

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Benepali 25 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 25 mg etanertsepti.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Lahus on selge kuni kergelt kiiutlev, värvitu või kahvatukollane ning selle pH on $6,2 \pm 0,3$. Lahuse osmolaalsus on 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Benepali kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega, sh metotreksaadiga (välja arvatud vastunäidustuse puhul) ei ole olnud piisav.

Benepali võib kasutada monoterapiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui jätkuv ravi metotreksaadiga ei ole sobiv.

Benepali on samuti näidustatud raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, keda eelnevalt ei ole ravitud metotreksaadiga.

On näidatud, et Benepali üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt mõõdetava liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartriidi (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriidi ravi 2-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega ei ole olnud piisav. On näidatud, et etanertsept parandab psoriaatilise artriidiga patsientidel füüsilist funktsiooni ja vähendab haiguse sümmeetrilise polüartikuliidi alatüüpidega patsientidel perifeersete liigeskahjustuste röntgenoloogiliselt hinnatud progresseerumismäära.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ravi täiskasvanutel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav.

Röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Röntgenograafilise leiuta raske aksiaalse spondüloartriidi ravi täiskasvanutel, kellel esinevad põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valgu (CRV) taseme tõus ja/või magnetresonantstomograafia (MRT) leiud, ning kellel haigus ei ole piisavalt allunud ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d).

Naastuline psoriaas

Keskmise kuni raske naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel, kellel puudub ravivastus muule süsteemsele ravile, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleeni ja A-ultraviolettkiirgusega (PUVA), kellele see ravi on vastunäidustatud või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Naastuline psoriaas lastel

Kroonilise raske naastulise psoriaasi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kelle haigus ei allu piisavalt muule süsteemsele ravile või valgusravile või kes neid ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Benepaliga peab alustama ja ravi kulgu jälgima eriarst, kes on kogenud reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, naastulise psoriaasi või lastel naastulise psoriaasi diagnoosimises ja ravis. Benepaliga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi kaart.

Benepali on saadaval annustes 25 mg ja 50 mg.

Annustamine

Reumatoidartriit

Soovitav annus on 25 mg etanertsepti manustatuna kaks kord nädalas. Alternatiivselt on ohutu ja efektiivne ka annus 50 mg manustatuna üks kord nädalas (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit ja röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Soovitav annus on 25 mg etanertsepti manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg manustatuna üks kord nädalas.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et kõigil ülaltoodud näidustustel saavutatakse kliiniline ravivastus tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Nendel patsientide, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Naastuline psoriaas

Etanertsepti soovitatav annus on 25 mg manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg manustatuna üks kord nädalas. Alternatiivselt võib kuni 12 nädala vältel manustada 50 mg kaks korda nädalas, seejärel

vajadusel annuses 25 mg kaks korda nädalas või annuses 50 mg üks kord nädalas. Ravi Benepaliga tuleb jätkata paranemiseni, kuni 24 nädalat. Mõnele täiskasvanud patsiendile võib sobida ravi jätkamine ka pärast 24 nädalat (vt lõik 5.1). Ravi katkestatakse patsientidel, kellel ei ole 12 nädala jooksul ravivastust ilmnenu. Kui on näidustatud kordusravi Benepaliga, tuleb järgida ravi kestuse osas samu juhiseid. Annus peab olema 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Patsientide erirühmad

Neeru- ja maksafunktsioonikahjustus

Annust ei ole vaja kohandada.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada. Annustamine ja manustamisviis on sama, mis 18...64-aastastel täiskasvanutel.

Lapsed

Benepali on saadaval ainult 25 mg süstlis, 50 mg süstlis ja 50 mg pen-süstlis.

Seega ei saa Benepali manustada lastele, kes vajavad Benepali teises annuses kui 25 mg või 50 mg täisannus. Lastele, kes vajavad ravimit teises annuses kui 25 mg või 50 mg täisannus, ei tohi Benepali manustada. Muu annuse vajadusel tuleb kasutada selliseid etanertsepti sisaldavaid ravimeid, mis on saadaval muudes annustes.

Etanertsepti annus lastel tugineb patsiendi kehakaalul. Patsientidele kehakaaluga alla 62,5 kg tuleb määrata täpne annus mg/kg alusel, kasutades süstelahuse pulbri ja lahustiga ravimpreparaate või süstelahuse pulbriga ravimpreparaate (vt allpool annustamist konkreetsete näidustuste puhul). Patsientidele kehakaaluga 62,5 kg või rohkem võib manustamiseks kasutada fikseeritud annusega süstlit või pen-süstlit.

Etanertsepti ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Juveniilne idiopaatilise artriit

Soovitav annus on 0,4 mg/kg (maksimaalselt 25 mg annuse kohta), mis manustatakse kaks korda nädalas subkutaanse süstena annustevahelise intervalliga 3...4 päeva või 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg ühe annuse kohta), mis manustatakse üks kord nädalas. Ravi katkestamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel ei ilmne ravivastust 4 kuu jooksul.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele, kehakaaluga alla 25 kg, on sobilikum kasutada 10 mg tugevust viaali.

Vormikohaseid kliinilisi uuringuid 2.- kuni 3.-aastastel lastel ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on 2.- kuni 3.-aastastel lastel sarnane täiskasvanute ning 4-aastaste ja vanemate laste omaga, kui manustada 0,8 mg/kg nädalas subkutaanselt (vt lõik 5.1).

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel alla 2-aastastel lastel etanertsepti üldjuhul ei kasutata.

Naastuline psoriaas lastel (6-aastased ja vanemad)

Soovitav annus on 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas kuni 24 nädalat. Kui patsiendil ei teki 12 nädalaga ravivastust, tuleb ravi katkestada.

Kui on näidustatud ravi kordamine Benepaliga, tuleb järgida eeltoodud juhiseid ravi kestuse kohta. Annus peab olema 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) kord nädalas.

Naastulise psoriaasi näidustusel lastel vanuses alla 6 aasta etanertsepti üldjuhul ei kasutata.

Manustamisviis

Benepali on subkutaanseks kasutamiseks (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehe lõigus 7, „Kasutusjuhised”.

Üksikasjalikud juhised tahtmatu annustamise või plaanipärase annustamisskeemi muutuste, sealhulgas vahelejäanud annuste kohta on toodud pakendi infolehe lõigus 3.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

Ravi Benepaliga ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga (sh kroonilise või lokaliseerunud infektsiooniga) patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Enne ravi algust Benepaliga, ravi ajal ja ravi järgselt tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7 kuni 300 tundi).

Seoses etanertsepti kasutamisega on teatatud tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide, sh invasiivsete seeninfektsioonide, listerioosi ja legionelloosi tekkest (vt lõik 4.8). Neid infektsioone põhjustasid bakterid, mükobakterid, seened, viirused ja parasiidid (sh algloomad). Mõningatel juhtudel ei tundud ära teatavaid seeninfektsioone ja muid oportunistlikke infektsioone, mille tulemusena sobiv ravi viibis ning haigus lõppes mõnikord surmaga. Hinnates patsiente infektsioonide suhtes, tuleb kaaluda ka oluliste infektsioonide tekkeriske (nt endeemiliste mükooside esinemist).

Patsiente, kellel tekib Benepaliga ravi ajal uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. Tõsise infektsiooni väljakujunemisel tuleb Benepali manustamine katkestada. Etanertsepti kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Ettevaatlik tuleb olla Benepali ravi määramisel patsientidele, kellel on esinenud korduvaid või kroonilisi infektsioone, samuti infektsiooni teket soodustavaid kaasuvaid haigusi (nt kaugelearenenud või ravile halvasti alluv diabeet).

Tuberkuloos

Etanertseptiga ravitud patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, sh miliaarset ja kopsuvälist tuberkuloosi.

Enne ravi alustamist Benepaliga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka latentse tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama üksikasjalikku anamneesi, sh põetud tuberkuloos või võimalikud kokkupuuted tuberkuloosiga, ning varasemat ja/või hetkel saadavat immunosuppressioonravi. Kõigil patsientidel tuleb teostada nõuetekohased sõelumisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad lisanduda kohalikud soovitusel). Nende testide teostamine on soovitatav kanda

patsiendi kaardile. Ravimi ordineerija peab arvesse võtma tuberkuliini nahatesti valenegatiivsete tulemuste võimalust, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Kui on diagnoositud aktiivne tuberkuloos, ei tohi alustada Benepali raviga. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi alustamist Benepaliga alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega vastavalt kohalikele soovitudele. Sellisel juhul tuleb väga hoolikalt kaaluda Benepaliga ravimise kasu/riski suhet.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal Benepaliga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, väike palavik), peavad nad pöörduma arsti poole.

B-hepatiidi taasaktiveerumine

Patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega ja keda on samaaegselt ravitud TNF-antagonistidega (sh etanertsept), on teatatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Siia kuuluvad teated B-hepatiidi taasaktiveerumisest patsientidel, kelle anti-HBc on positiivne, kuid HbsAg negatiivne. Enne Benepaliga ravi alustamist tuleb patsiente testida B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes. Patsiendid, kes on B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes positiivsed, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. Benepali manustamisel eelnevalt B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidele peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb jälgida aktiivse B-hepatiidi nakkuse nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal ja mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Puuduvad adekvaatsed andmed B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientide viirusevastase ravi ja TNF-antagonistide samaaegse kasutamise kohta. Patsientidel, kellel tekib B-hepatiidi viirusnakkus, tuleb katkestada ravi Benepaliga ning alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobiva toetava raviga.

C-hepatiidi süvenemine

Etanertsepti saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on anamneesis C-hepatiit, tuleb Benepali kasutada ettevaatusega.

Samaaegne ravi anakinraga

Etanertsepti ja anakinra samaaegset manustamist on seostatud tõsiste infektsioonide ja neutropeenia tekkeriski suurenemisega, võrreldes ainult etanertsepti raviga. See kombinatsioon ei ole suurendanud kliinilist kasu. Seega ei ole Benepali ja anakinra kooskasutamine soovitatav (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja etanertsepti samaaegse manustamise tagajärjel tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist kasu, seega ei ole abatasepti ja etanertsepti samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Allergilised reaktsioonid

Etanertsepti manustamisega seoses on sageli teatatud allergilistest reaktsioonidest. Allergilised reaktsioonid on hõlmanud muu hulgas ka angioödeemi ja urtikaariat. Tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravi Benepaliga kohe lõpetada ning alustada sobiliku raviga.

Immunosupressioon

On võimalik, et TNF-antagonistid, sh etanertsepti kahjustavad peremeesorganismi infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate vastaseid kaitsemehhanisme, kuna TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulise immuunvastuse kujunemist. Uuringus, kus etanertseptiga raviti 49 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsienti, ei esinenud hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioonide pärssimist, immunoglobuliinide taseme vähenemist ega efektoorsete rakupopulatsioonide arvulist muutust.

Kahel juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil tekkisid *Varicella*-infektsioon ja aseptilise meningiidi sümptomid, mis taandusid ilma jääknähtudeta. Patsientidel, kellel esineb suur oht kokkupuuteks *Varicella* viirusega, tuleb Benepali ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*'i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Etanertsepti ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed haigused

Soliidtuumorid ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud ka erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrollitud osades on TNF-antagoniste saanud patsientidel esinenud rohkem lümfoomi juhte, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Esinemissagedus oli siiski harv ja platseeboga ravitud patsientide järelkontrolli periood oli lühem kui TNF-antagonistidega ravitud patsientidel. Turuletulekujärgsel perioodil on TNF-antagonistidega ravitud patsientidel esinenud leukeemia juhte. Pikaajalise suure põletikulise aktiivsusega reumatoidartriidiga patsientidel on suurem lümfoomi ja leukeemia taustarisk, mis muudab riski hindamise keerulisemaks.

Olemasolevate teadmiste alusel ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel välistada lümfoomide, leukeemia või muude pahaloomuliste vereloomekasvajate või soliituumorite tekkimist. Kui kaalutakse ravi TNF-antagonistidega patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulised kasvaja, või ravi jätkamist patsientidel, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, peab olema ettevaatlik.

TNF-antagonistidega, sh etanertseptiga ravitud lastel, noorukitel ja noortel täiskasvanutel (kuni 22-aastased; ravi alustamisel $\leq$ 18-aastased), on esinenud turuletulekujärgsel perioodil pahaloomulisi kasvaja, millest osa on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooltel juhtudel oli tegu lümfoomiga. Muudel juhtudel oli tegemist mitmesuguste erinevate pahaloomuliste kasvajatega, sh harvaesinevad, tüüpiliselt immunosupressiooniga seostatavad pahaloomulised kasvaja. Pahaloomuliste kasvaja tekkeriski TNF-antagonistidega ravitavatel lastel ja noorukitel ei saa välistada.

Nahavähid

TNF-antagonistide, sh etanertseptiga ravitud patsientidel on esinenud melanoomi ja mittemelanoomset nahavähki. Etanertseptiga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud merkelirakk-kartsinoomi juhtudest. Kõigil, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel, on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrollitud kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines etanertsepti kasutanud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientidel, rohkem mittemelanoomset nahavähki kui kontrollrühma kuulunud patsientidel.

Vaktsineerimised

Samaaegselt Benepaliga ei tohi elusvaktsiine manustada. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elusvaktsiini manustamisega patsientidele, kes saavad etanertsepti. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus said 184 patsienti 4. nädalal mitmevalentset pneumokokkide vastast polüsahhariidvaktsiini. Nimetatud uuringus reageeris enamik etanertsepti saanud psoriaatilise artriidiga patsientidest pneumokokkide vastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele efektiivse B-rakulise immuunvastusega, ehkki antikehade tiiter oli enamikul patsientidest üldiselt mõnevõrra madalam; samas täheldati mõnel etanertsepti saanud patsiendil antikehade tiitri kahekordset suurenemist võrreldes patsientidega, kes ei saanud etanertsepti. Selle kliiniline olulisus on teadmata.

Autoantikehade moodustumine

Benepali ravi võib põhjustada autoimmuunsete antikehade teket (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

Etanertseptiga ravitud patsientidel on harva teatatud pantsütopeenias ja väga harva aplastilise aneemia juhtudest, mis on mõnikord lõppenud surmaga. Hematoloogilise düskraasia anamneesiga patsientide ravimisel Benepaliga tuleb olla ettevaatlik. Kõiki patsiente ja nende vanemaid/hooldajaid tuleb teavitada, et nad peavad arstiga ühendust võtma kohe, kui patsiendil tekivad Benepali ravi ajal vereloomehäirele või infektsioonile viitavad sümptomid (nt püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsemine ja kahvatus). Selliseid patsiente tuleb kohe uurida, sh teostada täisvereanalüüs. Kui düskraasia leiab kinnitust, tuleb Benepali manustamine lõpetada.

Neuroloogilised häired

Etanertseptiga ravitud patsientidel on harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiid (sh Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia). Kuigi pole teostatud ühtegi kliinilist uuringut, mis hindab etanertseptravi *sclerosis multiplex*'iga patsientidel, on muude TNF-antagonistidega läbi viidud kliinilistes uuringutes *sclerosis multiplex*'iga patsientidel täheldatud haiguse ägenemist. Benepali määramisel haigetele, kellel on hetkel või hiljutises anamneesis demüeliniseeriv haigus või kellel esineb suurenenud risk demüeliniseeriva haiguse tekkeks, tuleb eelnevalt hoolikalt hinnata ravi riski/kasu suhet, sh teostada neuroloogiline uuring.

