doentes com AR com uma duração de 6 meses a 20 anos (resultados após 12 meses)**



Valores-p de comparações emparelhadas: \* =  $p < 0,05$  para comparações de etanercept vs metotrexato, <sup>†</sup> =  $p < 0,05$  para comparações de etanercept + metotrexato vs metotrexato e  $\Phi$  =  $p < 0,05$  para comparações de etanercept + metotrexato vs etanercept.

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

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

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

*Doentes adultos com artrite psoriática*

A eficácia do etanercept foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo em 205 doentes com artrite psoriática. Os doentes tinham entre 18 e 70 anos de idade e

apresentavam artrite psoriática ativa ( $\geq 3$  articulações edemaciadas e  $\geq 3$  articulações dolorosas) em, pelo menos, uma das seguintes formas: (1) envolvimento das articulações interfalângicas distais (DIP); (2) artrite poliarticular (ausência de nódulos reumatóides e presença de psoríase); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriática assimétrica; ou (5) anquilose de tipo espondilite. Os doentes apresentavam também psoríase em placas com uma lesão alvo qualificável  $\geq 2$  cm de diâmetro.

Os doentes tinham sido tratados previamente com AINEs (86%), DMARDs (80%) e corticosteroides (24%). Os doentes que se encontravam sob tratamento com metotrexato (estabilizados há pelo menos 2 meses) puderam manter uma dose estável  $\leq 25$  mg/semana de metotrexato. Foram administradas doses de 25 mg de etanercept (com base nos estudos de dose efetuados em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea 2 vezes por semana durante 6 meses. No final do estudo em dupla ocultação, os doentes puderam participar num estudo de prolongamento a longo prazo, aberto, com uma duração total até 2 anos.

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

### Respostas dos doentes com artrite psoriática no ensaio controlado com placebo

Resposta para Artrite Psoriática		Percentagem de Doentes	
		Placebo n = 104	Etanercept <sup>a</sup> n = 101
ACR 20	3.º mês	15	59 <sup>b</sup>
	6.º mês	13	50 <sup>b</sup>
ACR 50	3.º mês	4	38 <sup>b</sup>
	6.º mês	4	37 <sup>b</sup>
ACR 70	3.º mês	0	11 <sup>b</sup>
	6.º mês	1	9 <sup>c</sup>
PsARC	3.º mês	31	72 <sup>b</sup>
	6.º mês	23	70 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 25 mg etanercept SC, duas vezes por semana

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , etanercept vs placebo

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ , etanercept vs placebo

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

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

### Média (EP) anual de alteração na pontuação total de Sharp inicial

Tempo	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12.º mês	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

EP = erro padrão

<sup>a</sup> p = 0,0001

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

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

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

#### *Doentes adultos com espondilite anquilosante*

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

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

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

## Resposta dos doentes com espondilite anquilosante num ensaio controlado com placebo

Resposta para Espondilite Anquilosante	Percentagem de Doentes	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
<b>ASAS 20</b>		
2 semanas	22	46 <sup>a</sup>
3 meses	27	60 <sup>a</sup>
6 meses	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50</b>		
2 semanas	7	24 <sup>a</sup>
3 meses	13	45 <sup>a</sup>
6 meses	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70</b>		
2 semanas	2	12 <sup>b</sup>
3 meses	7	29 <sup>b</sup>
6 meses	5	28 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001, etanercept vs placebo

<sup>b</sup> p = 0,002, etanercept vs placebo

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

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

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

### *Doentes adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica*

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

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

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

Respostas clínicas na Semana 12 no período de dupla ocultação	Placebo n = 106 a 109*	Etanercept n = 103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
ASAS remissão parcial	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Alguns doentes não forneceram dados completos para cada objetivo

\*\*ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society*

\*\*\**Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  e c:  $< 0,05$ , respetivamente entre etanercept e placebo

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

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

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

### *Doentes adultos com psoríase em placas*

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

A eficácia de etanercept *versus* outras terapêuticas sistémicas em doentes com psoríase moderada a grave (que respondam a outras terapêuticas sistémicas) não foi avaliada em estudos comparativos de etanercept com outras terapêuticas sistémicas. A eficácia e segurança de etanercept foram avaliadas em quatro ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo. O objetivo primário de eficácia em todos os quatro estudos foi a percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que atingiram o PASI 75 (i.e., uma melhoria de, pelo menos, 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoríase a partir dos valores iniciais) após 12 semanas.

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



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

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

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

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

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

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

\*  $p \leq 0,0001$  comparativamente ao placebo

<sup>a</sup> Não foram efetuadas comparações estatísticas relativamente ao placebo na semana 24 nos estudos 2 e 4 porque o grupo de placebo original iniciou o tratamento com etanercept 25 mg duas vezes por semana, ou 50 mg uma vez por semana, desde a semana 13 à semana 24.

<sup>b</sup> *Dermatologist Static Global Assessment*. Limpo ou quase limpo definido por 0 ou 1 numa escala de 0 a 5.

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

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

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

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

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

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

#### *Anticorpos contra o etanercept*

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

#### População pediátrica

##### *Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil*

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

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

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

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

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

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

#### *Doentes pediátricos com psoríase em placas*

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

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

## Resultados às 12 Semanas na Psoríase em Placas em Pediatria

	<b>Etanercept 0,8 mg/kg Uma Vez por Semana (N = 106)</b>	<b>Placebo (N = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA “limpo” ou “mínimo”, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Abreviatura: sPGA-*static Physician Global Assessment*

<sup>a</sup> p < 0,0001 comparativamente com placebo.

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

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

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

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

#### Absorção

O etanercept é lentamente absorvido a partir do local de injeção por via subcutânea, atingindo a concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%. Com duas doses semanais, é esperado que as concentrações no estado estacionário sejam aproximadamente o dobro das observadas após doses únicas. Após uma dose única de 25 mg de etanercept por via subcutânea, a média da concentração sérica máxima observada em voluntários saudáveis foi de 1,65 ± 0,66 µg/ml e os resultados da área sob a curva foram 235 ± 96,6 µg.h/ml.

Os perfis das médias das concentrações séricas no estado estacionário em doentes com AR foram C<sub>máx</sub> de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C<sub>mín</sub> de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l e AUC parcial de 297 mg.h/l vs 316 mg x h/l para 50 mg de etanercept uma vez por semana (n = 21) vs 25 mg de etanercept duas vezes por semana (n = 16), respetivamente. Num ensaio aberto, cruzado, de dose única, com dois tratamentos, em voluntários saudáveis, verificou-se que o etanercept administrado como injeção de dose única de 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

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

### Distribuição

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

### Eliminação

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

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

### Linearidade

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

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

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

#### *Compromisso hepático*

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

#### *Idosos*

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

### População pediátrica

#### *Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil*

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

#### *Doentes pediátricos com psoríase em placas*

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

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Sacarose  
Cloreto de sódio  
Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado  
Hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado  
Água para preparações injetáveis

### 6.2 Incompatibilidades

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

### 6.3 Prazo de validade

36 meses

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

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

Após retirar uma seringa ou uma caneta do frigorífico, aguarde aproximadamente 30 minutos para permitir que a solução de Benepali na seringa ou na caneta atinja a temperatura ambiente. Não aqueça de qualquer outra forma. Recomenda-se depois a utilização imediata.

Benepali pode ser conservado a temperaturas até um máximo de 25°C durante um período único até quatro semanas; após o qual, não pode ser refrigerado outra vez. Benepali deve ser eliminado se não for utilizado num período de quatro semanas após ser retirado do frigorífico.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

#### 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia de vidro transparente (tipo I) com agulha de aço inoxidável, proteção de borracha da agulha e êmbolo de borracha contendo 0,98 ml de solução.

Benepali está disponível em embalagens contendo 4 seringas pré-cheias e em embalagens múltiplas contendo 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Caneta pré-cheia contendo uma seringa pré-cheia de Benepali. A seringa dentro da caneta é fabricada em vidro transparente tipo I com agulha de 27 G em aço inoxidável, proteção de borracha da agulha e êmbolo de plástico.

Benepali está disponível em embalagens contendo 4 canetas pré-cheias e em embalagens múltiplas contendo 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

#### 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Antes da administração deve permitir-se que a seringa pré-cheia de Benepali para utilização única atinja a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). A proteção da agulha não deve ser removida enquanto se permite que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente. A solução deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor ou de cor amarelo-pálido, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas.

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

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

#### 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Antes da administração deve permitir-se que as canetas pré-cheias de Benepali para utilização única atinjam a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). A proteção da agulha não deve ser removida enquanto se permite que a caneta pré-cheia atinja a temperatura ambiente. Por observação da janela de inspeção, a solução deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor ou de cor amarelo-pálido, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas.

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

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 14 de janeiro de 2016

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA) ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
3400 Hillerød  
Dinamarca

Samsung BioLogics Co., Ltd.  
300, Songdo bio-daero  
Yeonsu-gu, Incheon City, 21987,  
República da Coreia

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
3400 Hillerød  
Dinamarca

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

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

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

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

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

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

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e

quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

1. Antes do lançamento em cada estado-membro, o titular de autorização de introdução no mercado tem de acordar o material educativo final com a autoridade competente nesse estado-membro, consistindo esse material das informações, fornecidas a todos os profissionais de saúde que se prevê prescrevam o produto, sobre a utilização correta e segura da caneta pré-cheia/seringa pré-cheia, informação de que o produto não se destina a uso em crianças e adolescentes com peso inferior a 62,5 kg e também um Cartão de Alerta do Doente, que é entregue aos doentes que utilizam Benepali.

2. O material educativo do profissional de saúde deve contar os seguintes elementos-chave:

- Guia de ensino para facilitar a formação dos doentes na utilização segura da caneta pré-cheia/seringa pré-cheia
- Um dispositivo de demonstração sem agulha
- Material para lembrar aos profissionais de saúde que o Benepali não se destina a uso em crianças e adolescentes com peso inferior a 62,5 kg
- Materiais informativos para partilhar com os doentes.

3. O Cartão de Alerta do Doente deve conter os seguintes elementos-chave para os doentes tratados com Benepali:

- O risco de infeções oportunistas e tuberculose (TB)
- O risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC)
- Benepali não se destina a ser usado em crianças e adolescentes com peso inferior a 62,5 kg.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM (SERINGA PRÉ-CHEIA DE 25 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Benepali 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
etanercept

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

Cada seringa contém 25 mg de etanercept.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Sacarose, cloreto de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

4 seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

Puxar para abrir

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Baixos

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

EU/1/15/1074/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Benepali 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 8 E 24 (COM CAIXA AZUL)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Benepali 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
etanercept

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

Cada seringa contém 25 mg de etanercept.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Sacarose, cloreto de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

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

Embalagem múltipla: 24 (6 embalagens de 4) seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**



Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

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

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

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

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

EU/1/15/1074/006 embalagem múltipla de 8 seringas pré-cheias (2 embalagens de 4)  
EU/1/15/1074/007 embalagem múltipla de 24 seringas pré-cheias (6 embalagens de 4)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Benepali 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÉDIA NA EMBALAGEM MÚLTIPLA (4 SERINGAS PRÉ-CHEIAS)  
(SEM CAIXA AZUL)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Benepali 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
etanercept

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

Cada seringa contém 25 mg de etanercept.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Sacarose, cloreto de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

4 seringas pré-cheias

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Puxar para abrir

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Baixos

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

EU/1/15/1074/006 embalagem múltipla de 8 seringas pré-cheias (2 embalagens de 4)

EU/1/15/1074/007 embalagem múltipla de 24 seringas pré-cheias (6 embalagens de 4)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Benepali 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERIOR (2 SERINGAS PRÉ-CHEIAS DE 25 mg) SEM CAIXA AZUL**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Benepali 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
etanercept

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

Cada seringa contém 25 mg de etanercept.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Sacarose, cloreto de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

2 seringas pré-cheias  
Não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

Abrir

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO****13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Benepali 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO (SERINGA PRÉ-CHEIA DE 25 mg)**

**1. NOME DO MECIAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Benepali 25 mg injetável  
etanercept  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

25 mg/0,5 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM (SERINGA PRÉ-CHEIA DE 50 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Benepali 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
etanercept

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

Cada seringa contém 50 mg de etanercept.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Sacarose, cloreto de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

4 seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

Puxar para abrir

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Baixos

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

EU/1/15/1074/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Benepali 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 12 (3 EMBALAGENS DE 4 SERINGAS PRÉ-CHEIAS)  
(COM CAIXA AZUL)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Benepali 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
etanercept

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

Cada seringa contém 50 mg de etanercept.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Sacarose, cloreto de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

Embalagem múltipla: 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

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

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

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

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

EU/1/15/1074/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Benepali 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÉDIA NA EMBALAGEM MÚLTIPLA (4 SERINGAS PRÉ-CHEIAS)  
(SEM CAIXA AZUL)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Benepali 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
etanercept

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

Cada seringa contém 50 mg de etanercept.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Sacarose, cloreto de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

4 seringas pré-cheias

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Puxar para abrir

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Baixos

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

EU/1/15/1074/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Benepali 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERIOR (2 SERINGAS PRÉ-CHEIAS DE 50 mg) SEM CAIXA AZUL**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Benepali 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
etanercept

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

Cada seringa contém 50 mg de etanercept.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Sacarose, cloreto de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

2 seringas pré-cheias  
Não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

Abrir

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO****13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Benepali 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO (SERINGA PRÉ-CHEIA DE 50 mg)**

**1. NOME DO MECIAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Benepali 50 mg injetável  
etanercept  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

50 mg/1 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM (CANETA PRÉ-CHEIA DE 50 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Benepali 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
etanercept

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

Cada caneta contém 50 mg de etanercept.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Sacarose, cloreto de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

4 canetas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

Puxar para abrir

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Baixos

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

EU/1/15/1074/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Benepali 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 12 (3 EMBALAGENS DE 4 CANETAS PRÉ-CHEIAS) (COM CAIXA AZUL)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Benepali 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
etanercept

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

Cada caneta contém 50 mg de etanercept.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Sacarose, cloreto de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

Embalagem múltipla: 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

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

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

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

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

EU/1/15/1074/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Benepali 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÉDIA NA EMBALAGEM MÚLTIPLA (4 CANETAS PRÉ-CHEIAS)  
(SEM CAIXA AZUL)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Benepali 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
etanercept

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

Cada caneta contém 50 mg de etanercept.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Sacarose, cloreto de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

4 canetas pré-cheias

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Puxar para abrir

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Baixos

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

EU/1/15/1074/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Benepali 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERIOR (2 CANETAS PRÉ-CHEIAS DE 50 mg) SEM CAIXA AZUL**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Benepali 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
etanercept

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

Cada caneta contém 50 mg de etanercept.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Sacarose, cloreto de sódio, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

2 canetas pré-cheias  
Não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

Abrir

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO****13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Benepali 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO (CANETA PRÉ-CHEIA DE 50 mg)**

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

Benepali 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
etanercept  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

50 mg/1 ml

**6. OUTRAS**



**Cartão de alerta do doente**  
**Benepali**  
**Etanercept**

Este cartão contém informação de segurança importante de que deverá ter conhecimento antes da administração de Benepali e durante o tratamento com Benepali. Se não compreender esta informação, peça ao seu médico para lhe explicar.

- Mostre este cartão a qualquer médico envolvido no seu tratamento ou no tratamento da criança.

**Uso em crianças e adolescentes**

Benepali não é indicado para utilização em crianças e adolescentes com peso inferior a 62,5 kg. Em caso de dúvida, pergunte ao seu médico.

**Infeções**

Benepali pode aumentar o risco de contrair infeções, o que poderá ser grave.

- Não deverá utilizar Benepali se tiver uma infeção. Se não tiver a certeza, pergunte ao seu médico.
- Se desenvolver sintomas sugestivos de infeções, como febre, tosse persistente, perda de peso ou apatia, consulte imediatamente um médico.
- Deverá ser avaliado em relação a tuberculose (TB). Peça ao seu médico para registar abaixo as datas e os resultados do seu último rastreio de TB:

Teste: \_\_\_\_\_ Teste: \_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
Resultados: \_\_\_\_\_ Resultados: \_\_\_\_\_

- Peça ao seu médico para indicar outros medicamentos que possam aumentar o risco de infeção.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Insuficiência cardíaca congestiva**

- Se tiver insuficiência cardíaca congestiva e pensar que os seus sintomas (p. ex., dificuldade em respirar ou inchaço dos pés) se estão a agravar, ou se tiver novo aparecimento desses sintomas, consulte imediatamente um médico.

**Outras informações (por favor, preencha)**

Nome do doente: \_\_\_\_\_  
Nome do médico: \_\_\_\_\_  
Telefone do médico: \_\_\_\_\_

- Tenha este cartão sempre consigo até 2 meses após a última dose de Benepali, uma vez que poderão ocorrer efeitos secundários após a última dose de Benepali.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Benepali 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia etanercept

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

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

#### **O que contém este folheto**

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

#### **1. O que é Benepali e para que é utilizado**

O Benepali contém a substância ativa, etanercept.