Kombineeritud ravi

Kaks aastat kestnud kontrollitud kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel ei täheldatud etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel ettearvamatuid kõrvaltoimeid ning etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi ohutusprofiil oli sarnane etanertsepti või metotreksaadi monoterapiuuringutega. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks jätkuvad. Etanertsepti pikaajalist ohutust kombinatsioonis muude haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole kindlaks tehtud.

Etanertsepti kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusteraapiaga psoriaasi ravimiseks ei ole uuritud.

Neeru- ja maksafunktsioonikahjustus

Põhinedes farmakokineetilistele andmetele (vt lõik 5.2), ei ole neeru- või maksafunktsioonikahjustusega patsientidel annuseid vaja muuta. Kliiniline kogemus selliste patsientidega on piiratud.

Südame paispuudulikkus (kongestiivne südamepuudulikkus)

Benepali määramisel südame paispuudulikkusega patsientidele peavad arstid olema ettevaatlikud. Turuletulekujärgselt on teatatud etanertsepti võtvate patsientide südame paispuudulikkuse ägenemisest koos seda esile kutsuvate faktoritega või ilma. Harva (< 0,1%) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordsest avaldumisest, sh patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt olnud südameveresoonkonna haigusi. Mõned neist patsientidest on olnud alla 50-aastased. Kaks suurt kliinilist uuringut, kus hinnati etanertsepti kasutamist südame paispuudulikkuse ravis, katkestati seoses efektiivsuse puudumisega. Kuigi lõplikke järeldusi ei saa teha, viitasid ühe nimetatud uuringu andmed südame paispuudulikkuse võimalikule süvenemisele patsientidel, kellele oli määratud etanertseptravi.

Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus, kus osales 48 haiglaravil patsienti, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks etanertsepti või platseebot, ei olnud etanertsept efektiivne ning etanertseptiga ravitud patsientide suremus oli 6 kuu möödudes oluliselt suurem. Seega ei tohi Benepali alkohoolse hepatiidi raviks kasutada. Arstid peavad olema ettevaatlikud Benepali kasutamisel patsientidel, kellel on mõõdukas või raske alkohoolne hepatiit.

Wegeneri granulomatoos

Platseebokontrolliga uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti raviti lisaks standardteraapiale (sh tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) ka etanertseptiga (ravi pikkuse mediaan 25 kuud), ei leitud tõendeid etanertsepti efektiivsuse kohta Wegeneri granulomatoosi ravis. Erinevate nahaga mitte seotud pahaloomuliste kasvaja esinemissagedus oli etanertseptravi saanud patsientide hulgas oluliselt suurem kui kontrollrühmas. Benepali kasutamine Wegeneri granulomatoosi raviks ei ole soovitatav.

Hüpoglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast etanertseptravi alustamist hüpoglükeemiat, mistõttu mõnel neist patsientidest tuli diabeedivastaseid ravimeid vähendada.

Patsientide erirühmad

Eakad

III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi uuringutes ei täheldatud 65-aastastel või vanematel etanertseptravi saanud patsientidel üldiselt erinevusi kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide esinemises, võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

Lapsed

Vaktsineerimised

Lapsi on võimaluse korral soovitatav enne etanertseptravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal „Vaktsineerimised”).

Benepali sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 25 mg kohta, ehk on põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne ravi anakinraga

Täiskasvanud patsientidel, keda raviti samaaegselt etanertsepti ja anakinraga, täheldati suuremat tõsiste infektsioonide esinemissagedust, võrreldes mõlema preparaadi eraldi manustamisega (ajaloolised andmed).

Lisaks sellele täheldati topeptpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus, kus eelnevalt metotreksaatravi saanud täiskasvanud patsientidele manustati nii etanertsepti kui ka anakinrat, suuremat tõsiste infektsioonide (7%) ja neutropeeniat esinemissagedust kui patsientidel, keda raviti ainult etanertseptiga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna etanertsepti ja anakinra kombinatsioonravi ei ole näidanud paremat kliinilist kasu, siis ei soovitata neid koos kasutada.

Samaaegne ravi abatatseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatatsepti ja etanertsepti samaaegsel manustamisel tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist kasu, seega ei ole abatatsepti ja etanertsepti koosmanustamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Kliinilises uuringus täiskasvanud patsientidega, kes said määratud annustes sulfasalasiini, täheldati etanertsepti lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist võrreldes patsiendirühmadega, kes said kas ainult etanertsepti või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline olulisus on teadmata. Samaaegse ravi kaalumisel sulfasalasiiniga peavad arstid olema ettevaatlikud.

Koostoimed puuduvad

Kliinilistes uuringutes, kus etanertsepti manustati koos glükokortikoidide, salitsülaatide (v.a sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud (vt vaktsineerimisteavet lõigust 4.4).

Uuringutes metotreksaadi, digoksiini või varfariiniga kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad rasestumise vältimiseks kaaluma sobiva kontratseptsiooni kasutamist Benepaliga ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Arengutoksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei ole näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele ega vastsündinud rottidele. Etanertsepti toimeid raseduse tulemitele on uuritud kahes kohordi vaatlusuuringus. Ühes vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti (n = 370) võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (n = 164) (kohandatud šansside suhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1...5,5). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalekalletes konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnult sündide ega väiksemate väärearengute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Teises, mitmes riigis tehtud registripõhises vaatlusuuringus, milles võrreldi esimese 90 raseduspäeva jooksul etanertsepti saanud naistel (n = 425) ja mittebioloogilisi ravimeid saanud naistel (n = 3497) raseduse tulemitele mõju avaldavate kahjulike toimete riski, oluliste sünnidefektide riski suurenemist ei täheldatud (kohandamata šansside suhe 1,22; 95% usaldusvahemik 0,79...1,90; kohandatud šansside suhe 0,96; 95% usaldusvahemik 0,58...1,60 pärast andmete kohandamist riigi, ema haiguste, pariteedi, ema vanuse ja raseduse algstaadiumis suitsetamise järgi). Samuti ei näidanud see uuring etanertsepti saanud naiste puhul väiksemate sünnidefektide, enneaegsete sünnituste, surnultsündide ega nende imikutel esimesel eluaastal esinenud infektsioonide riski suurenemist. Benepali võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Etanertsept läbib platsentat ja seda on leitud raseduse ajal etanertseptiga ravitud naispatsientide imikute vereseerumist. Selle kliiniline toime on teadmata, kuid imikutel võib olla suurenenud nakkusoht. Üldjuhul ei ole soovitatav imikutele elusvaktsiine manustada enne, kui ema viimasest Benepali annusest on möödunud 16 nädalat.

Imetamine

Lakteerivatel rottidel eritus etanertsepti pärast subkutaanset manustamist piima ja seda leitii poegade seerumis. Piiratud andmed avaldatud kirjandusest näitavad, et inimese rinnapiimas on tuvastatud väikeses koguses etanertsepti. Etanertsepti kasutamist imetamise ajal võib kaaluda, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Süsteemne ekspositsioon rinnaga toidetaval imikul on eeldatavalt väike, sest suurem osa etanertseptist laguneb seedetraktis, kuid samas on süsteemse ekspositsiooni kohta rinnaga toidetaval imikul andmed piiratud. Seega tuleb etanertsepti saava ema rinnaga toidetaval imikul kaaluda elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamist 16 nädalat pärast rinnaga toitmise lõpetamist (või varem, kui etanertsepti sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav).

Fertiilsus

Prekliinilised andmed etanertsepti peri- ja postnataalse toksilisuse kohta ning etanertsepti toimete kohta viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Etanertsept ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid (nagu valu, turse, sügelus, punetus ja verejooks punktsioonikohas), infektsioonid (nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, põie- ja nahainfektsioonid), peavalu, allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Etanertsepti puhul on teatatud ka tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu etanertsept mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi vastu. Etanertseptiga ravitud patsientidel esineb tõsiseid infektsioone vähem kui ühel 100-st. Teatatud on ka surmaga lõppenud infektsioonidest ja sepsisest. Etanertsepti kasutamisel on täheldatud ka erinevate pahaloomuliste kasvajate esinemist, sh rinna-, kopsu-, naha- ja lümfisõlmede vähist (lümfoom).

Samuti on teatatud tõsistest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunreaktsioonidest. Nende hulka kuuluvad harvad teated pantsütopeeniast ja väga harvad teated aplastilisest aneemiast. Etanertsepti kasutamisel on täheldatud tsentraalseid ning perifeerseid demüeliniseerivaid kõrvaltoimeid, vastavalt harva ja väga harva. Harvadel juhtudel on täheldatud luupuse, luupusega seotud seisundite ja vaskuliidi esinemist.

Kõrvaltoimete tabel

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmnes kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemi klassis, kasutades järgnevaid kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organ-süsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10 000 kuni <1/1000	Väga harv <1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (sh ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, tsüstiit, nahainfektsioon)*		Tõsised infektsioonid (sh pneumoonia, tselluliit, bakteriaalne artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)*	Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i>)*		B-hepatiidi taasaktiveerumine, <i>Listeria</i>
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Mittemelanoomised nahavähid* (vt lõik 4.4)	Melanoom (vt lõik 4.4)		Merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4), Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired			Trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, neutropeenia	Pantsütopeenia*	Aplastiline aneemia*	Hematofaagne histiotsütoos (makrofaagide aktivatsiooni sündroom)*
Immuunsüsteemi häired		Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“), autoantikehade moodustumine*	Vaskuliit (sh antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)	Tõsised allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sh angioödem, bronhospasm), sarkoidoos		Dermatomüosiidi sümptomite süvenemine
Närvisüsteemi häired	Peavalu			<i>Sclerosis multiplex</i> ’ile või lokaalsetele demüeliniseerivatele seisunditele viitavad kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu nägemisnärvipõletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4), perifeersed demüeliniseerivad nähud, sealhulgas Guillaini-Barré		

Organ-süsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10 000 kuni <1/1000	Väga harv <1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
				sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4), krampihood		
Silma kahjustused			Uveit, skleriit			
Südame häired			Kongestiivse südamepuudulikkuse ägenemine (vt lõik 4.4)	Kongestiivse südamepuudulikkuse esmakordne avaldumine (vt lõik 4.4)		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Interstitsiaalne kopsuhaigus (sealhulgas pneumoniit ja kopsufibroos)*		
Seedetrakti häired			Põletikuline soolehaigus			
Maksa ja sapiteede häired			maksaensüümide aktiivsuse tõus*	Autoimmuunne hepatiit*		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Pruritus, lööve	Angioödeem, psoriaas (sealhulgas uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline) vorm, peamiselt peopesades ja jalataldadel), urtikaaria, psoriaasisarnane lööve	Stevensi-Johnsoni sündroom, kutaanne vaskuliit (sh ülitundlikkusk-vaskuliit), multiformne erüteem, Lihhenoidsed reaktsioonid	Toksiline epidermaalne nekrolüüs	

Organ-süsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10 000 kuni <1/1000	Väga harv <1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				Naha erütematoosne luupus, subakuutne naha erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom		
Neerude ja kuseteede häired				Glomerulonefriit		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioonid (sh veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse) *	Pürektsia				

* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired

Kliinilistes uuringutes manustati 4114 reumatoidartriidiga patsiendile etanertsepti kuni ligikaudu 6 aastat, seejuures 231 patsienti said 2 aastases kestnud aktiivse kontrolliga uuringu etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Nende kliiniliste uuringute käigus täheldatud kasvajate määr ja esinemissagedus vastas uuritud populatsioonis oodatule. 240-l psoriaatilise artriidiga ning etanertseptravi saanud patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud kliinilise uuringu käigus avastati 2 pahaloomulisuse juhtu. 351-l anküloseeriva spondüliidiga patsiendil läbi viidud, üle 2 aasta kestnud kliinilises uuringus teatati etanertseptravi saanud patsientidel 6 pahaloomulisuse juhtu. Kuni 2,5 aasta jooksul kestnud topeltpimedates ja avatud uuringutes kuni 2711 naastulise psoriaasiga patsiendil, keda raviti etanertseptiga, teatati 30 pahaloomulise kasvaja ja 43 mittemelanoomse nahavähi juhtu.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaasi kliinilistes uuringutes, kus osales 7416 patsienti, keda raviti etanertseptiga, esines 18 lümfoomi juhtu.

Erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) on teatatud ka ravimi turuletulekujärgsel perioodil (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Võrreldes platseeboga oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus etanertseptravi saanud reumaatiliste haigustega patsientidel märkimisväärselt suurem (36% vs 9%). Süstekoha reaktsioonid tekkisid tavaliselt esimesel kuul. Keskmine kestus oli ligikaudu 3...5 päeva. Etanertseptravi rühmas ei kasutatud enamikul patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamikule ravi saanud patsientidest manustati paikset kortikosteroide või suukaudselt antihistamiine. Lisaks ilmnemisel mõnel patsiendil taastekkivad süstekoha reaktsioonid, mida iseloomustasid nahareaktsioon viimasel süstekohal ja samaaegne nahareaktsioonide ilmnemine varasematel süstekohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrollitud uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel tekkis esimese 12 ravinädala jooksul 13,6%-l etanertseptiga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioon, võrreldes 3,4%-ga platseebot saanud patsientidega.

Tõsised infektsioonid

Platseebokontrolliga uuringutes ei täheldatud tõsiste infektsioonide (surмага lõppevad, eluohtlikud või hospitaliseerimist või intravenoosset antibiootikumravi vajanud infektsioonid) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud etanertseptiga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokalisatsiooniga), baktereemia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (võimalik), gastroenteriit, B-hepatiit, *Herpes zoster*-infektsioon, jalahaavand, suuõõne infektsioon, osteomüeliit, otiit, peritoniit, pneumoonia, püelonefriit, sepsis, septiline artriit, sinusiit, nahainfektsioon, nahahaavand, kuseteede infektsioon, vaskuliit ja haavainfektsioon. 2 aastat kestnud aktiivse kontrolliga uuringus, kus patsiente raviti etanertseptiga, metotreksaadiga või etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsiooniga, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Siiski ei ole võimalik välistada, et etanertsepti/metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suureneda.

Etanertsepti või platseebot saanud patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga naastulise psoriaasi uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses. Etanertseptravi saanud patsientidel esines tõsiseid infektsioone, sh tselluliit, gastroenteriit, pneumoonia, koletsüstiit, osteomüeliit, gastriit, apenditsiit, streptokokitekkene fastsüit, müosiit, septiline šokk, divertikuliit ja abstsess. Psoriaatilise artriidi topeltipimedates ja avatud uuringutes tekkis ühel patsiendil tõsine infektsioon (kopsupõletik).

Etanertsepti kasutamisel on teatatud tõsistest ja surмага lõppevatest infektsioonidest; leitud patogeenide hulka kuuluvad bakterid, mükobakterid (sh tuberkuloosibakter), viirused ja seened. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel on kaasuvana muid haigusi (nt diabeet, südame paispuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel tekkinud infektsioon mõne nädala jooksul pärast etanertseptravi alustamist (vt lõik 4.4). Sepsisega patsientidel võib ravi Benepaliga suurendada suremust.

Seoses etanertseptiga on esinenud oportunistlikke infektsioone, sh invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sh algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh vöötohatis), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute koondandmetes oli etanertsepti kasutanud 15 402 uuringus osalejal oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Ekspositsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsientaasta kohta. Turuletulekujärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõigist üle maailma teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest invasiivsed seeninfektsioonid. Kõige sagedamini esinenud invasiivsete seeninfektsioonide hulka kuulusid *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma*. Invasiivsed infektsioonid põhjustasid üle poole surmajuhtudest patsientide seas, kellel tekkisid oportunistlikud infektsioonid. Enamik surmajuhte esines patsientidel, kellel tekkis *Pneumocystis* kopsupõletik, täpsustamata süsteemsed seeninfektsioonid ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Täiskasvanud patsientide seerumianalüüse uuriti korduvalt autoantikehade suhtes. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel uuriti antinukleaarsete antikehade esinemist (ANA), muutus ANA-test positiivseks ($\geq 1:40$) sagedamini etanertseptiga ravitud patsientidel (11%) kui platseeboga ravitud patsientidel (5%). Patsientide protsent, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-kaksikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunoloogilise uuringu (15% etanertseptiga ravitud patsientidest ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% etanertseptiga ravitud patsientidest ja mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil). Patsientide osakaal, keda raviti etanertseptiga ning kellel tekkisid kardioliipiinivastased antikehad, suurenes sarnaselt võrreldes platseeboga. Pikaajalise etanertseptravi toime autoimmuunhaiguste tekkele on teadmata.

Harva on teatatud patsientidest, sealhulgas reumatoidfaktor-positiivsed patsiendid, kellel tekkisid teised autoantikehad koos luupusesarnase sündroomi või lööbe ilmnemisega, mis sarnanes kliinilise pildi või biopsia põhjal subakuutse luupuse nahavormile või diskoidsele luupusele.

Pantsütopeenia ja aplastiline aneemia

Turuletulekujärgselt on teatatud pantsütopeenia ja aplastilise aneemia juhtudest, millest mõned on lõppenud surmaga. (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrollitud kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,06% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrollitud kliinilistes uuringutes oli interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,47% (esinemissagedus aeg-ajalt). Turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniit ja kopsufibroos) juhtudest, millest mõned on lõppenud surmaga.

Samaaegne ravi anakinraga

Uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati etanertsepti samaaegselt anakinraga, täheldati suuremat tõsiste infektsioonide tekkeriski võrreldes ainult etanertseptraviga ning 2% patsientidest (3/139) kujunes välja neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv $< 1000/\text{mm}^3$). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Maksaensüümide aktiivsuse tõus

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrollitud kliiniliste uuringute topeltpimedatel perioodidel oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,54% (esinemissagedus aeg-ajalt). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavate kontrollitud kliiniliste uuringute topeltpimedatel perioodidel oli maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 4,18% (esinemissagedus sage).

Autoimmuunne hepatiit

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrollitud kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,02% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrollitud kliinilistes uuringutes oli autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,24% (esinemissagedus aeg-ajalt).

Lapsed

Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel

Üldiselt sarnanes juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus ja tüüp täiskasvanud patsientidel esinevatega. Erinevused võrreldes täiskasvanutega ja muud erikaalutlused on toodud järgnevates alalõikudes.

Nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastastel patsientidel, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida esineb tavaliselt ka mittestatsionaarset ravi saavatel lastel. Kirjeldati järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid: aseptilise meningiidi sümptomitega tuulerõuged, mis paranesid tüsistusteta (vt ka lõik 4.4), apenditsiit, gastroenteriit, depressioon/isiksusehäired, nahahaavand, ösofagiit/gastriit, A-rühma streptokokkidest tingitud septiline šokk, I tüüpi diabeet ning pehmete kudede ja postoperatiivsete haavade infektsioonid.

Ühes uuringus, millesse kaasati juveniilse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastased patsiendid, põdes 43 last 69-st (62%) 3 kuud kestnud etanertseptravi vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), kusjuures infektsioonide esinemissagedus ja raskusaste sarnanes 58 patsiendi omaga, kes osalesid 12-kuulises avatud jätkuravi uuringus. Kõrvaltoimete tüüp ja osakaal olid juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel sarnased etanertsepti uuringutes osalenud reumatoidartriiti põdevate

täiskasvanute omadega; kõrvaltoimed olid enamasti kergekujulised. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69-l juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil, kellele manustati 3 kuu vältel etanertsepti, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Kõrvaltoimete hulka kuulusid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsientaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsientaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta).

Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes uuringutes tuvastati neli makrofaagide aktivatsiooni sündroomi juhtumit.

Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga lastel

48-nädalases uuringus 211 naastulise psoriaasiga lapsel vanuses 4 kuni 17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Reumatoidartriiti põdevate patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes annust piiravat toksilisust ei täheldatud. Suurim uuritud annus oli intravenoosne küllastusannus 32 mg/m², millele järgnesid kaks korda nädalas manustatud subkutaansed annused 16 mg/m². Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg etanertsepti kaks korda nädalas 3 nädala jooksul. Mingeid kõrvaltoimeid ei tekkinud. Etanertseptil puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF- α) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB01.

Benepali on sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Tuumorinekroosifaktor (TNF) on reumatoidartriidi korral esineva põletikulise protsessi peamine tsütokiin. Suurenenud TNF-sisaldust on leitud ka psoriaatilise artriidiga patsientide sünooviumis ja psoriaatilistes naastudes ning anküloseeriva spondüliidiga patsientide seerumis ja sünoviaalkudedes. Naastulise psoriaasi korral põhjustab põletikurakkude, sh T-rakkude infiltratsioon psoriaasi haiguskolletes suuremat TNF-sisaldust, võrreldes kahjustamata nahaga. Etanertsept on konkureeriv inhibiitor TNF-i seondumisele raku pinnal olevate retseptoritega ning pärsib selle kaudu TNF-i bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva rakupinnaretseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumorinekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on loomupäraselt membraaniseoselised ning esinevad lahustuval kujul. Arvatakse, et lahustuv TNFR reguleerib TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest rakupinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvalt tugevamad konkureerivad TNF-i sidujad kui viimaste rakulised retseptorid. Lisaks on immunoglobuliini Fc-regioonil, mis ehituslikult sarnaneb dimeerse retseptoriga, pikem poolväärtusaeg seerumis.

Toimemehhanism

Liigespatoloogia reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral ning nahapatoloogia naastulise psoriaasi korral on suures osas vahendatud proinflammatoorsete molekulide poolt, mille kaskaadi kontrollib TNF. Etanertsepti toimemehhanismiks peetakse konkureeriva TNF-i seondumise pärssimist rakupinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF-i bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida bioloogilist vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesioonimolekulid, proteinaasid), mida indutseerib või reguleerib TNF.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Käesolevas lõigus on toodud andmed neljast randomiseeritud ja kontrolliga uuringust reumatoidartriidiga täiskasvanutel, ühest uuringust psoriaatilise artriidiga täiskasvanutel, ühest uuringust anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanutel, kahest uuringust röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutel, neljast uuringust naastulise psoriaasiga täiskasvanutel, kolmest uuringust juveniilse idiopaatilise artriidiga ja ühest uuringust naastulise psoriaasiga lastel.

Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid

Etanertsepti efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haigust modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 mg või 25 mg etanertsepti või platseebot manustati subkutaanselt kaks korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Selle kontrollitud uuringu tulemused väljendati reumatoidartriidi protsentuaalse paranemisena Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology*, ACR) ravivastuskriteeriumide järgi.

ACR 20 ja 50 ravivastuse saavutanute arv oli suurem nende patsientide hulgas, keda raviti 3 ja 6 kuu vältel etanertseptiga, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Pärast 3 ja 6 kuud kestnud ravi olid tulemused järgmised: ACR 20: etanertsepti rühmas vastavalt 62% ja 59% ning platseeborühmas vastavalt 23% ja 11%; ACR 50: etanertsepti rühmas vastavalt 41% ja 40% ning platseeborühmas vastavalt 8% ja 5%. Nii ACR 20 kui ACR 50 ravivastuse saavutanute hulgas oli mõlemal ajahetkel etanertsept vs platseebot $p < 0,01$.

Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati etanertsepti, saavutas 3 ja 6 kuu vältel ravivastuse ACR 70, võrreldes vähem kui 5%-ga platseeborühma patsientidega. Etanertseptiga ravitud patsientidel ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. Kliiniline vastus sõltus annusest: 10 mg-ga ravitud patsientide tulemused jäid platseebot ja 25 mg-ga ravitud patsientide rühma tulemuste vahele. Etanertsept oli oluliselt efektiivsem kui platseebot, hinnatuna nii ACR-kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (nt hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), milles hinnati puuet, vitaalsust, vaimset tervist, üldist tervislikku seisundit ja artriidiga seotud vaevusi. 3 ja 6 kuu vältel etanertseptiga ravitud patsientidel ilmnes paranemine kõigis küsimustiku alalõikudes, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

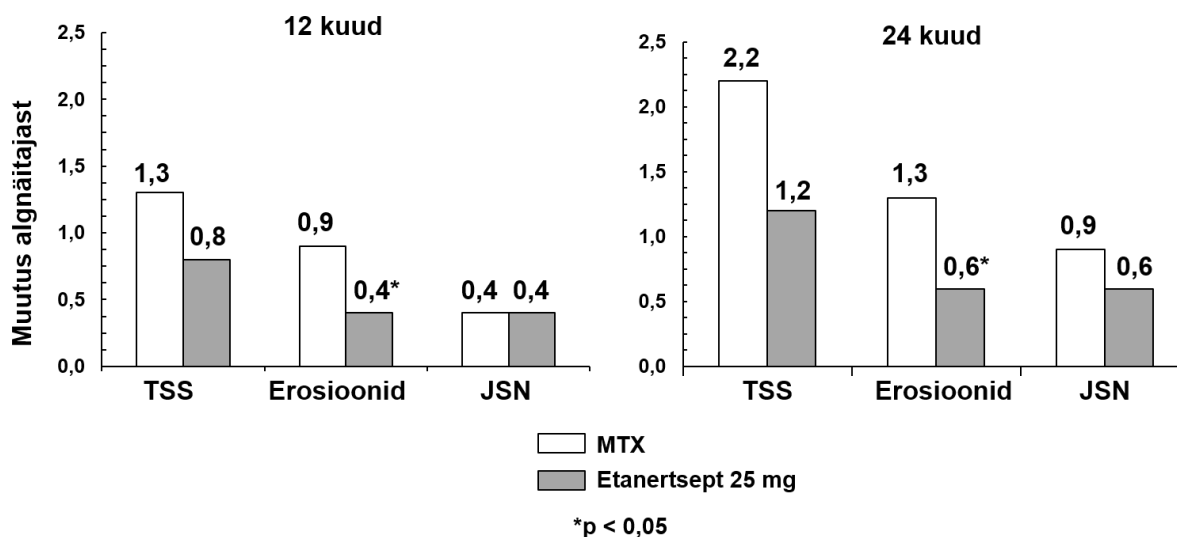
Pärast etanertsepti katkestamist taastekkisid artriidi sümptomid üldjuhul ühe kuu jooksul. Avatud uuringute andmetel avaldas etanertseptravi taasalustamine pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus etanertseptravi ei katkestatud, täheldati kestva ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Randomiseeritud, aktiivse kontrolliga, pimendatud röntgenograafilise hindamisega uuringus võrreldi etanertsepti efektiivsust metotreksaadiga 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (kestus < 3 aastat) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaatravi saanud. Etanertsepti 10 mg või 25 mg annuseid manustati subkutaanselt kaks korda nädalas kuni 24 kuu jooksul. Metotreksaadi annuseid suurendati järk-järgult 7,5 mg-lt nädalas maksimaalselt 20 mg-ni esimese 8 nädala jooksul ning ravi

jätkati kuni 24 kuud. Etanertsepti 25 mg annuse puhul sarnanes kliiniline toime, sh selle ilmnemine 2 nädala jooksul, eelnevalt läbi viidud uuringutes täheldatuga ning kestis kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ-skoori järgi keskmiselt 1,4 kuni 1,5 punkti. Ravi 25 mg etanertseptiga andis tulemuseks olulise paranemise 12 kuu möödumisel, mil ligikaudu 44% patsientidest saavutas normaalse HAQ-skoori (vähem kui 0,5). Selline paranemine säilis ka uuringu 2. aastal.

Selles uuringus hinnati liigese struktuurset kahjustust röntgenograafiliselt ning väljendati muutusena Sharp'i üldskooris (*Total Sharp Score*, TSS) ja selle komponentides, erosioonide skooris ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooris. Käelaba/randme ja jala röntgenograafilise uuring tehti enne ravi alustamist ning 6., 12. ja 24. kuul. Etanertsepti 10 mg annus omas järjekindlalt nõrgemat toimet struktuursele kahjustusele kui 25 mg annus. Erosioonide skoori põhjal oli ravi 25 mg etanertseptiga nii 12. kui 24. kuul märgatavalt tõhusam kui ravi metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN tulemustes ei olnud metotreksaati ja 25 mg etanertsepti vahel statistiliselt olulised. Tulemused on näidatud alloleval joonisel.

Röntgenograafiline progresseerumine: etanertsept vs. metotreksaat < 3 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel



Aktiivse kontrolliga, topeltpimedas, randomiseeritud uuringus võrreldi reumatoidartriidiga patsientidel etanertsepti (25 mg kaks korda nädalas), metotreksaati (7,5...20 mg nädalas, annuse mediaan 20 mg) ning etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja röntgenograafilist progresseerumist. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuud kuni 20 aastat (mediaan 5 aastat) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR), välja arvatud metotreksaadiga, ei olnud rahuldavad.

Etanertsepti/metotreksaadi kombinatsioonravi rühma patsientide ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastused ning DAS- ja HAQ-skoori paranemine olid nii 24. kui 52. ravinädalal märkimisväärselt suuremad kui mõlemat ravimit monoterapijana saanud patsientide rühmades (tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis). 24 kuu möödumisel täheldati etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsioonil ka olulisi eeliseid, võrreldes etanertsepti ja metotreksaadi monoterapiaga.

Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu möödumisel: etanertsept vs. metotreksaat vs. etanertsepti/metotreksaadi kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel

Tulemusnäitaja		Metotreksaat (n = 228)	Etanertsept (n = 223)	Etanertsept + metotreksaat (n = 231)
ACR ravivastused^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, Φ}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, Φ}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, Φ}
DAS	(Skoor ^b) Algtase	5,5	5,7	5,5
	(Skoor ^b) 52. nädal	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remissioon ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Algtase	1,7	1,7	1,8
	52. nädal	1,1	1,0	0,8% ^{†, Φ}

^a Patsiente, kes osalesid uuringus vähem kui 12 kuud, peeti ravile mittevastanuteks.