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

Em adultos (com 18 ou mais anos de idade), Benepali pode ser utilizado para:

- **artrite reumatoide** moderada ou grave;
- **artrite psoriática**;
- **espondiloartrite axial** grave incluindo **espondilite anquilosante**;
- **psoríase** moderada ou grave.

Em cada caso, Benepali é normalmente utilizado quando outros tratamentos amplamente utilizados não resultaram suficientemente bem ou não são adequados para si.

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

Em doentes com **artrite psoriática** envolvendo múltiplas articulações, o Benepali pode melhorar a sua capacidade para efetuar as tarefas diárias habituais.

Em doentes com **múltiplas articulações simétricas doridas ou inchadas** (por ex., mãos, punhos e pés), o Benepali pode atrasar a lesão estrutural causada pela doença nessas articulações.

O Benepali pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes:

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:
  - Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior.
  - Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior.
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar.
- Psoríase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapias sistémicas.

## 2. O que precisa de saber antes de utilizar Benepali

### Não utilize Benepali

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

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Benepali.

- **Reações alérgicas:** Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a injetar o Benepali e contacte imediatamente o seu médico.
- **Infeções/cirurgia:** Se surgir uma nova infecção em si ou na criança ou se vai ser submetido ou a criança vai ser submetida a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento com Benepali.
- **Infeções/diabetes:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem uma história de infeções repetidas ou se sofre de diabetes ou de outras doenças que aumentem o risco de infecção.
- **Infeções/acompanhamento:** Informe o seu médico de qualquer viagem recente fora da Europa. Se desenvolver ou a criança desenvolver sintomas de uma infecção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhá-lo ou à criança relativamente à presença de infeções após terminar o tratamento com Benepali.
- **Tuberculose:** Dado que foram comunicados casos de tuberculose em doentes tratados com

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

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

### Crianças e adolescentes

Benepali não é indicado para utilização em crianças e adolescentes com peso inferior a 62,5 kg.

- **Vacinação:** Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de iniciar o

tratamento com Benepali. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com Benepali. Por favor, consulte o seu médico antes de receber ou de a criança receber qualquer vacina.

- **Doença inflamatória do intestino (DII):** Em doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ) tratados com etanercept tem havido casos de DII. Informe o médico se a criança mostrar sinais de cólicas ou dor abdominais, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes.

Benepali não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos ou com peso inferior a 62,5 kg, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos ou com peso inferior a 62,5 kg, ou em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos ou com peso inferior a 62,5 kg.

### **Outros medicamentos e Benepali**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar (ou a criança) outros medicamentos (incluindo sulfassalazina), mesmo que não tenham sido receitados pelo seu médico.

**Não deve** ou a criança não deve **utilizar** Benepali com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

### **Gravidez e amamentação**

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas, durante o tratamento com Benepali e nas três semanas após a descontinuação do tratamento, a utilizar contraceção apropriada para evitar a gravidez.

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

Se tiver tomado Benepali durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infeção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido etanercept durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam etanercept ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto, não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido etanercept durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé. É importante que informe o médico assistente do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Benepali durante a gravidez, antes de ser administrada qualquer vacina ao bebé (para mais informações ver secção 2, “Vacinação”).

As mulheres que estejam a utilizar Benepali não deverão amamentar, uma vez que o Benepali passa para o leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não existem informações se a utilização de Benepali tem efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Benepali contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, i.e., essencialmente ‘isento de sódio’.

## **3. Como utilizar Benepali**

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

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

### **Utilização em doentes adultos (com 18 ou mais anos de idade)**

#### Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial, incluindo espondilite anquilosante

A dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg administrada uma vez por semana, por injeção debaixo da pele.

No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para injetar o Benepali.

#### Psoríase em placas

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

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

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

### **Utilização em crianças e adolescentes**

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença. O seu médico irá determinar a dose correta para a criança e vai prescrever a dosagem apropriada de etanercept. Doentes pediátricos com peso de 62,5 kg ou superior podem ser doseados com uma dose de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg administrada uma vez por semana utilizando uma seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia com dose fixa.

Estão disponíveis outros produtos com etanercept com formas posológicas adequadas.

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior, a dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior, a dose habitual é de 50 mg e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de Benepali não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

O médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

### **Modo e via de administração**

O Benepali é administrado através de uma injeção debaixo da pele (via subcutânea).

**São fornecidas instruções detalhadas sobre a administração do Benepali na secção 7, “Instruções de utilização”.** Não misturar a solução de Benepali com qualquer outro medicamento.

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

### **Se utilizar mais Benepali do que deveria**

Se tiver utilizado mais Benepali do que deveria (quer seja por injetar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), **fale com um médico ou farmacêutico de imediato.**

Tenha sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

### **Caso se tenha esquecido de injetar Benepali**

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

### **Se parar de utilizar Benepali**

Se parar de utilizar Benepali os seus sintomas podem reaparecer.

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

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

### **Reações alérgicas**

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

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

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

### **Efeitos secundários graves**

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

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



- persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga;
- Sinais de **inflamação dos vasos sanguíneos**, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele, ou comichão.

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

Os efeitos secundários conhecidos do Benepali incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):  
Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infeções do trato urinário e infeções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódulos negros, vermelhidão, comichão, dor e inchaço).  
Reações no local da injeção (estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento).  
Alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado anteriormente.
- **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):  
Reações alérgicas; febre; erupção na pele; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).
- **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):  
Infeções graves (incluindo pneumonia, infeções profundas da pele, infeções das articulações, infeção do sangue e infeções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento); inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a categoria de frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente); cólicas abdominais e dor abdominal, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes (sinais de problemas nos intestinos).
- **Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):  
Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente); infeções oportunistas (infeções que ocorrem devido a um sistema imunitário enfraquecido); Reações liquenóides (erupção cutânea de cor vermelha-arroxeadada com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas).
- **Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue; danos nos nervos, incluindo síndrome de Guillain-Barré (uma patologia grave que pode afetar a respiração e danificar órgãos do corpo); necrólise epidérmica tóxica (uma doença de pele com perigo de vida).

- **Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); ativação excessiva das células brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos); recidiva de hepatite B (infecção do fígado); agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele); Listeria (uma infecção bacteriana).

### **Efeitos secundários em crianças e adolescentes**

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

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## **5. Como conservar Benepali**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da seringa pré-cheia, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

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

Após retirar a seringa do frigorífico, **aguarde aproximadamente 30 minutos para permitir que a solução de Benepali na seringa atinja a temperatura ambiente**. Não aqueça de qualquer outra forma. Recomenda-se depois a utilização imediata.

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

Inspeccione a solução contida na seringa. A mesma deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor ou de cor amarelo-pálido, podendo conter pequenas partículas de proteína quase transparentes ou brancas.

Esta aparência é normal para o Benepali. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução, consulte o seu farmacêutico.

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

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Benepali

- A substância ativa é o etanercept. Cada seringa pré-cheia contém 25 mg de etanercept.
- Os outros componentes são sacarose, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado, e água para injetáveis.

### Qual o aspeto de Benepali e conteúdo da embalagem

O Benepali é fornecido como uma seringa pré-cheia contendo uma solução injetável (injeção) límpida a ligeiramente opalescente, incolor ou de cor amarelo-pálido.

Benepali está disponível em embalagens contendo 4 seringas pré-cheias, embalagens múltiplas compreendendo 2 caixas, cada uma contendo 4 seringas pré-cheias e embalagens múltiplas compreendendo 6 caixas, cada uma contendo 4 seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
3400 Hillerød  
Dinamarca

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

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

### België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

### България

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

### Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

### Danmark

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

### Deutschland

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

### Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė  
Tel: +370 52 14 02 60

### Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

### Magyarország

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 (0)6 1 848 04 64

### Malta

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

### Nederland

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Eesti**

Ewopharma AG Eesti filiaal  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

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

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Ewopharma AG pārstāvniecība  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom**

Biogen Idec Limited  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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

## 7. Instruções de utilização

Leia as instruções de utilização antes de começar a utilizar Benepali e sempre que aviar nova receita, pois poderá haver novas informações.

- **Não** tente administrar a injeção a si próprio, a não ser que o seu médico ou enfermeiro lhe tenham mostrado como deve fazê-lo.

**Uma seringa pré-cheia de utilização única contém uma dose de 25 mg de Benepali.**

Escolha um local bem iluminado, com uma superfície limpa, e reúna todo o equipamento de que necessita:

- **Uma nova seringa pré-cheia de Benepali**



- **Não agite** a seringa pré-cheia.