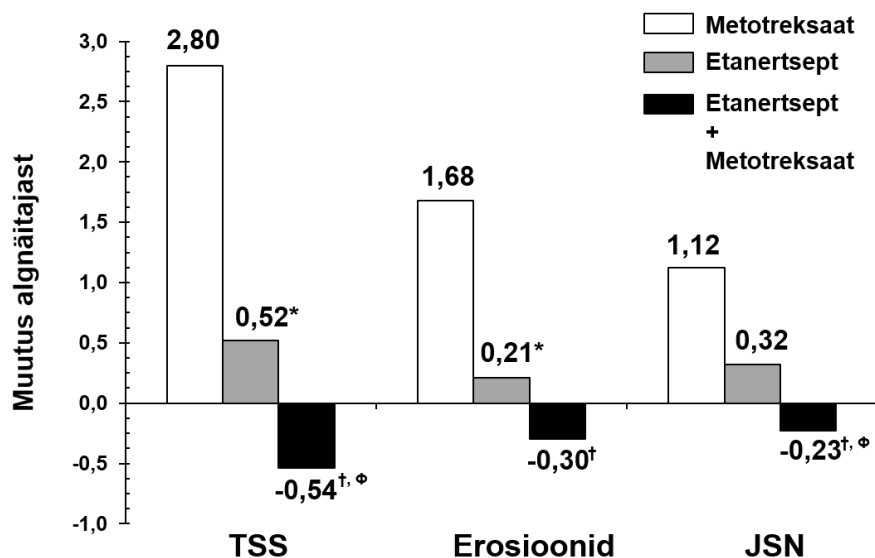
^b Haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtust mediaanid.

^c Remissiooni korral DAS < 1,6.

Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: † = p < 0,05 etanertsept + metotreksaat vs. metotreksaat ning Φ = p < 0,05 etanertsept + metotreksaat vs. etanertsept.

Röntgenograafiline progresseerumine oli etanertsepti rühmas 12 kuu möödumisel oluliselt väiksem kui metotreksaadi rühmas ning kombinatsioonravi andis röntgenograafilise progresseerumise aeglustumise osas oluliselt parema tulemuse kui kumbki monoteeraapia raviskeem (vt alltoodud joonis).

Röntgenograafiline progresseerumine: etanertsept vs. metotreksaat v.s etanertsepti/metotreksaadi kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel (tulemused 12. kuul)



Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: * = p < 0,05 etanertsept vs. metotreksaat, † = p < 0,05 etanertsept + metotreksaat vs. metotreksaat ning Φ = p < 0,05 etanertsept + metotreksaat vs. etanertsept.

Etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsiooniravil täheldati olulisi eeliseid ka 24 kuu möödumisel, võrreldes etanertsepti ja metotreksaadi monoteeraapiaga. Samuti täheldati 24 kuu möödumisel etanertsepti monoteeraapial olulisi eeliseid võrreldes metotreksaadi monoteeraapiaga.

Analüüsis, kus kõigi mistahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigus loeti progresseerunuks, oli patsientide osakaal, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS muutus $\leq 0,5$) 24 kuu möödumisel etanertsepti/metotreksaadi kombinatsioonravi rühmas kõrgem, võrreldes ainult etanertsepti ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%; $p < 0,05$). Erinevus ainult etanertsepti ja ainult metotreksaadi vahel oli samuti oluline ($p < 0,05$). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, olid mitteprogresseerumise määrad vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg etanertsepti, mida manustati üks kord nädalas (kaks 25 mg subkutaanset süstet), ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, kus osales 420 aktiivse reumatoidartriidiga patsienti. Selles uuringus said 53 patsienti platseebot, 214 patsienti said 50 mg etanertsepti üks kord nädalas ja 153 patsienti said 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas. 8. nädalal olid etanertsepti kahe ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid võrreldavad oma toimelt reumatoidartriidi nähtudele ja sümptomitele; 16. ravinädalal kahe ravirežiimi tulemustes erinevusi ei esinenud (tulemused olid samaväärsed).

Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus hinnati 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil etanertsepti efektiivsust. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 tundlikku liigest) vähemalt ühel järgneval liigeskahjustuse kujul: (1) distaalne interfalangeaalliigeste haaratus, (2) polüartikulaarne artriit (puuduvad reumatoidsõlmekesed ning esineb psoriaas), (3) mutileeriv artriit, (4) asümmeetriline psoriaatiline artriit või (5) aküloseeriva spondüliidi sarnane liigeskahjustus. Patsientidel esinesid ka ≥ 2 cm diameetriga kvalifitseeruvad psoriaasinaastud.

Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%), HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käimasolev metotreksaatravi (stabiilne ≥ 2 kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega ≤ 25 mg metotreksaati nädalas. 25 mg etanertsepti (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt kaks korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimedas uuringu lõpus võisid patsiendid registreeruda pikaajalisse avatud jätku-uuringusse, mis kestis kokku kuni 2 aastat.

Kliinilised ravivastused väljendati nende patsientide osakaaluna, kes saavutasid ravivastuse ACR 20, 50 ja 70 ning paranemise psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumide (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) järgi. Tulemused on kokku võetud alljärgnevas tabelis.

Platseebokontrolliga uuringus osalenud psoriaatilise artriidiga patsientide ravivastused

Psoriaatilise artriidi ravivastus		Patsientide osakaal	
		Platseebo n = 104	Etanertsept ^a n = 101
ACR 20	3. kuu	15	59 ^b
	6. kuu	13	50 ^b
ACR 50	3. kuu	4	38 ^b
	6. kuu	4	37 ^b
ACR 70	3. kuu	0	11 ^b
	6. kuu	1	9 ^c
PsARC	3. kuu	31	72 ^b
	6. kuu	23	70 ^b

^a 25 mg etanertsepti subkutaanselt kaks korda nädalas

^b $p < 0,001$; etanertsept vs. platseebo

^c $p < 0,01$; etanertsept vs. platseebo

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kes said etanertsepti, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning püsis 6-kuulise raviperioodi lõpuni. Etanertsept andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõigi haiguse aktiivsuse näitajate osas ($p < 0,001$),

ravivastused olid sarnased nii samaaegse metotreksaatravi puhul kui ka ilma selleta. Psoriaatilise artriidiga patsientide elukvaliteeti hinnati igas ajapunktis, kasutades HAQ funktsionaalsuse indeksi. Etanertseptiga ravitud psoriaatilise artriidiga patsientide funktsionaalsuse indeks oli kõikides ajapunktides platseeboga võrreldes oluliselt paranenud ($p < 0,001$).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati röntgenograafilisi muutusi. Käte ja randmete röntgenograafilise uuring tehti enne ravi alustamist ning 6., 12. ja 24. kuul. Alljärgnevas tabelis on esitatud muutused TSS-is 12. kuul. Analüüsis, kus kõigi mis tahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli patsientide osakaal ilma haiguse progressioonita (TSS muutus $\leq 0,5$) 12 kuu möödumisel etanertsepti ravirühmas kõrgem kui platseeborühmas (vastavalt 73% vs. 47%, $p \leq 0,001$). Etanertsepti toime röntgenograafilisele progresseerumisele püsis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeerset liigesekahjustuste aeglustumist.

Sharp'i üldskoori keskmine (SE) muutus aastas võrreldes algtasemega

Aeg	Platseebo (n = 104)	Etanertsept (n = 101)
12. kuu	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardviga

^a $p = 0,0001$

Etanertseptravi tulemusena paranes topeltpimedal perioodil patsientide füüsiline funktsioon ja see tulemus püsis ka pikemaajalise ravi ajal kestusega kuni 2 aastat.

Anküloseeriva spondüliidi sarnaste ja mutileeriva artriidiga psoriaatiliste artropaatiatega patsientidel ei ole etanertsepti efektiivsuse kohta piisavalt tõendeid, kuna uuritud on vähe patsiente.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel ei ole läbi viidud uuringuid annustamisskeemiga 50 mg üks kord nädalas. Tõendid ravimi üks kord nädalas manustamise efektiivsuse kohta selles patsientide erirühmas põhinevad anküloseeriva spondüliidi uuringute andmetel.

Anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsiendid

Etanertsepti efektiivsust anküloseeriva spondüliidiga patsientidel uuriti kolmes randomiseeritud topeltpimedas uuringus, kus võrreldi kaks korda nädalas manustatavat 25 mg etanertsepti ja platseebot. Uuringutesse registreeriti kokku 401 patsienti, kellest 203 said ravi etanertseptiga. Nendest uuringutes suurim (n = 227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kes põdesid aktiivset anküloseerivat spondüliiti määratletuna visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skooriga ≥ 30 hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning skooriga ≥ 30 järgnevast kolmest parameetrist vähemalt kahe osas: patsiendi üldine hinnang, öise seljavalu ja üldise seljavalu keskmine VAS skoor, Bath'i anküloseeriva spondüliidi funktsionaalsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) 10 küsimuse keskmine. Patsiendid, kes said ravi HMR-i, MSPVA-de või kortikosteroididega, võisid jätkata nende kasutamist stabiilsetes annustes. Uuringusse ei kaasatud lülisamba täieliku anküloosiga patsiente. 138 patsiendile manustati 6 kuu jooksul kaks korda nädalas subkutaanselt 25 mg etanertsepti (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot.

Esmane efektiivsusnäitaja (ASAS 20) oli paranemine $\geq 20\%$ vähemalt kolmes anküloseeriva spondüliidi hindamise (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) 4-s valdkonnas (patsiendi üldine hinnang, seljavalu, BASFI ja põletik) ja haiguse süvenemise puudumine allesjäänud valdkonnas. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

2 nädalat pärast ravi alustamist osutus etanertseptravi võrreldes platseeboga ASAS 20, ASAS 50 ja ASAS 70 põhjal oluliselt efektiivsemaks.

Platseebokontrolliga uuringus osalenud anküloseeriva spondüliidiga patsientide ravivastused

Anküloseeriva spondüliidi ravivastus	Patsientide osakaal	
	Platseebo n = 139	Etanertsept n = 138
ASAS 20		
2 nädalat	22	46 ^a
3 kuud	27	60 ^a
6 kuud	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nädalat	7	24 ^a
3 kuud	13	45 ^a
6 kuud	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nädalat	2	12 ^b
3 kuud	7	29 ^b
6 kuud	5	28 ^b

^a p < 0,001; etanertsept vs. platseebo

^b p = 0,002; etanertsept vs. platseebo

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes said etanertsepti, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning püsis 6-kuulise raviperioodi lõpuni. Ravivastused olid sarnased nii patsientidel, kes said ravi alguses samaaegselt muud ravi, kui ka nendel patsientidel, kes seda ei saanud.

Sarnased tulemused saavutati kahes väiksemas anküloseeriva spondüliidi uuringus.

Neljandas topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 356-l aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil võrreldi üks kord nädalas manustatud 50 mg etanertsepti (kaks 25 mg subkutaanset süstet) ja kaks korda nädalas manustatud 25 mg etanertsepti ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamisskeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

Röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendid

1. uuring

Etanertsepti efektiivsust röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud 12-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (nr-AxSpa). Uuringus hinnati 215 röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsienti (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18...49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud aksiaalse spondüloartriidi modifitseeritud aksiaalse spondüloartriidi New Yorki kriteeriumidele. Patsientidel pidi olema ka ebapiisav ravivastus või talumatus kahe või enama MSPVA suhtes. Topeltpimedal perioodil said patsiendid 50 mg etanertsepti või platseebot üks kord nädalas 12 nädala jooksul. Esmase efektiivsusnäitaja (ASAS 40) oli paranemine 40% vähemalt kolmes ASAS-valdkonnas neljast ja haiguse süvenemise puudumine allesjäänud valdkonnas. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud uuringuperiood, kus kõik patsiendid said 50 mg etanertsepti üks kord nädalas kuni 92 lisanädala jooksul. Põletiku hindamiseks algtasemel, 12. ja 104. nädalal tehti MRT sakroiliakaal-liigesest ja lülisambast.

Võrreldes platseeboga andis etanertsept tulemuseks statistiliselt olulise paranemise ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6 osas. Olulist paranemist täheldati ka ASAS-i osalises remissioonis ja BASDAI 50-s. 12. nädala tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis.

Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringus (nr-AxSpa): lõpptulemused saavutanud patsientide osakaal

Topeltpime kliiniline ravivastus 12. nädalal	Platseebo n = 106...109*	Etanertsept n = 103...105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS osaline remissioon	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

* Osadelt patsientidelt ei saadud täielikke andmeid iga lõpptulemuse kohta

** ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (Spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangud)

*** *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bath'i anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsuseindeks)

^a p < 0,001, ^b: < 0,01 ja ^c: < 0,05, vastavalt etanertsepti ja platseebo vahel

Etanertsepti saanud patsientidel täheldati 12. nädalal MRT tulemuste põhjal statistiliselt olulist paranemist SPARCC-i (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) sakroiliakaal-liigese skooris. Kohandatud keskmine muutus võrreldes algtasemega oli etanertseptiga ravitud patsientidel (n = 95) 3,8, ja platseebot saanud patsientidel 0,8 (n = 105) (p < 0,001). 104. nädalal oli kõikidel etanertseptiga ravitud patsientidel keskmine muutus algtasemelt SPARCC-i MRT-ga mõõdetud sakroiliakaal-liigese skooris 4,64 (n=153) ning 1,4 lülisamba skooris (n=154).

Võrreldes platseeboga näitas etanertsept 12. nädalal statistiliselt olulist paranemist võrreldes algtasemega enamikus tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hinnangutes, sh BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, Bath'i anküloseeriva spondüliidi funktsionaalne indeks), EuroQol 5D tervises seisundi üldskoor ja SF-36 füüsilise komponendi skoor.

Etanertsepti saanud röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel ilmnes kliiniline ravivastus esimesel visiidil (2. nädalal) ja säilis 2 raviaasta jooksul. Tervisega seotud elukvaliteedi ning füüsilise funktsiooni paranemine püsis samuti 2 raviaasta jooksul. 2 aasta andmed ei näidanud uusi ohutusleide. 104. nädalaks oli toimunud lülisamba röntgenograafia alusel 8 patsiendil progresseerumine 2. astme kahepoolseks tüüpiliseks aksiaalseks spondüloartropaatiaks, vastavalt modifitseeritud New Yorki radioloogilise klassi järgi.

2. uuring

Mitmekeskuselises avatud, 3 perioodiga 4. faasi uuringus hinnati etanertseptiga ravi ärajätmist ja taasallustamist aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel, kes saavutasid pärast 24-nädalast ravi piisava ravivastuse (inaktiivne haigus määratleti C-reaktiivset valku (CRP) kasutava anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoori (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) järgi kui ASDAS CRP skoor alla 1,3).

Aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga 209 täiskasvanud patsienti (vanuses 18...49 aastat), kes määratleti Spondüloartriidi Rahvusvahelise Ühingu hinnangu (ASAS) järgi aksiaalse spondüloartriidi klassifitseerimiskriteeriumitele vastavateks patsientideks (kuid kes ei täitnud New Yorgi anküloseeriva spondüloartriidi modifitseeritud kriteeriume), kellel tuvastati MRT-uuringus positiivne leid (MRT-uuringu järgi aktiivne põletik, mis viitab suure tõenäosusega spondüloartriidiga seotud sakroiliidile) ja/või kellel vastas hsCRP (*high sensitivity*, kõrgtundlik) analüüsi tulemus kriteeriumitele (määratletud kui hsCRP > 3 mg/l) ja kellel olid skriininguviisidil aktiivsed sümptomid, st ASDAS CRP skoor 2,1 või suurem, said 1. perioodil 24 nädala jooksul avatult etanertsepti 50 mg üks kord nädalas pluss stabiilset taustravi MSPVA-ga optimaalses ja talutavas põletikuvastases annuses. Lisaks pidi patsientidel olema ebapiisav ravivastus vähemalt kahele MSPVA-le või nende talumatus. 24. nädalaks muutus 119 (57%) patsiendil haigus inaktiivseks ja nad alustasid osalemist 2. perioodi 40-nädalases ärajätufaasis, milles uuritavad lõpetasid ravi etanertseptiga, kuid jätkasid taustravi MSPVA-ga. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli haiguse ägenemise esinemine (määratleti

kui erütrotsüütide settereaktsiooni (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) kasutav ASDAS-i skoor (ASDAS ESR) 2,1 või suurem) 40 nädala jooksul pärast iga ravi ärajätmist. Patsiente, kellel haigus ägenes, raviti uuesti etanertsepti annusega 50 mg üks kord nädalas 12 nädala jooksul (3. periood).

2. perioodil suurenes nende patsientide osakaal, kellel esines ≥ 1 ägenemine, 22%-lt (25/112)

4. nädalal 67%-ni (77/115) 40. nädalal. Kokkuvõttes esines 75% (86/115) patsientidest ägenemine mis tahes ajahetkel 40 nädala jooksul pärast etanertseptiga ravi ärajätmist.

2. uuringu oluline teisene eesmärk oli hinnata ägenemiseni kulunud aega pärast etanertseptiga ravi ärajätmist ja lisaks võrrelda aega ägenemiseni nendel 1. uuringus osalenud patsientidel, kes täitsid nõuded osalemiseks 2. uuringu ärajätufaasis ja jätkasid ravi etanertseptiga.

Pärast etanertseptiga ravi ärajätmist ägenes haigus mediaanselt 16 nädala möödudes (95% usaldusvahemik: 13...24 nädalat). Alla 25% 1. uuringus osalenud patsientidest, kellel ravi ära ei jäetud, esines haiguse ägenemine sama 40 nädala jooksul nagu 2. uuringu 2. perioodil. Aeg haiguse ägenemiseni oli statistiliselt oluliselt lühem neil uuritavatel, kes lõpetasid ravi etanertseptiga (2. uuring) võrreldes uuritavatega, kes said pidevat ravi etanertseptiga (1. uuring), $p < 0,0001$.

Neist 87 patsiendist, kes alustasid osalemist 3. perioodil ja said uuesti ravi etanertsepti annusega 50 mg üks kord nädalas 12 nädala jooksul, saavutas 62% (54/87) uuesti inaktiivse haiguse, neist 50% saavutas selle uuesti 5 nädala jooksul (95% usaldusvahemik: 4...8 nädalat).

Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid

Etanertsepti on soovitatav kasutada patsientidel vastavalt lõigus 4.1 kirjeldatule. Patsiendid, kellel „puudub ravivastus”, määratletakse sihtrühmas kui mittepiisava ravivastusega (PASI < 50 või PGA vähem kui „hea”) või seisundi halvenemisega ravi ajal, ning kui patsiendid, kellele on piisavalt pika aja jooksul manustatud ravimeid, et hinnata vastust vähemalt ühele kolmest olemasolevast süsteemsest ravist.

Patsientidel, kes põevad keskmist kuni raskekujulist psoriaasi ei ole kliinilistes uuringutes otseselt võrreldud etanertsepti efektiivsust muu süsteemse raviga. Selle asemel hinnati etanertsepti ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Esmane tulemusnäitaja kõigis neljas uuringus oli igas ravirühmas osalenud patsientide hulk, kes saavutasid PASI 75 (st vähemalt 75%-line paranemine psoriaasi pinna ja raskuse indeksi järgi võrreldes algtaasemega) 12 nädala möödumisel.

1. uuring oli II faasi uuring ≥ 18 -aastastel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga patsientidel, mis haaras $\geq 10\%$ keha pinnast. Sada kaksteist (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks saama kaks korda nädalas 25 mg etanertsepti ($n = 57$) või platseebot ($n = 55$).

2. uuringus hinnati 652 patsienti, kes põdesid kroonilist naastulist psoriaasi, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui 1. uuringus, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks (PASI) skriinimise ajal olema vähemalt 10. Etanertsepti manustati 6 järjestikuse kuu jooksul annuses 25 mg üks kord nädalas, 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg kaks korda nädalas. Topeltpimeda raviperioodi esimese 12 nädala jooksul said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud kolmest etanertsepti annusest. Pärast 12-nädalast ravi alustati platseeborühmas ravi pimemenetletud etanertseptiga (25 mg kaks korda nädalas), aktiivravi rühmades osalenud patsiendid jätkasid kuni 24. nädalani esialgsel randomiseerimisel määratud annusega.

3. uuringus hinnati 583 patsienti ja seal lähtuti samadest kaasamiskriteeriumitest kui 2. uuringus. Selles uuringus manustati patsientidele esimese 12 nädala vältel 25 mg või 50 mg etanertsepti või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas veel 24 nädala vältel.

4. uuringus hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse kaasamise kriteeriumid olid samad mis 2. ja 3. uuringus. Selles uuringus said patsiendid 50 mg etanertsepti või platseebot üks kord nädalas

12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg etanertsepti üks kord nädalas.

1. uuringu 12. nädalaks oli etanertsepti ravirühmas PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (30%) tunduvalt suurem kui platseeborühmas (2%) ($p < 0,0001$). 24. nädalal oli etanertsepti rühma patsientidest 56% saavutanud PASI 75, võrreldes 5%-ga platseeborühmas. 2., 3. ja 4. uuringu peamised tulemused on esitatud alljärgnevalt.

Psoriaasiga patsientide ravivastused 2., 3. ja 4. uuringus

Ravi- vastus (%)	2. uuring					3. uuring			4. uuring		
	Plat- seebo	Etanertsept				Plat- seebo	Etanertsept		Plat- seebo	Etanertsept	
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg	50 mg
		2 korda		2 korda			2 korda	2 korda		1 kord	1 kord
		nädalas		nädalas			nädalas	nädalas		nädalas	nädalas
n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90	
12. nädal	12. nädal	24. nädal ^a	12. nädal	24. nädal ^a	12. nädal	12. nädal	12. nädal	12. nädal	12. nädal	24. nädal ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , puhas või peaaegu puhas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ võrreldes platseeboga

^a 2. ja 4. uuringus ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna esialgne platseeborühm sai 13. kuni 24. nädalani etanertsepti 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas.

^b *Dermatologist Static Global Assessment* (dermatoloogi staatiline üldhinnang). Puhas või peaaegu puhas – määratletuna kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said etanertsepti, oli oluline ravivastus (võrreldes platseeboga) ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning püsis 24-nädalase raviperioodi lõpuni.

2. uuringus oli ka ärajätuperiood, kus 24. nädalaks vähemalt 50%-lise PASI-näitajate paranemise korral ravi lõpetati. Patsiente jälgiti pärast ravi lõpetamist ägenemise suhtes ($PASI \geq 150$, võrreldes algtasemega) ja haiguse taastekkeni (määratletud kui algtasemest kuni 24 ravinädalani saavutatud paranemistähtede kadumine vähemalt pooles ulatuses) kulunud aja suhtes. Ärajätuperioodil naasesid psoriaasi sümptomid järk-järgult, aja mediaan haiguse retsidiveerumiseni oli 3 kuud. Haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid ei täheldatud. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks etanertsepti kordusravi kasulikkust patsientidel, kes reageerisid ravimile esimesel korral.

3. uuringus säilitas valdav osa patsientidest (77%), kes randomiseeriti algselt saama 50 mg kaks korda nädalas ja kelle annust vähendati 12. nädalal 25 mg-le kaks korda nädalas, PASI 75 ravivastuse 36. nädalani. Patsientidel, kes said 25 mg kaks korda nädalas kogu uuringu jooksul, paranes PASI 75 ravivastus jätkuvalt 12. kuni 36. nädalani.

4. uuringu 12. nädalaks oli etanertsepti ravirühmas PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (38%) tunduvalt suurem kui platseeborühmas (2%) ($p < 0,0001$). Patsientidel, kes said kogu uuringu jooksul 50 mg üks kord nädalas, paranes ravivastus jätkuvalt ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

Pikaajalistes (kuni 34 kuud) avatud uuringutes, kus etanertsepti kasutati katkestusteta, jäid kliinilised ravivastused püsima ning ohutusnäitajad sarnanesid lühiajaliste uuringute omadega.

Kliinilise uuringu andmete analüüsimisel ei tuvastatud ravi alguses selliseid haiguse iseärasusi, mis aitaksid arstil valida kõige sobivamat annustamismeetodit (vahelduv või pidevravi). Seetõttu peab arst ise otsustama vahelduva või pidevravi kasuks lähtuvalt patsiendi vajadustest.

Etanertsepti-vastased antikehad

Mõnede etanertseptiga ravitud patsientide seerumist on leitud etanertsepti-vastaseid antikehi. Kõik need antikehad on olnud mitte-neutraliseerivad ja on üldjuhul esinenud ajutiselt. Korrelatsiooni antikehade tekke ja ravivastuse või kõrvaltoimete esinemissageduse vahel ei näi olevat.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed

Etanertsepti ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsel, kes põdesid polüartikulaarse kuluga juveniilset idiopaatilist artriiti, mis oli alanud mitmesugust tüüpi sümptomitega (polüartriit, oligoartriit, süsteemne algus). Patsientide vanus oli 4...17 aastat ning nende haiguse aktiivsuseaste oli mõõdukas või kõrge, polüartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit ei allunud ravile metotreksaadiga või patsiendid ei talunud metotreksaati. Patsientidele manustati stabiilse annusena ühte mittesteroidset põletikuvastast preparaati ja/või prednisooni (< 0,2 mg/kg ööpäevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (maksimaalne annus 25 mg) etanertsepti subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnis 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jäi etanertseptiravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti 30% paranemisena vähemalt kolmes kuuest põhikriteeriumist ja 30% halvenemisena mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist, milleks olid põletikuliste liigete arv, liigutuste piiratus, raviarsti ja patsiendi/vanema hinnang üldisele seisundile, funktsiooni hindamine ja settereaktsiooni kiirus. Haiguse ägenemist diagnoositi juhul, kui halvenemine toimus 30% ulatuses kolmes kuuest ja paranemine 30% ulatuses mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist ja minimaalselt 2 põletikulise liigese piires.

Uuringu 1. osas demonstreeriti 51-l 69-st patsiendist (74%) kliinilist paranemist ja patsiendid siirdusid 2. uuringuossa. 2. osas tekkis haiguse ägenemine 6-l patsiendil 25-st (24%), kes said jätkuvalt etanertsepti, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ($p = 0,007$). Etanertseptiga ravitud patsientide grupis ägenes haigus mediaanselt ≥ 116 päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel keskmiselt 28 päeva möödudes. Nendest patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravivastus ja kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa, jätkus paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust) patsientidel, kellele manustati jätkuvalt etanertsepti, samas kui platseeboga ravitud patsientidel paranemist ei toimunud.

Eelpool kirjeldatud uuringust jätkas 58 last (uuringusse kaasamise hetkel vanuses 4 aastat ja vanemad) etanertseptravi avatud ohutuse jätku-uuringus kuni 10 aasta jooksul. Pikaajalisel kasutamisel ei suurenenud tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide arv.

Etanertsepti monoterapia ($n = 103$), etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsiooni ($n = 294$) või metotreksaadi monoterapia ($n = 197$) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registris olnud 594-l juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaselt lapsel (kellest 39 olid 2...3-aastased). Üldiselt kirjeldati etanertseptiga ravitud patsientidel infektsioone sagedamini kui ainult metotreksaati saanud patsientidel (3,8 vs. 2%) ja etanertsepti kasutamisega seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises avatud ühe rühmaga uuringus ($n = 127$) raviti 60-t laienenud oligoartriidiga patsienti (15 patsienti vanuses 2...4, 23 patsienti vanuses 5...11 ja 22 patsienti vanuses 12...17 aastat), 38-t entesiidiga seotud artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) ning 29-t psoriaatilise artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) etanertsepti annusega 0,8 mg/kg (maksimaalne annus 50 mg), mis manustati kord nädalas 12 nädala jooksul. Iga juveniilse idiopaatilise artriidi alatüübi korral vastas enamik patsiente ACR Pedi 30 kriteeriumidele ja neil esines paranemine teistes tulemusnäitajates, nagu

valulike liigeste arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Põhiuuringus osalenud 127 patsiendist osales 109 avatud jätku-uuringus ja neid jälgiti veel 8 aasta jooksul – kokku kuni 10 aastat. Jätaku-uuringu lõpuks oli uuringusse jäänud 84 patsienti 109-st (77%), kellest 27 (25%) võtsid pidevalt etanertsepti, 7 patsiendil (6%) oli ravi ära jäetud väheaktiivse/inaktiivse haiguse tõttu, 5 patsiendil (5%) oli pärast vahepealset ravi ärajätmist uuesti alustatud ravi etanertseptiga ja 45 patsienti (41%) olid ravi etanertseptiga lõpetanud (kuid olid jäänud jälgimisele); 25 patsienti 109-st (23%) olid peatanud uuringus osalemise alaliseks. Põhiuuringus täheldatud kliinilise seisundi paranemine efektiivsuse kõigi tulemusnäitajate osas püsis üldiselt kogu jälgimisperioodi jooksul. Lähtuvalt uuringuarsti hinnangust kliinilise ravivastuse kohta oli etanertsepti pidevalt võtvatel patsientidel uuringu jooksul üks kord lubatud ravi ära jätta ja ravi taas alustada. Ravi ajutist ärajätmist kasutati 30 patsiendil. Haiguse ägenemisest (määratletud kui halvenemine $\geq 30\%$ ulatuses vähemalt kolmes kuuest ja paranemine $\geq 30\%$ ulatuses mitte enam kui ühes ülejäänud kuuest ACR Pedi kriteeriumist ja vähemalt 2 põletikulise liigese piires) teatati 17 patsiendil; mediaanaeg haiguse ägenemiseni pärast etanertseptiga ravi ärajätmist oli 190 päeva. Ravi alustati uuesti 13 patsiendil ja hinnanguliselt oli mediaanaeg ravi ärajätmisest ravi uuesti alustamiseni 274 päeva. Hindamispunktide väikese arvu tõttu tuleb neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati põhiuuringus.

Puuduvad uuringud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientide kohta, mis näitaksid etanertseptiga ravi jätkamise efektiivsust neil, kellel ei tekkinud kliinilist paranemist 3 kuu vältel ravi alustamisest. Samuti ei ole läbi viidud uuringuid, kus oleks hinnatud etanertsepti soovitatava annuse vähendamise toimet pärast pikaajalist kasutamist juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel.

Naastulise psoriaasiga lapsed

Etanertsepti efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 lapsel vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga ≥ 3 , hõlmas $\geq 10\%$ kehapindalast ja PASI ≥ 12). Tingimustele vastavad patsiendid olid saanud valgusravi või süsteemset ravi või oli paikne ravi olnud neile ebapiisav.

Patsientidele manustati etanertsepti 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) või platseebot üks kord nädalas 12 nädala jooksul. 12. nädala möödudes oli etanertsepti ravirühma randomiseeritud patsientide seas rohkem positiivseid ravivastuseid (nt PASI 75) kui platseeborühma randomiseeritud patsientidel.

Naastulise psoriaasiga laste ravitulemused 12 nädala möödudes

	Etanertsept 0,8 mg/kg üks kord nädalas (N = 106)	Platseebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „puhas“ või minimaalne, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang

^a $p < 0,0001$ võrreldes platseeboga

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid etanertsepti 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul. Avatud perioodil täheldatud ravivastused olid sarnased topeltpimedal perioodil täheldatutele.