**Não incluído na embalagem:**

- **1 compressa com álcool, gaze e adesivo**



- **Recipiente para objetos perfurocortantes**



### A. Antes de começar

#### 1. Inspeção a seringa pré-cheia:

**Verifique o prazo de validade no rótulo da seringa pré-cheia.**

- **Não** utilize a seringa pré-cheia para além do prazo de validade.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se tiver caído sobre uma superfície dura, porque os componentes no interior da seringa pré-cheia poderão partir-se.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se faltar a tampa da agulha ou não estiver firmemente colocada.

#### 2. Inspeção a solução:

**Observe o medicamento na seringa pré-cheia.**

O medicamento deve ser límpido a ligeiramente opalescente, incolor ou de cor amarelo-pálido, podendo conter pequenas partículas de proteína quase transparentes ou brancas.

- **Não** utilize a solução se esta se apresentar com alteração da cor, turva ou se apresentar

partículas diferentes das descritas acima.

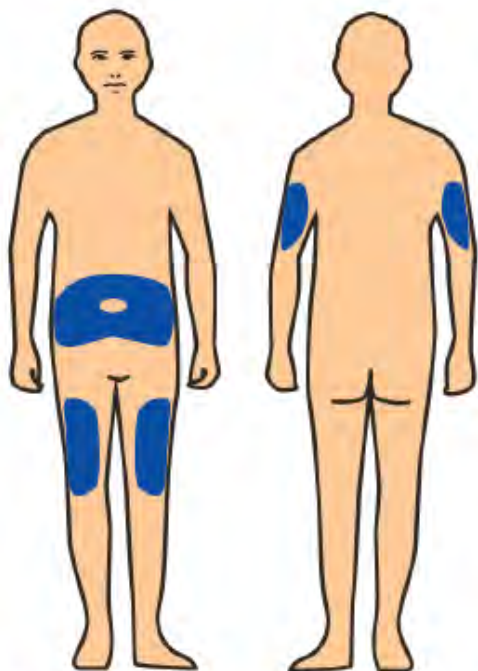
**3. Deixe o medicamento atingir a temperatura ambiente:**

**Retire uma seringa pré-cheia do frigorífico e deixe-a à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes de injetar.**

Isto é importante para que seja mais fácil e confortável injetar o medicamento.

- **Não** remova a proteção da agulha até estar pronto para injetar.
- **Não** utilize fontes de calor, tais como micro-ondas ou água quente, para aquecer o Benepali.

**4. Escolha o local de injeção:**



**Parte da frente    Parte de trás**

**A seringa pré-cheia de Benepali destina-se a injeção subcutânea. Deve ser injetada na coxa, abdômen ou parte de trás da porção superior do braço (ver imagem à esquerda).**

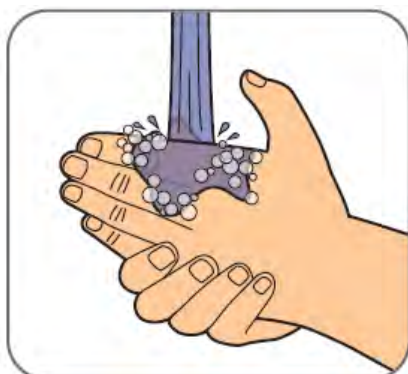
**Proceda à rotação dos locais para cada injeção.**

Se estiver a injetar no abdômen, escolha um local que se situe pelo menos a 5 cm do umbigo.

- **Não** injete em áreas vermelhas, duras, com nódulos negros ou sensíveis à palpação.
- **Não** injete em zonas com cicatrizes ou estrias.
- Se tiver psoríase, **não** injete em zonas da pele elevadas, espessas, vermelhas ou com descamação, ou com lesões.

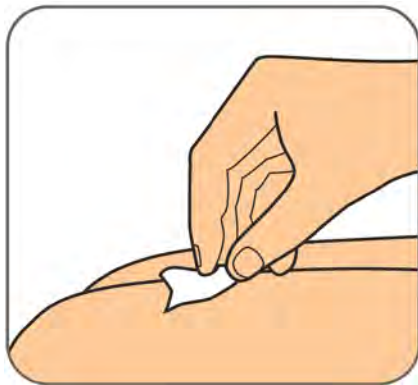
**B. Passos da injeção**

**Passo 1:**



**Lave as mãos com água e sabão.**

**Passo 2:**

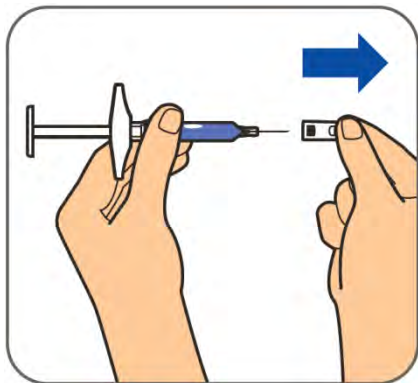


**Limpe a pele no local de injeção com uma compressa com álcool.**

Ver “Escolha o local de injeção” para obter orientações sobre a escolha de um local de injeção.

- **Não** toque novamente nesta área antes de administrar a injeção.

**Passo 3:**

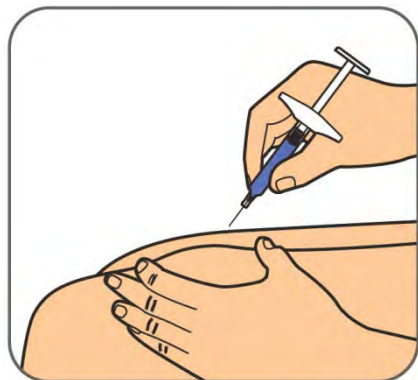


**Remova a proteção da agulha, puxando-a a direito e elimine-a no caixote do lixo ou recipiente para objetos perfurocortantes.**

Ver “Escolha o local de injeção” para obter orientações sobre a escolha de um local de injeção.

- **Não** rode nem dobre a tampa da agulha enquanto a remove, pois poderá danificar a agulha.
- **Não** toque na haste do êmbolo enquanto remove a tampa da agulha.
- **Nunca volte a tapar a agulha.**

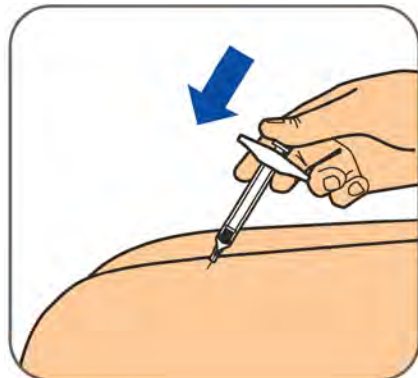
**Passo 4:**



**Faça uma prega de pele no local de injeção limpo. Segure a seringa pré-cheia fazendo um ângulo de 45° com a pele. Com um movimento rápido, como se estivesse a atirar um dardo, insira a agulha totalmente na pele.**

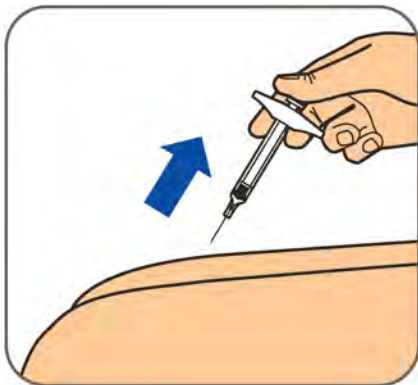
Quando a agulha estiver completamente inserida na pele, largue a pele que estava a segurar.

**Passo 5:**



**Empurre lentamente o êmbolo para injetar toda a solução de Benepali.**

### Passo 6:



**Quando a seringa estiver vazia, retire a agulha da pele no mesmo ângulo com que foi inserida.**

- **Nunca** volte a tapar a agulha. Se o fizer, poderá picar-se com a agulha.

### Eliminação:



**Elimine toda a seringa num recipiente para objetos perfurocortantes aprovado.**

Confira com o seu profissional de saúde as instruções sobre como eliminar corretamente um recipiente para objetos perfurocortantes cheio. Estes recipientes podem ser comprados na sua farmácia local.

- **Não** deite o recipiente para objetos perfurocortantes no recipiente do lixo doméstico.
- **Não** recicle.
- **Não** reutilize a seringa pré-cheia de Benepali.
- **Mantenha sempre o recipiente fora da vista e do alcance das crianças.**

### C. Cuidados com o local de injeção

Se houver hemorragia no local de injeção, pressione-o com uma compressa de gaze.

- **Não** esfregue o local de injeção.

Se necessário, coloque um penso no local de injeção.



## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Benepali 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia etanercept

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

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

#### **O que contém este folheto**

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

#### **1. O que é Benepali e para que é utilizado**

O Benepali contém a substância ativa, etanercept.

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

Em adultos (com 18 ou mais anos de idade), Benepali pode ser utilizado para:

- **artrite reumatoide** moderada ou grave;
- **artrite psoriática**;
- **espondiloartrite axial** grave incluindo **espondilite anquilosante**;
- **psoríase** moderada ou grave.

Em cada caso, Benepali é normalmente utilizado quando outros tratamentos amplamente utilizados não resultaram suficientemente bem ou não são adequados para si.

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

Em doentes com **artrite psoriática** envolvendo múltiplas articulações, o Benepali pode melhorar a sua capacidade para efetuar as tarefas diárias habituais.

Em doentes com **múltiplas articulações simétricas doridas ou inchadas** (por ex., mãos, punhos e pés), o Benepali pode atrasar a lesão estrutural causada pela doença nessas articulações.

O Benepali pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes:

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:
  - Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior.
  - Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior.
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar.
- Psoríase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapias sistémicas.

## 2. O que precisa de saber antes de utilizar Benepali

### Não utilize Benepali

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

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Benepali.

- **Reações alérgicas:** Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a injetar o Benepali e contacte imediatamente o seu médico.
- **Infeções/cirurgia:** Se surgir uma nova infecção em si ou na criança ou se vai ser submetido ou a criança vai ser submetida a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento com Benepali.
- **Infeções/diabetes:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem uma história de infeções repetidas ou se sofre de diabetes ou de outras doenças que aumentem o risco de infecção.
- **Infeções/acompanhamento:** Informe o seu médico de qualquer viagem recente fora da Europa. Se desenvolver ou a criança desenvolver sintomas de uma infecção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhá-lo ou à criança relativamente à presença de infeções após terminar o tratamento com Benepali.
- **Tuberculose:** Dado que foram comunicados casos de tuberculose em doentes tratados com

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

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

### Crianças e adolescentes

Benepali não é indicado para utilização em crianças e adolescentes com peso inferior a 62,5 kg.

- **Vacinação:** Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de iniciar o

tratamento com Benepali. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com Benepali. Por favor, consulte o seu médico antes de receber ou de a criança receber qualquer vacina.

- **Doença inflamatória do intestino (DII):** Em doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ) tratados com etanercept tem havido casos de DII. Informe o médico se a criança mostrar sinais de cólicas ou dor abdominais, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes.

Benepali não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos ou com peso inferior a 62,5 kg, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos ou com peso inferior a 62,5 kg, ou em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos ou com peso inferior a 62,5 kg.

### **Outros medicamentos e Benepali**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar (ou a criança) outros medicamentos (incluindo sulfassalazina), mesmo que não tenham sido receitados pelo seu médico.

**Não deve** ou a criança não deve **utilizar** Benepali com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

### **Gravidez e amamentação**

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas, durante o tratamento com Benepali e nas três semanas após a descontinuação do tratamento, a utilizar contraceção apropriada para evitar a gravidez.

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

Se tiver tomado Benepali durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infeção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido etanercept durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam etanercept ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto, não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido etanercept durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé. É importante que informe o médico assistente do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Benepali durante a gravidez, antes de ser administrada qualquer vacina ao bebé (para mais informações ver secção 2, “Vacinação”).

As mulheres que estejam a utilizar Benepali não deverão amamentar, uma vez que o Benepali passa para o leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não existem informações se a utilização de Benepali tem efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Benepali contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, i.e., essencialmente ‘isento de sódio’.

## **3. Como utilizar Benepali**

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

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

### **Utilização em doentes adultos (com 18 ou mais anos de idade)**

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial, incluindo espondilite anquilosante

A dose habitual é de 50 mg administrada uma vez por semana, por injeção debaixo da pele.

No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para injetar o Benepali.

### Psoríase em placas

A dose habitual é de 50 mg uma vez por semana.

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

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

### **Utilização em crianças e adolescentes**

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença. O seu médico irá determinar a dose correta para a criança e vai prescrever a dosagem apropriada de etanercept. Doentes pediátricos com peso de 62,5 kg ou superior podem ser doseados com 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg administrada uma vez por semana, utilizando uma seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia com dose fixa.

Estão disponíveis outros produtos com etanercept com formas posológicas adequadas.

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior, a dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior, a dose habitual é de 50 mg e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de Benepali não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

O médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

### **Modo e via de administração**

O Benepali é administrado através de uma injeção debaixo da pele (via subcutânea).

**São fornecidas instruções detalhadas sobre a administração do Benepali na secção 7, “Instruções de utilização”.** Não misturar a solução de Benepali com qualquer outro medicamento.

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

### **Se utilizar mais Benepali do que deveria**

Se tiver utilizado mais Benepali do que deveria (quer seja por injetar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), **fale com um médico ou farmacêutico de imediato.**

Tenha sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

### **Caso se tenha esquecido de injetar Benepali**

Se esquecer uma dose deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois,

continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de utilizar Benepali**

Se parar de utilizar Benepali os seus sintomas podem reaparecer.

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

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

### **Reações alérgicas**

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

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

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

### **Efeitos secundários graves**

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

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

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

Os efeitos secundários conhecidos do Benepali incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):  
Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infeções do trato urinário e infeções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódulos negros, vermelhidão, comichão, dor e inchaço).  
Reações no local da injeção (estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento).  
Alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado anteriormente.
- **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):  
Reações alérgicas; febre; erupção na pele; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).
- **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):  
Infeções graves (incluindo pneumonia, infeções profundas da pele, infeções das articulações, infeção do sangue e infeções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento); inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a categoria de frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente); cólicas abdominais e dor abdominal, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes (sinais de problemas nos intestinos).
- **Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):  
Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente); infeções oportunistas (infeções que ocorrem devido a um sistema imunitário enfraquecido); Reações liquenóides (erupção cutânea de cor vermelha-arroxeadada com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas).
- **Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):  
Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue; danos nos nervos, incluindo síndrome de Guillain-Barré (uma patologia grave que pode afetar a respiração e

danificar órgãos do corpo); necrólise epidérmica tóxica (uma doença de pele com perigo de vida).

- **Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); ativação excessiva das células brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos); recidiva de hepatite B (infecção do fígado); agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele); Listeria (uma infecção bacteriana).

### **Efeitos secundários em crianças e adolescentes**

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

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## **5. Como conservar Benepali**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da seringa pré-cheia, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

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

Após retirar a seringa do frigorífico, **aguarde aproximadamente 30 minutos para permitir que a solução de Benepali na seringa atinja a temperatura ambiente**. Não aqueça de qualquer outra forma. Recomenda-se depois a utilização imediata.

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

Inspeccione a solução contida na seringa. A mesma deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor ou de cor amarelo-pálido, podendo conter pequenas partículas de proteína quase transparentes ou brancas.

Esta aparência é normal para o Benepali. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução, consulte o seu farmacêutico.

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



## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Benepali

- A substância ativa é o etanercept. Cada seringa pré-cheia contém 50 mg de etanercept.
- Os outros componentes são sacarose, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado, e água para injetáveis.

### Qual o aspeto de Benepali e conteúdo da embalagem

O Benepali é fornecido como uma seringa pré-cheia contendo uma solução injetável (injeção) límpida a ligeiramente opalescente, incolor ou de cor amarelo-pálido.

Benepali está disponível em embalagens contendo 4 seringas pré-cheias e embalagens múltiplas compreendendo 3 caixas, cada uma contendo 4 seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
3400 Hillerød  
Dinamarca

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

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

### België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

### Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė  
Tel: +370 52 14 02 60

### България

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

### Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

### Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

### Magyarország

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 (0)6 1 848 04 64

### Danmark

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

### Malta

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

### Deutschland

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

### Nederland

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Eesti**

Ewopharma AG Eesti filiaal  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

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

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Ewopharma AG pārstāvniecība  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom**

Biogen Idec Limited  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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

## 7. Instruções de utilização

Leia as instruções de utilização antes de começar a utilizar Benepali e sempre que aviar nova receita, pois poderá haver novas informações.

- **Não** tente administrar a injeção a si próprio, a não ser que o seu médico ou enfermeiro lhe tenham mostrado como deve fazê-lo.

**Uma seringa pré-cheia de utilização única contém uma dose de 50 mg de Benepali.**

Escolha um local bem iluminado, com uma superfície limpa, e reúna todo o equipamento de que necessita:

- **Uma nova seringa pré-cheia de Benepali**



- **Não agite** a seringa pré-cheia.