Randomiseeritud ärajätuperioodil oli seekord platseeborühma randomiseeritud patsientide seas oluliselt rohkem haiguse taasteket (PASI 75 ravivastuse kadumist), võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti nüüd etanertsepti rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

Etanertsepti annuse 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) pikaajalist ohutust ja tõhusust manustamisel üks kord nädalas hinnati 181 naastulise psoriaasiga lapsel avatud jätku-uuringus, mis kestis kuni 2 aastat pärast eelpool kirjeldatud 48-nädalast uuringut. Pikaajaline kogemus etanertseptiga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti sisaldust seerumi uuriti ensüümi vahendatud immunosorbtsiooni meetodil (ELISA), mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

Imendumine

Etanertsept imendub aeglaselt nahaalusest süstekohast. Maksimaalne kontsentratsioon saabub ligikaudu 48 tundi pärast ühekordse annuse manustamist. Absoluutne biosaadavus on 76%. Kaks korda nädalas manustamisel saavutatav püsikontsentratsioon on umbes kaks korda suurem kui ühekordsete annuste manustamisel. Ühekordse 25 mg etanertsepti subkutaanse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ ning kõveraallane pindala $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{hr/ml}$. Ravi saanud reumatoidartriidiga patsientide keskmised püsikontsentratsioonid seerumis olid 50 mg etanertsepti manustamisel üks kord nädalas ($n = 21$) ja 25 mg etanertsepti manustamisel kaks korda nädalas ($n = 16$) vastavalt $C_{\text{max}} = 2,4 \text{ mg/l}$ vs. $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\text{min}} = 1,2 \text{ mg/l}$ vs. $1,4 \text{ mg/l}$ ja osaline AUC $297 \text{ mg} \times \text{hr/l}$ vs. $316 \text{ mg} \times \text{hr/l}$. Avatud üheannuselises kahevoorulises ristuvast uuringus tervetel vabatahtlikel leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süste oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstega.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli etanertsepti manustamisel 50 mg üks kord nädalas ($n = 154$) püsikontsentratsiooni AUC $466 \mu\text{g} \times \text{hr/ml}$ ja 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas ($n = 148$) puhul $474 \mu\text{g} \times \text{hr/ml}$.

Jaotumine

Etanertsepti kontsentratsioonikõverat iseloomustab biekspponentsiaalsus. Etanertsepti keskne jaotusruumala on $7,6 \text{ l}$; püsikontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala $10,4 \text{ l}$.

Eritumine

Etanertsept eritub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, ligikaudu 70 tundi. Reumatoidartriidiga patsientidel on kliirensligikaudu $0,066 \text{ l/h}$, mis on mõnevõrra madalam kui tervetel vabatahtlikel ($0,11 \text{ l/h}$). Lisaks on etanertsepti farmakokineetika sarnane nii reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi kui ka naastulise psoriaasiga patsientidel.

Meeste ja naiste vahel farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

Lineaarsus

Annuse proportsionaalsust ei ole vormikohaselt hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Kuigi radioaktiivselt märgistatud etanertsepti manustamisel patsientidele ja vabatahtlikele leiti uriinis radioaktiivsust, ei suurenenud etanertsepti kontsentratsioon ägeda neerupuudulikkusega patsientidel. Seega ei ole neerukahjustusega patsientidel vaja ravimi annust kohandada.

Maksafunktsiooni kahjustus

Ägeda maksapuudulikkusega patsientidel etanertsepti kontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud. Seega ei ole maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel vaja ravimi annust kohandada.

Eakad

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni populatsiooni farmakokineetika uuringutes analüüsiti kõrge vanuse mõju. Nii 65...87-aastaste patsientide rühmas kui ka alla 65-aastaste patsientide rühmas olid kliirensi ja jaotusruumala hinnangulised näitajad sarnased.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg etanertsepti 2 korda nädalas 3 kuu vältel. Seerumi kontsentratsioonid olid sarnased täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel täheldatule. Noorimatel lastel (4-aastased) täheldati ravimi kliirensi vähenemist (kliirens suurenes, kui see arvutati ümber kg suhtes), võrreldes vanemate laste (12-aastaste) ja täiskasvanutega. See tähendab, et vanematel lastel (10...17-aastased) on ravimi seerumitasemed sarnased täiskasvanutega, kuid märgatavalt madalamad väikelastel.

Naastulise psoriaasiga lapsed

Naastulise psoriaasiga lastele (vanus 4 kuni 17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalne annus 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmine madalaim seerumi püsikontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6 kuni 2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid naastulise psoriaasiga lastel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalne annus 50 mg nädalas). Need keskmised kontsentratsioonid sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes said raviks 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Etanertseptiga läbi viidud toksikoloogiauringutes ei leitud ravimil annust piiravat ega sihtorganitele toksilist toimet. Paljude *in vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel peetakse etanertsepti mitte-genotoksiliseks. Etanertseptiga ei ole kartsinogeensuse uuringuid ega standardseid fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse uuringuid läbi viidud, kuna närilistel tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Etanertsepti ühekordse subkutaanse annuse 2000 mg/kg või ühekordse intravenoosse annuse 1000 mg/kg manustamine ei põhjustanud hiirtel ega rottidel surma ega märgatavaid toksilisuse sümptomeid. Etanertsept ei kutsunud esile annust piiravat ega sihtorganitele toksilist toimet *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati ravimit subkutaanselt kaks korda nädalas 4 või 26 järjestikusel nädalal annuses (15 mg/kg) põhjustas üle 27-kordse seerumikontsentratsiooni (AUC põhjal) taseme võrreldes sellega, mis saavutatakse inimestele soovitatava 25 mg annuse manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Naatriumkloriid
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.

Pärast süstla võtmist külmkapist oodake ligikaudu 30 minutit, kuni Benepali lahus süstlas saavutab toatemperatuuri. Ärge soojendage seda muul viisil. Seejärel soovitatakse see kohe ära kasutada.

Benepali võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 30°C ühekordse 31-päevase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Benepali uuesti külmkappi panna. Kui Benepali ei kasutata ära 31 päeva jooksul pärast külmkapist väljavõtmist, tuleb see ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvast klaasist (I tüüpi) süstel roostevabast terasest nõela, kummist nõelakaitse ja kummist kolviga, mis sisaldab 0,51 ml lahust.

Benepali on saadaval pakendites, mis sisaldavad 4 süstlit, hulgipakendites, mis sisaldavad 8 (2 pakendit, mõlemas 4) süstlit ja hulgipakendites, mis sisaldavad 24 (6 pakendit, igas 4) süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Enne süstimist tuleb lasta Benepali ühekordsel süstlil soojeneda toatemperatuurini (ligikaudu 30 minutit). Nõelakaitset ei tohi eemaldada enne, kui süstel on soojenenud toatemperatuurini. Lahus peab olema selge kuni kergelt küütleval, värvitu või kahvatukollane ja võib sisaldada väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehe lõigus 7, „Kasutusjuhised”.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1074/005

EU/1/15/1074/006

EU/1/15/1074/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. jaanuar 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. november 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Benepali 50 mg süstelahus süstlis
Benepali 50 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

50 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

50 mg süstelahus pen-süstlis

Üks pen-süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Lahus on selge kuni kergelt küütlelev, värvitu või kahvatukollane ning selle pH on $6,2 \pm 0,3$. Lahuse osmolaalsus on 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Benepali kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega, sh metotreksaadiga (välja arvatud vastunäidustuse puhul) ei ole olnud piisav.

Benepali võib kasutada monoteeraapiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui jätkuv ravi metotreksaadiga ei ole sobiv.

Benepali on samuti näidustatud raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, keda eelnevalt ei ole ravitud metotreksaadiga.

On näidatud, et Benepali üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt mõõdetava liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartriidi (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriidi ravi 2-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega ei ole olnud piisav. On näidatud, et etanertsept parandab psoriaatilise artriidiga patsientidel füüsilist funktsiooni ja vähendab haiguse sümmeetrilise polüartikuliidi alatüüpidega patsientidel perifeersete liigeskahjustuste röntgenoloogiliselt hinnatud progresseerumismäära.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ravi täiskasvanutel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav.

Röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Röntgenograafilise leiuta raske aksiaalse spondüloartriidi ravi täiskasvanutel, kellel esinevad põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valgu (CRV) taseme tõus ja/või magnetresonantstomograafia (MRT) leiud, ning kellel haigus ei ole piisavalt allunud ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d).

Naastuline psoriaas

Keskmise kuni raske naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel, kellel puudub ravivastus muule süsteemsele ravile, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleeni ja A-ultraviolettkiirgusega (PUVA), kellele see ravi on vastunäidustatud või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Naastuline psoriaas lastel

Kroonilise raske naastulise psoriaasi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kelle haigus ei allu piisavalt muule süsteemsele ravile või valgusravile või kes neid ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Benepaliga peab alustama ja ravi kulgu jälgima eriarst, kes on kogenud reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, naastulise psoriaasi või lastel naastulise psoriaasi diagnoosimises ja ravis. Benepaliga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi kaart.

Benepali on saadaval annustes 25 mg ja 50 mg.

Annustamine

Reumatoidartriit

Soovitav annus on 50 mg etanertsepti manustatuna üks kord nädalas (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit ja röntgenograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Soovitav annus on 50 mg etanertsepti manustatuna üks kord nädalas.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et kõigil ülaltoodud näidustustel saavutatakse kliiniline ravivastus tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Nendel patsientidel, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Naastuline psoriaas

Etanertsepti soovitatav annus on 50 mg manustatuna üks kord nädalas. Alternatiivselt võib kuni 12 nädala vältel manustada 50 mg kaks korda nädalas, seejärel vajadusel 50 mg üks kord nädalas. Ravi Benepaliga tuleb jätkata paranemiseni, kuni 24 nädalat. Mõnele täiskasvanud patsiendile võib sobida ravi jätkamine ka pärast 24 nädalat (vt lõik 5.1). Ravi katkestatakse patsientidel, kellel ei ole 12 nädala jooksul ravivastust ilmnenud. Kui on näidustatud kordusravi Benepaliga, tuleb järgida ravi kestuse osas samu juhiseid. Annus peab olema 50 mg üks kord nädalas.

Patsientide erirühmad

Neeru- ja maksafunktsioonikahjustus

Annust ei ole vaja kohandada.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada. Annustamine ja manustamisviis on sama, mis 18...64-aastastel täiskasvanutel.

Lapsed

Benepali on saadaval ainult 25 mg süstlis, 50 mg süstlis ja 50 mg pen-süstlis.

Seega ei saa Benepali manustada lastele, kes vajavad Benepali teises annuses kui 25 mg või 50 mg täisannus. Lastele, kes vajavad Benepalit teises annuses kui 25 mg või 50 mg täisannus, ei tohi Benepalit manustada. Muu annuse vajadusel tuleb kasutada selliseid etanertsepti sisaldavaid ravimeid, mis on saadaval muudes annustes.

Etanertsepti annus lastel tugineb patsiendi kehakaalul. Patsientidele kehakaaluga alla 62,5 kg tuleb määrata täpne annus mg/kg alusel, kasutades süstelahuse pulbri ja lahustiga ravimpreparaate või süstelahuse pulbriga ravimpreparaate (vt allpool annustamist konkreetsete näidustuste puhul). Patsientidele kehakaaluga 62,5 kg või rohkem võib manustamiseks kasutada fikseeritud annusega süstlit või pen-süstlit.

Etanertsepti ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Soovitatav annus on 0,4 mg/kg (maksimaalselt 25 mg annuse kohta), mis manustatakse kaks korda nädalas subkutaanse süstena annustevahelise intervalliga 3...4 päeva või 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg ühe annuse kohta), mis manustatakse üks kord nädalas. Ravi katkestamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel ei ilmne ravivastust 4 kuu jooksul.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele, kehakaaluga alla 25 kg, on sobilikum kasutada 10 mg tugevust viaali.

Vormikohaseid kliinilisi uuringuid 2.- kuni 3.-aastastel lastel ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on 2.- kuni 3.-aastastel lastel sarnane täiskasvanute ning 4-aastaste ja vanemate laste omaga, kui manustada 0,8 mg/kg nädalas subkutaanselt (vt lõik 5.1).

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel alla 2-aastastel lastel etanertsepti üldjuhul ei kasutata.

Naastuline psoriaas lastel (6-aastased ja vanemad)

Soovitatav annus on 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas kuni 24 nädalat. Kui patsiendil ei teki 12 nädalaga ravivastust, tuleb ravi katkestada.

Kui on näidustatud ravi kordamine Benepaliga, tuleb järgida eeltoodud juhiseid ravi kestuse kohta. Annus peab olema 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) kord nädalas.

Naastulise psoriaasi näidustusel lastel vanuses alla 6 aasta etanertsepti üldjuhul ei kasutata.

Manustamisviis

Benepali on subkutaanseks kasutamiseks (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehe lõigus 7, „Kasutusjuhised”.

Üksikasjalikud juhised tahtmatu annustamise või plaanipärase annustamisskeemi muutuste, sealhulgas vahelejäädud annuste kohta on toodud pakendi infolehe lõigus 3.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

Ravi Benepaliga ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga (sh kroonilise või lokaliseerunud infektsiooniga) patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Enne ravi algust Benepaliga, ravi ajal ja ravi järgselt tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7 kuni 300 tundi).

Seoses etanertsepti kasutamisega on teatatud tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide, sh invasiivsete seeninfektsioonide, listerioosi ja legionelloosi tekkest (vt lõik 4.8). Neid infektsioone põhjustasid bakterid, mükobakterid, seened, viirused ja parasiidid (sh algloomad). Mõningatel juhtudel ei tuntud ära teatavaid seeninfektsioone ja muid oportunistlikke infektsioone, mille tulemusena sobiv ravi viibis ning haigus lõppes mõnikord surmaga. Hinnates patsiente infektsioonide suhtes, tuleb kaaluda ka oluliste infektsioonide tekkeriske (nt endeemiliste mükooside esinemist).

Patsiente, kellel tekib Benepaliga ravi ajal uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. Tõsise infektsiooni väljakujunemisel tuleb Benepali manustamine katkestada. Etanertsepti kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Ettevaatlik tuleb olla Benepali ravi määramisel patsientidele, kellel on esinenud korduvaid või kroonilisi infektsioone, samuti infektsiooni teket soodustavaid kaasuvaid haigusi (nt kaugelearenenud või ravile halvasti alluv diabeet).

Tuberkuloos

Etanertseptiga ravitud patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, sh miliaarset ja kopsuvälist tuberkuloosi.

Enne ravi alustamist Benepaliga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka latentse tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama üksikasjalikku anamneesi, sh põetud tuberkuloos või võimalikud kokkupuuted tuberkuloosiga, ning varasemat ja/või hetkel saadavat immunosupressioonravi. Kõigil

patsientidel tuleb teostada nõuetekohased sõelumisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad lisanduda kohalikud soovitusel). Nende testide teostamine on soovitatav kanda patsiendi kaardile. Ravimi ordineerija peab arvesse võtma tuberkuliini nahatesti valenegatiivsete tulemuste võimalust, eriti raskesti haigetel või immuunpuudulikkusega patsientidel.

Kui on diagnoositud aktiivne tuberkuloos, ei tohi alustada Benepali raviga. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi alustamist Benepaliga alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega vastavalt kohalikele soovistele. Sellisel juhul tuleb väga hoolikalt kaaluda Benepaliga ravimise kasu/riski suhet.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal Benepaliga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv kõha, kehakaalu langus, väike palavik), peavad nad pöörduma arsti poole.