**Não incluído na embalagem:**

- **1 compressa com álcool, gaze e adesivo**



- **Recipiente para objetos perfurocortantes**



### A. Antes de começar

#### 1. Inspeção a seringa pré-cheia:

**Verifique o prazo de validade no rótulo da seringa pré-cheia.**

- **Não** utilize a seringa pré-cheia para além do prazo de validade.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se tiver caído sobre uma superfície dura, porque os componentes no interior da seringa pré-cheia poderão partir-se.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se faltar a tampa da agulha ou não estiver firmemente colocada.

#### 2. Inspeção a solução:

**Observe o medicamento na seringa pré-cheia.**

O medicamento deve ser límpido a ligeiramente opalescente, incolor ou de cor amarelo-pálido, podendo conter pequenas partículas de proteína quase transparentes ou brancas.

- **Não** utilize a solução se esta se apresentar com alteração da cor, turva ou se apresentar

partículas diferentes das descritas acima.

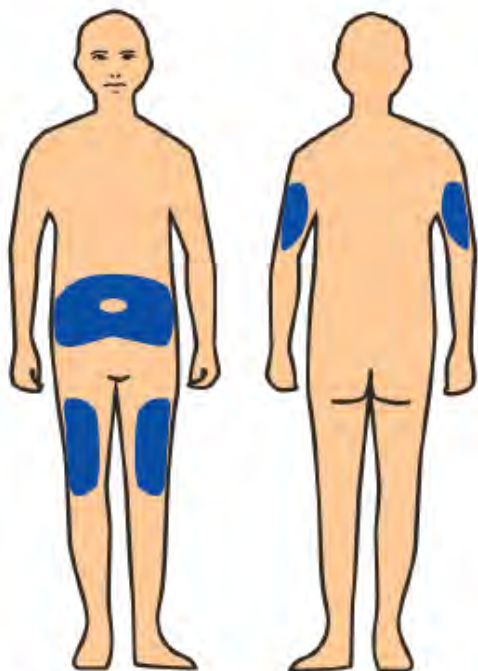
**3. Deixe o medicamento atingir a temperatura ambiente:**

**Retire uma seringa pré-cheia do frigorífico e deixe-a à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes de injetar.**

Isto é importante para que seja mais fácil e confortável injetar o medicamento.

- **Não** remova a proteção da agulha até estar pronto para injetar.
- **Não** utilize fontes de calor, tais como micro-ondas ou água quente, para aquecer o Benepali.

**4. Escolha o local de injeção:**



**Parte da frente      Parte de trás**

**A seringa pré-cheia de Benepali destina-se a injeção subcutânea. Deve ser injetada na coxa, abdômen ou parte de trás da porção superior do braço (ver imagem à esquerda).**

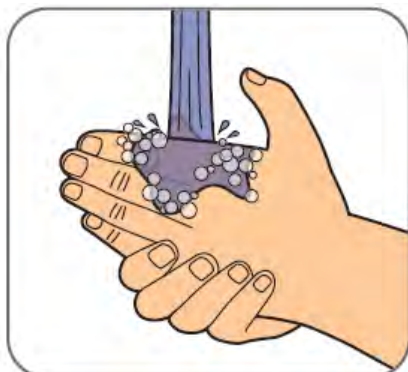
**Proceda à rotação dos locais para cada injeção.**

Se estiver a injetar no abdômen, escolha um local que se situe pelo menos a 5 cm do umbigo.

- **Não** injete em áreas vermelhas, duras, com nódulos negros ou sensíveis à palpação.
- **Não** injete em zonas com cicatrizes ou estrias.
- Se tiver psoríase, **não** injete em zonas da pele elevadas, espessas, vermelhas ou com descamação, ou com lesões.

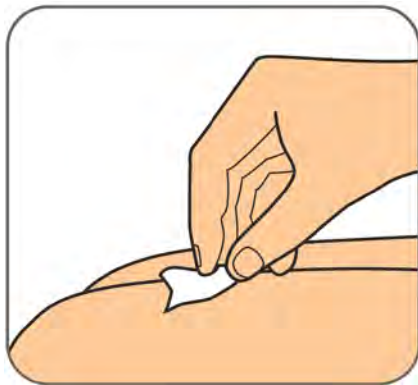
**B. Passos da injeção**

**Passo 1:**



**Lave as mãos com água e sabão.**

**Passo 2:**

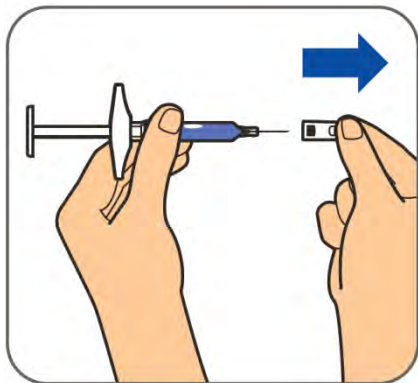


**Limpe a pele no local de injeção com uma compressa com álcool.**

Ver “Escolha o local de injeção” para obter orientações sobre a escolha de um local de injeção.

- **Não** toque novamente nesta área antes de administrar a injeção.

**Passo 3:**

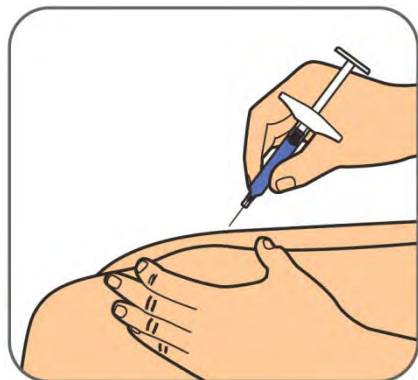


**Remova a proteção da agulha, puxando-a a direito e elimine-a no caixote do lixo ou recipiente para objetos perfurocortantes.**

Ver “Escolha o local de injeção” para obter orientações sobre a escolha de um local de injeção.

- **Não** rode nem dobre a tampa da agulha enquanto a remove, pois poderá danificar a agulha.
- **Não** toque na haste do êmbolo enquanto remove a tampa da agulha.
- **Nunca volte a tapar a agulha.**

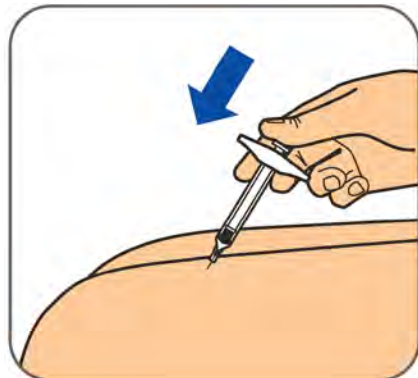
**Passo 4:**



**Faça uma prega de pele no local de injeção limpo. Segure a seringa pré-cheia fazendo um ângulo de 45° com a pele. Com um movimento rápido, como se estivesse a atirar um dardo, insira a agulha totalmente na pele.**

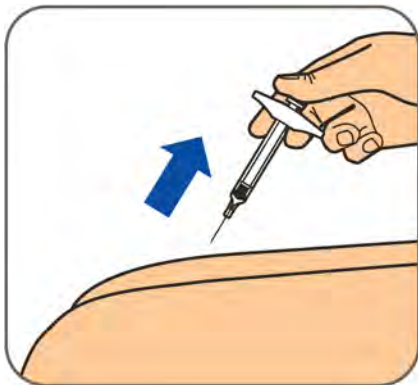
Quando a agulha estiver completamente inserida na pele, largue a pele que estava a segurar.

**Passo 5:**



**Empurre lentamente o êmbolo para injetar toda a solução de Benepali.**

### Passo 6:



**Quando a seringa estiver vazia, retire a agulha da pele no mesmo ângulo com que foi inserida.**

- **Nunca** volte a tapar a agulha. Se o fizer, poderá picar-se com a agulha.

### Eliminação:



**Elimine toda a seringa num recipiente para objetos perfurocortantes aprovado.**

Confira com o seu profissional de saúde as instruções sobre como eliminar corretamente um recipiente para objetos perfurocortantes cheio. Estes recipientes podem ser comprados na sua farmácia local.

- **Não** deite o recipiente para objetos perfurocortantes no recipiente do lixo doméstico.
- **Não** recicle.
- **Não** reutilize a seringa pré-cheia de Benepali.
- **Mantenha sempre o recipiente fora da vista e do alcance das crianças.**

### C. Cuidados com o local de injeção

Se houver hemorragia no local de injeção, pressione-o com uma compressa de gaze.

- **Não** esfregue o local de injeção.

Se necessário, coloque um penso no local de injeção.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Benepali 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia etanercept

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

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

#### **O que contém este folheto**

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

#### **1. O que é Benepali e para que é utilizado**

O Benepali contém a substância ativa, etanercept.

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

Em adultos (com 18 ou mais anos de idade), Benepali pode ser utilizado para:

- **artrite reumatoide** moderada ou grave;
- **artrite psoriática**;
- **espondiloartrite axial** grave incluindo **espondilite anquilosante**;
- **psoríase** moderada ou grave.

Em cada caso, Benepali é normalmente utilizado quando outros tratamentos amplamente utilizados não resultaram suficientemente bem ou não são adequados para si.

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

Em doentes com **artrite psoriática** envolvendo múltiplas articulações, o Benepali pode melhorar a sua capacidade para efetuar as tarefas diárias habituais.

Em doentes com **múltiplas articulações simétricas doridas ou inchadas** (por ex., mãos, punhos e pés), o Benepali pode atrasar a lesão estrutural causada pela doença nessas articulações.

O Benepali pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes:

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:
  - Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior.
  - Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior.
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar.
- Psoríase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapias sistémicas.

## 2. O que precisa de saber antes de utilizar Benepali

### Não utilize Benepali

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

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Benepali.

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



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

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

### Crianças e adolescentes

Benepali não é indicado para utilização em crianças e adolescentes com peso inferior a 62,5 kg.

- **Vacinação:** Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de iniciar o

tratamento com Benepali. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com Benepali. Por favor, consulte o seu médico antes de receber ou de a criança receber qualquer vacina.

- **Doença inflamatória do intestino (DII):** Em doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ) tratados com etanercept tem havido casos de DII. Informe o médico se a criança mostrar sinais de cólicas ou dor abdominais, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes.

Benepali não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos ou com peso inferior a 62,5 kg, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos ou com peso inferior a 62,5 kg, ou em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos ou com peso inferior a 62,5 kg.

### **Outros medicamentos e Benepali**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver ou se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos (incluindo sulfassalazina), mesmo que não tenham sido receitados pelo seu médico.

**Não deve utilizar** ou a criança **não deve utilizar** Benepali com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacina ou abatacept.

### **Gravidez e amamentação**

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas, durante o tratamento com Benepali e nas três semanas após a descontinuação do tratamento, a utilizar contraceção apropriada para evitar a gravidez.

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

Se tiver tomado Benepali durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infeção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido etanercept durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam etanercept ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto, não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido etanercept durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé. É importante que informe o médico assistente do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Benepali durante a gravidez, antes de ser administrada qualquer vacina ao bebé (para mais informações ver secção 2, “Vacinação”).

As mulheres que estejam a utilizar Benepali não deverão amamentar, uma vez que o Benepali passa para o leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não existem informações se a utilização de Benepali tem efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Benepali contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, i.e., essencialmente ‘isento de sódio’.

## **3. Como utilizar Benepali**

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

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

### **Utilização em doentes adultos (com 18 anos ou mais anos de idade)**

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial, incluindo espondilite anquilosante

A dose habitual é de 50 mg administrada uma vez por semana, por injeção debaixo da pele.

No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para injetar o Benepali.

### Psoríase em placas

A dose habitual é de 50 mg uma vez por semana.

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

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

### **Utilização em crianças e adolescentes**

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença. O seu médico irá determinar a dose correta para a criança e vai prescrever a dosagem apropriada de etanercept. Doentes pediátricos com peso de 62,5 kg ou superior podem ser doseados com 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg administrada uma vez por semana utilizando uma seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia com dose fixa.

Estão disponíveis outros produtos com etanercept com formas posológicas adequadas.

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior, a dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade e com peso de 62,5 kg ou superior, a dose habitual é de 50 mg e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de Benepali não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

O médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

### **Modo e via de administração**

O Benepali é administrado através de uma injeção debaixo da pele (via subcutânea).

**São fornecidas instruções detalhadas sobre a administração do Benepali na secção 7, “Instruções de utilização”.** Não misturar a solução de Benepali com qualquer outro medicamento.

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

### **Se utilizar mais Benepali do que deveria**

Se tiver utilizado mais Benepali do que deveria (quer seja por injetar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), **fale com um médico ou farmacêutico de imediato.**

Tenha sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

### **Caso se tenha esquecido de injetar Benepali**

Se esquecer uma dose deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois,

continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de utilizar Benepali**

Se parar de utilizar Benepali os seus sintomas podem reaparecer.

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

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

### **Reações alérgicas**

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

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

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

### **Efeitos secundários graves**

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

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

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

Os efeitos secundários conhecidos do Benepali incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):  
Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infeções do trato urinário e infeções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódulos negros, vermelhidão, comichão, dor e inchaço).  
Reações no local da injeção (estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento).  
Alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado anteriormente.
- **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):  
Reações alérgicas; febre; erupção na pele; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).
- **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):  
Infeções graves (incluindo pneumonia, infeções profundas da pele, infeções das articulações, infeção do sangue e infeções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento); inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a categoria de frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente); cólicas abdominais e dor abdominal, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes (sinais de problemas nos intestinos).
- **Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):  
Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente); doenças oportunistas (infeções que ocorrem devido a um sistema imunitário enfraquecido); Reações liquenóides (erupção cutânea de cor vermelha-arroxeadada com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas).
- **Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):  
Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue; danos nos nervos, incluindo síndrome de Guillain-Barré (uma patologia grave que pode afetar a respiração e

danificar órgãos do corpo); necrólise epidérmica tóxica (uma doença de pele com perigo de vida).

- **Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); ativação excessiva das células brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos); recidiva de hepatite B (infecção do fígado); agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele); Listeria (uma infecção bacteriana).

### **Efeitos secundários em crianças e adolescentes**

Os efeitos secundários e as suas frequências observados em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## **5. Como conservar Benepali**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da caneta pré-cheia, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

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

Após retirar a caneta pré-cheia do frigorífico, **aguarde aproximadamente 30 minutos para permitir que a solução de Benepali na caneta atinja a temperatura ambiente**. Não aqueça de qualquer outra forma. Recomenda-se depois a utilização imediata.

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

Inspeccione a solução contida na caneta através da janela de observação transparente. A mesma deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor ou de cor amarelo-pálido, podendo conter pequenas partículas de proteína quase transparentes ou brancas. Esta aparência é normal para o Benepali. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução, consulte o seu farmacêutico.

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

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Benepali**

- A substância ativa é o etanercept. Cada caneta pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

- Os outros componentes são sacarose, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico hepta-hidratado, e água para injetáveis.

### **Qual o aspeto de Benepali e conteúdo da embalagem**

O Benepali é fornecido como uma solução injetável numa caneta pré-cheia (solução injetável). A caneta contém uma solução injetável (injeção) límpida a ligeiramente opalescente, incolor ou de cor amarelo-pálido.

Benepali está disponível em embalagens contendo 4 canetas pré-cheias e embalagens múltiplas compreendendo 3 caixas, cada uma contendo 4 canetas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
3400 Hillerød  
Dinamarca

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

### **Lietuva**

Ewopharma AG Atstovybė  
Tel: +370 52 14 02 60

### **България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

### **Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

### **Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 (0)6 1 848 04 64

### **Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

### **Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

### **Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

### **Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

### **Eesti**

Ewopharma AG Eesti filiaal  
Tel: + 372 6 68 30 56

### **Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

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

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o.  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Ewopharma AG pārstāvniecība  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom**

Biogen Idec Limited  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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



## 7. Instruções de utilização

Leia as instruções de utilização antes de começar a utilizar Benepali e sempre que aviar nova receita, pois poderá haver novas informações.

- **Não** tente administrar a injeção a si próprio, a não ser que o seu médico ou enfermeiro lhe tenham mostrado como deve fazê-lo.

**Uma caneta pré-cheia de utilização única contém uma dose de 50 mg de Benepali.**

Escolha um local bem iluminado, com uma superfície limpa, e reúna todo o equipamento de que necessita:

- **Uma nova caneta pré-cheia de Benepali**



- **Não agite** a caneta pré-cheia.

**Não incluído na embalagem:**

- **1 compressa com álcool, gaze e adesivo**



- **Recipiente para objetos perfurocortantes**



### A. Antes de começar

#### 1. Inspeção a caneta pré-cheia:

**Verifique o prazo de validade no rótulo da caneta pré-cheia.**

- **Não** utilize a caneta pré-cheia para além do prazo de validade.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se tiver caído sobre uma superfície dura, porque os componentes no interior da caneta pré-cheia poderão partir-se.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se faltar a tampa da agulha ou não estiver firmemente colocada.