B-hepatiidi taasaktiveerumine

Patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega ja keda on samaaegselt ravitud TNF-antagonistidega (sh etanertsept), on teatatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Siia kuuluvad teated B-hepatiidi taasaktiveerumisest patsientidel, kelle anti-HBc on positiivne, kuid HbsAg negatiivne. Enne Benepaliga ravi alustamist tuleb patsiente testida B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes. Patsiendid, kes on B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes positiivsed, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. Benepali manustamisel eelnevalt B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidele peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb jälgida aktiivse B-hepatiidi nakkuse nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal ja mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Puuduvad adekvaatsed andmed B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientide viirusevastase ravi ja TNF-antagonistide samaaegse kasutamise kohta. Patsientidel, kellel tekib B-hepatiidi viirusnakkus, tuleb katkestada ravi Benepaliga ning alustada efektiivset viirusevastast ravi koos sobivatoetava raviga.

C-hepatiidi süvenemine

Etanertsepti saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on anamneesis C-hepatiit, tuleb Benepali kasutada ettevaatusega.

Samaaegne ravi anakinraga

Etanertsepti ja anakinra samaaegset manustamist on seostatud tõsiste infektsioonide ja neutropeenia tekkeriski suurenemisega, võrreldes ainult etanertsepti raviga. See kombinatsioon ei ole suurendanud kliinilist kasu. Seega ei ole Benepali ja anakinra kooskasutamine soovitatav (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Samaaegne ravi abatatseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatatsepti ja etanertsepti samaaegse manustamise tagajärjel tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist kasu, seega ei ole abatatsepti ja etanertsepti samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Allergilised reaktsioonid

Etanertsepti manustamisega seoses on sageli teatatud allergilistest reaktsioonidest. Allergilised reaktsioonid on hõlmanud muu hulgas ka angioödeemi ja urtikaariat. Tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravi Benepaliga kohe lõpetada ning alustada sobiliku raviga.

Immunosupressioon

On võimalik, et TNF-antagonistid, sh etanertsepti kahjustavad peremeesorganismiinfektsioonide ja pahaloomuliste kasvaja vastaseid kaitsemehhanisme, kuna TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulise immuunvastuse kujunemist. Uuringus, kus etanertseptiga raviti 49 reumatoidartriidiga

täiskasvanud patsienti, ei esinenud hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioonide pärssimist, immunoglobuliinide taseme vähenemist ega efektoorse rakupopulatsioonide arvulist muutust.

Kahel juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil tekkisid *Varicella*-infektsioon ja aseptilise meningiidi sümptomid, mis taandusid ilma jääknähtudeta. Patsientidel, kellel esineb suur oht kokkupuuteks *Varicella* viirusega, tuleb Benepali ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*'i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Etanertsepti ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Soliidtuumorid ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud ka erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrollitud osades on TNF-antagoniste saanud patsientidel esinenud rohkem lümfoomi juhte, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Esinemissagedus oli siiski harv ja platseeboga ravitud patsientide järelkontrolli periood oli lühem kui TNF-antagonistidega ravitud patsientidel. Turuletulekujärgsel perioodil on TNF-antagonistidega ravitud patsientidel esinenud leukeemia juhte. Pikaajalise suure põletikulise aktiivsusega reumatoidartriidiga patsientidel on suurem lümfoomi ja leukeemia taustarisk, mis muudab riski hindamise keerulisemaks.

Olemasolevate teadmiste alusel ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel välistada lümfoomide, leukeemia või muude pahaloomuliste vereloome kasvaja või soliidtuumorite tekkimist. Kui kaalutakse ravia TNF-antagonistidega patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulised kasvaja, või ravi jätkamist patsientidel, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, peab olema ettevaatlik.

TNF-antagonistidega, sh etanertseptiga ravitud lastel, noorukitel ja noortel täiskasvanutel (kuni 22-aastased; ravi alustamisel $\leq$ 18-aastased), on esinenud turuletulekujärgsel perioodil pahaloomulisi kasvaja, millest osa on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooltel juhtudel oli tegu lümfoomiga. Muudel juhtudel oli tegemist mitmesuguste erinevate pahaloomuliste kasvajatega, sh harvaesinevad, tüüpiliselt immunosupressiooniga seostatavad pahaloomulised kasvaja. Pahaloomuliste kasvaja tekkeriski TNF-antagonistidega ravitavatel lastel ja noorukitel ei saa välistada.

Nahavähid

TNF-antagonistide, sh etanertseptiga ravitud patsientidel on esinenud melanoomi ja mittemelanoomset nahavähki. Etanertseptiga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud merkelirakk-kartsinoomi juhtudest. Kõigil, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel, on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrollitud kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines etanertsepti kasutanud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientidel, rohkem mittemelanoomset nahavähki kui kontrollrühma kuulunud patsientidel.

Vaktsineerimised

Samaaegselt Benepaliga ei tohi elusvaktsiine manustada. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elusvaktsiini manustamisega patsientidele, kes saavad etanertsepti. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus said 184 patsienti 4. nädalal mitmevalentset pneumokokkide vastast polüsahhariidvaktsiini. Nimetatud uuringus reageeris enamik etanertsepti saanud psoriaatilise artriidiga patsientidest pneumokokkide vastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele efektiivse B-rakulise immuunvastusega, ehkki antikehade tiiter oli enamikul patsientidest üldiselt mõnevõrra madalam; samas täheldati mõnel etanertsepti saanud patsiendil antikehade tiitri kahekordset suurenemist võrreldes patsientidega, kes ei saanud etanertsepti. Selle kliiniline olulisus on teadmata.

Autoantikehade moodustumine

Benepali ravi võib põhjustada autoimmuunsete antikehade teket (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

Etanertseptiga ravitud patsientidel on harva teatatud pantsütopeenias ja väga harva aplastilise aneemia juhtudest, mis on mõnikord lõppenud surmaga. Hematoloogilise düskraasia anamneesiga patsientide ravimisel Benepaliga tuleb olla ettevaatlik. Kõiki patsiente ja nende vanemaid/hooldajaid tuleb teavitada, et nad peavad arstiga ühendust võtma kohe, kui patsiendil tekivad Benepali ravi ajal vereloomehäirele või infektsioonile viitavad sümptomid (nt püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsemine ja kahvatus). Selliseid patsiente tuleb kohe uurida, sh teostada täisvereanalüüs. Kui düskraasia leiab kinnitust, tuleb Benepali manustamine lõpetada.

Neuroloogilised häired

Etanertseptiga ravitud patsientidel on harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiid (sh Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia). Kuigi pole teostatud ühtegi kliinilist uuringut, mis hindab etanertseptravi *sclerosis multiplex*'iga patsientidel, on muude TNF-antagonistidega läbi viidud kliinilistes uuringutes *sclerosis multiplex*'iga patsientidel täheldatud haiguse ägenemist. Benepali määramisel haigetele, kellel on hetkel või hiljutises anamneesis demüeliniseeriv haigus või kellel esineb suurenenud risk demüeliniseeriva haiguse tekkeks, tuleb eelnevalt hoolikalt hinnata ravi riski/kasu suhet, sh teostada neuroloogiline uuring.

Kombineeritud ravi

Kaks aastat kestnud kontrollitud kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel ei täheldatud etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel ettearvamatuid kõrvaltoimeid ning etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi ohutusprofiil oli sarnane etanertsepti või metotreksaadi monoterapiuuringutega. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks jätkuvad. Etanertsepti pikaajalist ohutust kombinatsioonis muude haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole kindlaks tehtud.

Etanertsepti kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusteraapiaga psoriaasi ravimiseks ei ole uuritud.

Neeru- ja maksafunktsioonikahjustus

Põhinedes farmakokineetilistele andmetele (vt lõik 5.2), ei ole neeru- või maksafunktsioonikahjustusega patsientidel annuseid vaja muuta. Kliiniline kogemus selliste patsientidega on piiratud.

Südame paispuudulikkus (kongestiivne südamepuudulikkus)

Benepali määramisel südame paispuudulikkusega patsientidele peavad arstid olema ettevaatlikud. Turuletulekujärgselt on teatatud etanertsepti võtvate patsientide südame paispuudulikkuse ägenemisest koos seda esile kutsuvate faktoritega või ilma. Harva (< 0,1%) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordsest avaldumisest, sh patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt olnud südameveresoonkonna haigusi. Mõned neist patsientidest on olnud alla 50-aastased. Kaks suurt kliinilist uuringut, kus hinnati etanertsepti kasutamist südame paispuudulikkuse ravis, katkestati seoses efektiivsuse puudumisega. Kuigi lõplikke järeldusi ei saa teha, viitasid ühe nimetatud uuringu andmed südame paispuudulikkuse võimalikule süvenemisele patsientidel, kellele oli määratud etanertseptravi.

Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus, kus osales 48 haiglaravil patsienti, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks etanertsepti või platseebot, ei olnud etanertsepti efektiivne ning etanertseptiga ravitud patsientide suremus oli 6 kuu möödudes oluliselt suurem. Seega ei tohi Benepali alkohoolse hepatiidi raviks kasutada. Arstid peavad olema ettevaatlikud Benepali kasutamisel patsientidel, kellel on mõõdukas või raske alkohoolne hepatiit.

Wegeneri granulomatoos

Platseebokontrolliga uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti raviti lisaks standardteraapiale (sh tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) ka etanertseptiga (ravi pikkuse mediaan 25 kuud), ei leitud tõendeid etanertsepti efektiivsuse kohta Wegeneri granulomatoosi ravis. Erinevate nahaga mitte seotud pahaloomuliste kasvaja esinemissagedus oli etanertseptravi saanud patsientide hulgas oluliselt suurem kui kontrollrühmas. Benepali kasutamine Wegeneri granulomatoosi raviks ei ole soovitatav.

Hüpoglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast etanertseptravi alustamist hüpoglükeemiat, mistõttu mõnel neist patsientidest tuli diabeedivastaseid ravimeid vähendada.

Patsientide erirühmad

Eakad

III faasi reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi uuringutes ei täheldatud 65-aastastel või vanematel etanertseptravi saanud patsientidel üldiselt erinevusi kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide esinemises, võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

Lapsed

Vaktsineerimised

Lapsi on võimaluse korral soovitatav enne etanertseptravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal „Vaktsineerimised”).

Benepali sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 50 mg kohta, ehk on põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne ravi anakinraga

Täiskasvanud patsientidel, keda raviti samaaegselt etanertsepti ja anakinraga, täheldati suuremat tõsiste infektsioonide esinemissagedust, võrreldes mõlema preparaadi eraldi manustamisega (ajaloolised andmed).

Lisaks sellele täheldati topletpimesdas platseebokontrolliga kliinilises uuringus, kus eelnevalt metotreksaatravi saanud täiskasvanud patsientidele manustati nii etanertsepti kui ka anakinrat, suuremat tõsiste infektsioonide (7%) ja neutropeeniat esinemissagedust kui patsientidel, keda raviti ainult etanertseptiga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna etanertsepti ja anakinra kombinatsioonravi ei ole näidanud paremat kliinilist kasu, siis ei soovitata neid koos kasutada.

Samaaegne ravi abatatseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatatsepti ja etanertsepti samaaegsel manustamisel tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist kasu, seega ei ole abatatsepti ja etanertsepti koosmanustamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Kliinilises uuringus täiskasvanud patsientidega, kes said määratud annustes sulfasalasiini, täheldati etanertsepti lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist võrreldes patsiendirühmadega, kes said kas ainult etanertsepti või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline olulisus on teadmata. Samaaegse ravi kaalumisel sulfasalasiiniga peavad arstid olema ettevaatlikud.

Koostoimed puuduvad

Kliinilistes uuringutes, kus etanertsepti manustati koos glükokortikoidide, salitsülaatide (v.a sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud (vt vaktsineerimisteavet lõigust 4.4).

Uuringutes metotreksaadi, digoksiini või varfariiniga kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad rasestumise vältimiseks kaaluma sobiva kontratseptsiooni kasutamist Benepaliga ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Arengutoksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei ole näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele ega vastsündinud rottidele. Etanertsepti toimeid raseduse tulemitele on uuritud kahes kohordi vaatlusuuringus. Ühes vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti (n = 370) võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (n = 164) (kohandatud šansside suhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1...5,5). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalekalletes konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnult sündide ega väiksemate väärearengute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Teises, mitmes riigis tehtud registripõhises vaatlusuuringus, milles võrreldi esimese 90 raseduspäeva jooksul etanertsepti saanud naistel (n = 425) ja mittebioloogilisi ravimeid saanud naistel (n = 3497) raseduse tulemitele mõju avaldavate kahjulike toimete riski, oluliste sünnidefektide riski suurenemist ei täheldatud (kohandamata šansside suhe 1,22; 95% usaldusvahemik 0,79...1,90; kohandatud šansside suhe 0,96; 95% usaldusvahemik 0,58...1,60 pärast andmete kohandamist riigi, ema haiguste, pariteedi, ema vanuse ja raseduse algstaadiumis suitsetamise järgi). Samuti ei näidanud see uuring etanertsepti saanud naiste puhul väiksemate sünnidefektide, enneaegsete sünnituste, surnultsündide ega nende imikutel esimesel eluaastal esinenud infektsioonide riski suurenemist. Benepali võibraseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Etanertsept läbib platsentat ja seda on leitud raseduse ajal etanertseptiga ravitud naispatsientide imikute vereseerumist. Selle kliiniline toime on teadmata, kuid imikutel võib olla suurenenud nakkusoht. Üldjuhul ei ole soovitatav imikutele elusvaktsiine manustada enne, kui ema viimasest Benepali annusest on möödunud 16 nädalat.

Imetamine

Lakteerivatel rottidel eritus etanertsepti pärast subkutaanset manustamist piima ja seda leitii poegade seerumis. Piiratud andmed avaldatud kirjandusest näitavad, et inimese rinnapiimas on tuvastatud väikeses koguses etanertsepti. Etanertsepti kasutamist imetamise ajal võib kaaluda, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Süsteemne ekspositsioon rinnaga toidetaval imikul on eeldatavalt väike, sest suurem osa etanertseptist laguneb seedetraktis, kuid samas on süsteemse ekspositsiooni kohta rinnaga toidetaval imikul andmed piiratud. Seega tuleb etanertsepti saava ema rinnaga toidetaval imikul kaaluda elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamist 16 nädalat pärast rinnaga toitmise lõpetamist (või varem, kui etanertsepti sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav).

Fertiilsus

Prekliinilised andmed etanertsepti peri- ja postnataalse toksilisuse kohta ning etanertsepti toimete kohta viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Etanertsept ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid (nagu valu, turse, sügelus, punetus ja verejooks punktsioonikohas), infektsioonid (nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, põie- ja nahainfektsioonid), peavalu, allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Etanertsepti puhul on teatatud ka tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu etanertsept mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi vastu. Etanertseptiga ravitud patsientidel esineb tõsiseid infektsioone vähem kui ühel 100-st. Teatatud on ka surmaga lõppenud infektsioonidest ja sepsisest. Etanertsepti kasutamisel on täheldatud ka erinevate pahaloomuliste kasvajate esinemist, sh rinna-, kopsu-, naha- ja lümfisõlmede vähist (lümfoom).