#### 2. Inspeção a solução:

**Observe o medicamento através da janela de visualização.**

O medicamento deve ser límpido a ligeiramente opalescente, incolor ou de cor amarelo-pálido, podendo conter pequenas partículas de proteína quase transparentes ou brancas.

- **Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima.**

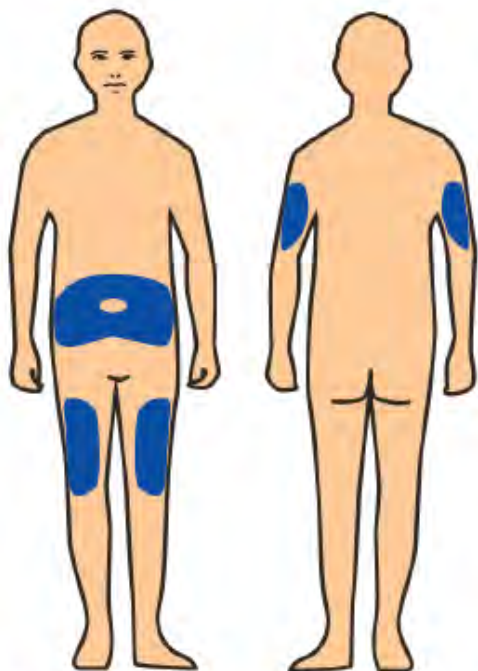
### 3. Deixe o medicamento atingir a temperatura ambiente:

Retire uma caneta pré-cheia da caixa de cartão que está guardada no frigorífico e deixe-a à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes de injetar.

Isto é importante para que seja mais fácil e confortável injetar o medicamento.

- Não remova a proteção da agulha até estar pronto para injetar.
- Não utilize fontes de calor, tais como micro-ondas ou água quente, para aquecer o Benepali.

### 4. Escolha o local de injeção:



Parte da frente      Parte de trás

A caneta pré-cheia de Benepali destina-se a injeção subcutânea. Deve ser injetada na coxa, abdômen ou parte de trás da porção superior do braço (ver imagem à esquerda).

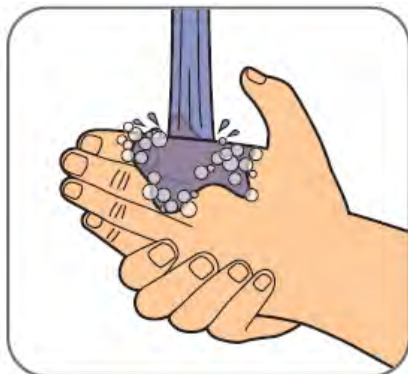
Proceda à rotação dos locais para cada injeção.

Se estiver a injetar no abdômen, escolha um local que se situe pelo menos a 5 cm do umbigo.

- Não injete em áreas vermelhas, duras, com nódulos negros ou sensíveis à palpação.
- Não injete em zonas com cicatrizes ou estrias.
- Se tiver psoríase, não injete em zonas da pele elevadas, espessas, vermelhas ou com descamação, ou com lesões.

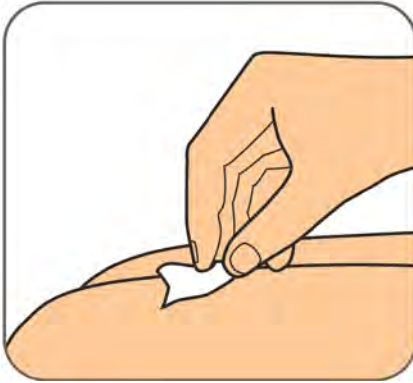
### B. Passos da injeção

#### Passo 1:



Lave as mãos com água e sabão.

**Passo 2:**

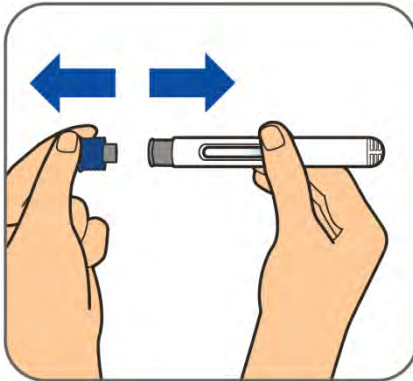


**Limpe a pele no local de injeção com uma compressa com álcool.**

Ver “Escolha o local de injeção” para obter orientações sobre a escolha de um local de injeção.

- **Não** toque novamente nesta área antes de administrar a injeção.

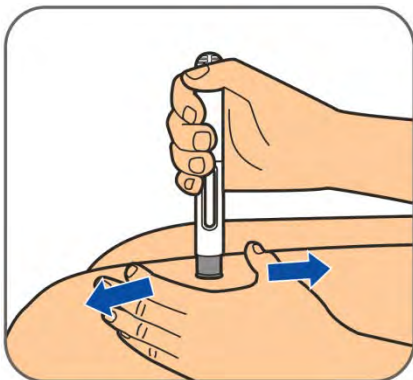
**Passo 3:**



**Remova a proteção da agulha, puxando-a a direito e elimine-a no caixote do lixo ou recipiente para objetos perfurocortantes.**

- **Não** rode nem dobre a tampa da agulha enquanto a remove, pois poderá danificar a agulha. Não volte a tapar a agulha.
- **Nunca** volte a tapar a agulha.

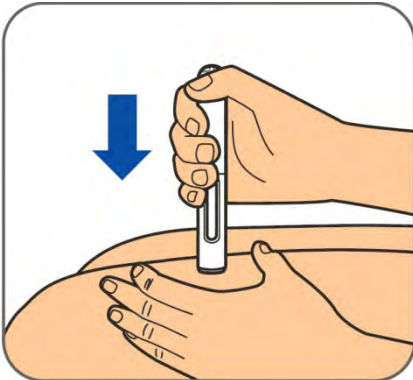
**Passo 4:**



**Estique levemente a pele no local de injeção limpo. Posicione a caneta pré-cheia num ângulo de aproximadamente 90° com a pele.**

- **Não** faça uma prega de pele.
- Ao esticar a pele, cria uma superfície firme.

**Passo 5:**



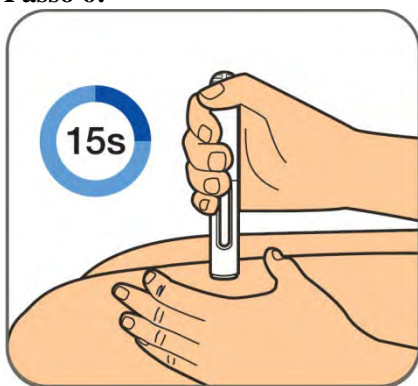
**Pressione com firmeza a caneta pré-cheia para baixo no local de injeção para iniciar a injeção.**

O dispositivo emitirá um estalido quando a injeção começar.

**Continue a manter a caneta pré-cheia firmemente premida sobre o local de injeção.**

O dispositivo emitirá um segundo estalido.

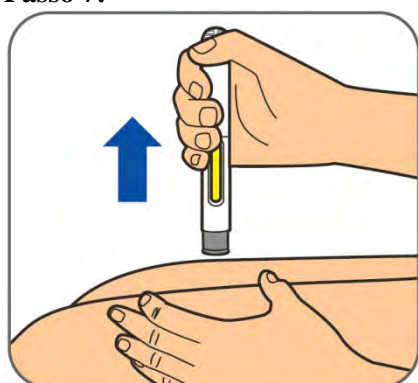
### Passo 6:



**Após o segundo estalido, conte devagar até 15 para se certificar de que a injeção foi concluída.**

- **Não** deixe de exercer pressão sobre o local de injeção até a injeção estar concluída.
- **Não** mova a caneta pré-cheia durante a injeção.

### Passo 7:



**Retire a caneta vazia da pele.**

A proteção da agulha irá cobrir totalmente a agulha. **Verifique se a haste do êmbolo amarela está na janela de visualização para confirmar que foi administrada a totalidade da dose.**

### Eliminação:



**Elimine a caneta vazia num recipiente para objetos perfurocortantes aprovado.**

Confira com o seu profissional de saúde as instruções sobre como eliminar corretamente um recipiente para objetos perfurocortantes cheio. Estes recipientes podem ser comprados na sua farmácia local.

- **Não** deite o recipiente para objetos perfurocortantes no recipiente do lixo doméstico.
- **Não** recicle.
- **Mantenha sempre o recipiente fora da vista e do alcance das crianças.**

### C. Cuidados com o local de injeção

Se houver hemorragia no local de injeção, pressione-o com uma compressa de gaze.

- **Não** esfregue o local de injeção.

Se necessário, coloque um penso no local de injeção.