Samuti on teatatud tõsistest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunreaktsioonidest. Nende hulka kuuluvad harvad teated pantsütopeeniast ja väga harvad teated aplastilisest aneemiast. Etanertsepti kasutamisel on täheldatud tsentraalseid ning perifeerseid demüeliniseerivaid kõrvaltoimeid, vastavalt harva ja väga harva. Harvadel juhtudel on täheldatud luupuse, luupusega seotud seisundite ja vaskuliidi esinemist.

Kõrvaltoimete tabel

Järgnev kõrvaltoimete loetelupõhineb kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmnes kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemi klassis, kasutades järgnevaid kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organ-süsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10 000 kuni <1/1000	Väga harv <1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (sh ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, tsüstiit, nahainfektsioon)*		Tõsised infektsioonid (sh pneumoonia, tselluliit, bakteriaalne artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)*	Tuberkuloos, oportunistlik infektsioon (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i>)*		B-hepatiidi taasaktiveerumine, <i>Listeria</i>
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Mittemelanoomised nahavähid* (vt lõik 4.4)	Melanoom (vt lõik 4.4)		Merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4), Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired			Trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, neutropeenia	Pantsütopeenia*	Aplastiline aneemia*	Hematofaagne histiotsütoos (makrofaagide aktivatsiooni sündroom)*
Immuunsüsteemi häired		Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“), autoantikehade moodustumine*	Vaskuliit (sh antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)	Tõsised allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sh angioödem, bronhospasm), sarkoidoos		Dermatomüosiidi sümptomite süvenemine
Närvisüsteemi häired	Peavalu			<i>Sclerosis multiplex</i> ’ile või lokaalsetele demüeliniseerivatele seisunditele viitavad kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu nägemisnärvi põletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4), perifeersed demüeliniseerivad nähud, sealhulgas Guillaini-Barré	perifeersed demüeliniseerivad kõrvaltoimed, sh	

Organ-süsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10 000 kuni <1/1000	Väga harv <1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
				sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4), krampihood		
Silma kahjustused			Uveit, skleriit			
Südame häired			Kongestiivse südamepuudulikkuse ägenemine (vt lõik 4.4)	Kongestiivse südamepuudulikkuse esmakordne avaldumine (vt lõik 4.4)		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Interstitsiaalne kopsuhaigus (sealhulgas pneumoniit ja kopsufibroos)*		
Seedetrakti häired			Põletikuline soolehaigus			
Maksa ja sapiteede häired			maksaensüümide aktiivsuse tõus*	Autoimmuunne hepatiit*		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Pruritus, lööve	Angioödeem, psoriaas (sealhulgas uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline) vorm, peamiselt peopesades ja jalataldadel), urtikaaria, psoriaasisarnane lööve	Stevensi-Johnsoni sündroom, kutaanne vaskuliit (sh ülitundlikkusk-vaskuliit), multiformne erüteem, Lihhenoidsed reaktsioonid	Toksiline epidermaalne nekrolüüs	

Organ-süsteemi klass	Väga sage ≥1/10	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10 000 kuni <1/1000	Väga harv <1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				Naha erütematoosne luupus, subakuutne naha erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom		
Neerude ja kuseteede häired				Glomerulonefriit		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioonid (sh veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse) *	Pürektsia				

* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired

Kliinilistes uuringutes manustati 4114 reumatoidartriidiga patsiendile etanertsepti kuni ligikaudu 6 aastat, seejuures 231 patsienti said 2 aastases kestnud aktiivse kontrolliga uuringu etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Nende kliiniliste uuringute käigus täheldatud kasvajate määr ja esinemissagedus vastas uuritud populatsioonis oodatule. 240-l psoriaatilise artriidiga ning etanertseptravi saanud patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud kliinilise uuringu käigus avastati 2 pahaloomulisuse juhtu. 351-l anküloseeriva spondüliidiga patsiendil läbi viidud, üle 2 aasta kestnud kliinilises uuringus teatati etanertseptravi saanud patsientidel 6 pahaloomulisuse juhtu. Kuni 2,5 aasta jooksul kestnud topeltpimedates ja avatud uuringutes kuni 2711 naastulise psoriaasiga patsiendil, keda raviti etanertseptiga, teatati 30 pahaloomulise kasvaja ja 43 mittemelanoomse nahavähi juhtu.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaasi kliinilistes uuringutes, kus osales 7416 patsienti, keda raviti etanertseptiga, esines 18 lümfoomi juhtu.

Erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) on teatatud ka ravimi turuletulekujärgsel perioodil (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Võrreldes platseeboga oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus etanertseptravi saanud reumaatiliste haigustega patsientidel märkimisväärselt suurem (36% vs 9%). Süstekoha reaktsioonid tekkisid tavaliselt esimesel kuul. Keskmine kestus oli ligikaudu 3...5 päeva. Etanertseptravi rühmas ei kasutatud enamikul patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamikule ravi saanud patsientidest manustati paikset kortikosteroide või suukaudselt antihistamiine. Lisaks ilmnemise mõnel patsiendil taastekkivad süstekoha reaktsioonid, mida iseloomustasid nahareaktsioon viimasel süstekohal ja samaaegne nahareaktsioonide ilmnemine varasematel süstekohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrollitud uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel tekkis esimese 12 ravinädala jooksul 13,6%-l etanertseptiga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioon, võrreldes 3,4%-ga platseebot saanud patsientidega.

Tõsised infektsioonid

Platseebokontrolliga uuringutes ei täheldatud tõsiste infektsioonide (surмага lõppevad, eluohtlikud või hospitaliseerimist või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonid) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud etanertseptiga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokalisatsiooniga), baktereemia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (võimalik), gastroenteriit, B-hepatiit, *Herpes zoster*-infektsioon, jalahaavand, suuõõne infektsioon, osteomüeliit, otiit, peritoniit, pneumoonia, püelonefriit, sepsis, septiline artriit, sinusiit, nahainfektsioon, nahahaavand, kuseteede infektsioon, vaskuliit ja haavainfektsioon. 2 aastat kestnud aktiivse kontrolliga uuringus, kus patsiente raviti etanertseptiga, metotreksaadiga või etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsiooniga, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Siiski ei ole võimalik välistada, et etanertsepti/metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suureneda.

Etanertsepti või platseebot saanud patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga naastulise psoriaasi uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses. Etanertseptravi saanud patsientidel esines tõsiseid infektsioone, sh tselluliit, gastroenteriit, pneumoonia, koletsüstiit, osteomüeliit, gastriit, apenditsiit, streptokokitekkene fastsüit, müosiit, septiline šokk, divertikuliit ja abstsess. Psoriaatilise artriidi topeltpimedates ja avatud uuringutes tekkis ühel patsiendil tõsine infektsioon (kopsupõletik).

Etanertsepti kasutamisel on teatatud tõsistest ja surмага lõppevatest infektsioonidest; leitud patogeenide hulka kuuluvad bakterid, mükobakterid (sh tuberkuloosibakter), viirused ja seened. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel on kaasuvana muid haigusi (nt diabeet, südamepaispuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel tekkinud infektsioon mõne nädala jooksul pärast etanertseptravi alustamist (vt lõik 4.4). Sepsisega patsientidel võib ravi Benepaliga suurendada suremust.

Seoses etanertseptiga on esinenud oportunistlikke infektsioone, sh invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sh algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh vöötohatis), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute koondandmetes oli etanertsepti kasutanud 15 402 uuringus osalejal oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Ekspositsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsientaasta kohta. Turuletulekujärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõigist üle maailma teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest invasiivsed seeninfektsioonid. Kõige sagedamini esinenud invasiivsete seeninfektsioonide hulka kuulusid *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma*. Invasiivsed infektsioonid põhjustasid üle poole surmajuhtudest patsientide seas, kellel tekkisid oportunistlikud infektsioonid. Enamik surmajuhte esines patsientidel, kellel tekkis *Pneumocystis* kopsupõletik, täpsustamata süsteemsed seeninfektsioonid ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Täiskasvanud patsientide seerumianalüüse uuriti korduvalt autoantikehade suhtes. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel uuriti antinukleaarsete antikehade esinemist (ANA), muutus ANA-test positiivseks ($\geq 1:40$) sagedamini etanertseptiga ravitud patsientidel (11%) kui platseeboga ravitud patsientidel (5%). Patsientide protsent, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-kaksikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunoloogilise uuringu (15% etanertseptiga ravitud patsientidest ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% etanertseptiga ravitud patsientidest ja mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil). Patsientide osakaal, keda raviti etanertseptiga ning kellel tekkisid kardioliipiinivastased antikehad, suurenes sarnaselt võrreldes platseeboga. Pikaajalise etanertseptravi toime autoimmuunhaiguste tekkele on teadmata.

Harva on teatatud patsientidest, sealhulgas reumatoidfaktor-positiivsed patsiendid, kellel tekkisid teised autoantikehad koos luupusesarnase sündroomi või lööbe ilmnemisega, mis sarnanes kliinilise pildi või biopsia põhjal subakuutse luupuse nahavormile või diskoidsele luupusele.

Pantsütopeenia ja aplastiline aneemia

Turuletulekujärgselt on teatatud pantsütopeenia ja aplastilise aneemia juhtudest, millest mõned on lõppenud surmaga. (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrollitud kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,06% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrollitud kliinilistes uuringutes oli interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,47% (esinemissagedus aeg-ajalt). Turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniit ja kopsufibroos) juhtudest, millest mõned on lõppenud surmaga.

Samaaegne ravi anakinraga

Uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati etanertsepti samaaegselt anakinraga, täheldati suuremat tõsiste infektsioonide tekkeriski võrreldes ainult etanertseptraviga ning 2% patsientidest (3/139) kujunes välja neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv < 1000/mm³). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Maksaensüümide aktiivsuse tõus

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrollitud kliiniliste uuringute topeltpimedatel perioodidel oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,54% (esinemissagedus aeg-ajalt). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavate kontrollitud kliiniliste uuringute topeltpimedatel perioodidel oli maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 4,18% (esinemissagedus sage).

Autoimmuunne hepatiit

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrollitud kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,02% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrollitud kliinilistes uuringutes oli autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,24% (esinemissagedus aeg-ajalt).

Lapsed

Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel

Üldiselt sarnanes juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus ja tüüp täiskasvanud patsientidel esinevatega. Erinevused võrreldes täiskasvanutega ja muud erikaalutlused on toodud järgnevates alalõikudes.

Nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastastel patsientidel, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida esineb tavaliselt ka mittestatsionaarset ravi saavatel lastel. Kirjeldati järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid: aseptilise meningiidi sümptomitega tuulerõuged, mis paranesid tüsistusteta (vt ka lõik 4.4), apenditsiit, gastroenteriit, depressioon/isiksusehäired, nahahaavand, ösofagiit/gastriit, A-rühma streptokokkidest tingitud septiline šokk, I tüüpi diabeet ning pehmete kudede ja postoperatiivsete haavade infektsioonid.

Ühes uuringus, millesse kaasati juveniilse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastased patsiendid, põdes 43 last 69-st (62%) 3 kuud kestnud etanertseptravi vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), kusjuures infektsioonide esinemissagedus ja raskusaste sarnanes 58 patsiendi omaga, kes osalesid 12-kuulises avatud jätkuravi uuringus. Kõrvaltoimete tüüp ja osakaal olid juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel sarnased etanertsepti uuringutes osalenud reumatoidartriiti põdevate

täiskasvanute omadega; kõrvaltoimed olid enamasti kergekujulised. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69-l juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil, kellele manustati 3 kuu vältel etanertsepti, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Kõrvaltoimete hulka kuulusid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsientaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsientaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta).

Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes uuringutes tuvastati neli makrofaagide aktivatsiooni sündroomi juhtumit.

Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga lastel

48-nädalases uuringus 211 naastulise psoriaasiga lapsel vanuses 4 kuni 17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Reumatoidartriiti põdevate patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes annust piiravat toksilisust ei täheldatud. Suurim uuritud annus oli intravenoosne küllastusannus 32 mg/m², millele järgnesid kaks korda nädalas manustatud subkutaansed annused 16 mg/m². Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg etanertsepti kaks korda nädalas 3 nädala jooksul. Mingeid kõrvaltoimeid ei tekkinud. Etanertseptil puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF- α) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB01.

Benepali on sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Tuumorinekroosifaktor (TNF) on reumatoidartriidi korral esineva põletikulise protsessi peamine tsütokiin. Suurenenud TNF-sisaldust on leitud ka psoriaatilise artriidiga patsientide sünooviumis ja psoriaatilistes naastudes ning anküloseeriva spondüliidiga patsientide seerumis ja sünoviaalkudedes. Naastulise psoriaasi korral põhjustab põletikurakkude, sh T-rakkude infiltratsioon psoriaasi haiguskolletes suuremat TNF-sisaldust, võrreldes kahjustamata nahaga. Etanertsept on konkureeriv inhibiitor TNF-i seondumisele raku pinnal olevate retseptoritega ning pärsib selle kaudu TNF-i bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva rakupinnaretseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumorinekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on loomupäraselt membraaniseoselised ning esinevad lahustuval kujul. Arvatakse, et lahustuv TNFR reguleerib TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest rakupinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvalt tugevamad konkureerivad TNF-i sidujad kui viimaste rakulised retseptorid. Lisaks on immunoglobuliini Fc-regioonil, mis ehituslikult sarnaneb dimeerse retseptoriga, pikem poolväärtusaeg seerumis.

Toimemehhanism

Liigespatoloogia reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral ning nahapatoloogia naastulise psoriaasi korral on suures osas vahendatud proinflammatoorsete molekulide poolt, mille kaskaadi kontrollib TNF. Etanertsepti toimemehhanismiks peetakse konkureeriva TNF-i seondumise pärssimist rakupinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF-i bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida bioloogilist vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesioonimolekulid, proteinaasid), mida indutseerib või reguleerib TNF.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Käesolevas lõigus on toodud andmed neljast randomiseeritud ja kontrolliga uuringust reumatoidartriidiga täiskasvanutel, ühest uuringust psoriaatilise artriidiga täiskasvanutel, ühest uuringust anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanutel, kahest uuringust röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutel, neljast uuringust naastulise psoriaasiga täiskasvanutel, kolmest uuringust juveniilse idiopaatilise artriidiga ja ühest uuringust naastulise psoriaasiga lastel.

Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid

Etanertsepti efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haigust modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 mg või 25 mg etanertsepti või platseebot manustati subkutaanselt kaks korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Selle kontrollitud uuringu tulemused väljendati reumatoidartriidi protsentuaalse paranemisena Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology*, ACR) ravivastuskriteeriumide järgi.

ACR 20 ja 50 ravivastuse saavutanute arv oli suurem nende patsientide hulgas, keda raviti 3 ja 6 kuu vältel etanertseptiga, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Pärast 3 ja 6 kuud kestnud ravi olid tulemused järgmised: ACR 20: etanertsepti rühmas vastavalt 62% ja 59% ning platseeborühmas vastavalt 23% ja 11%; ACR 50: etanertsepti rühmas vastavalt 41% ja 40% ning platseeborühmas vastavalt 8% ja 5%. Nii ACR 20 kui ACR 50 ravivastuse saavutanute hulgas oli mõlemal ajahetkel etanertsept vs platseebot $p < 0,01$.

Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati etanertsepti, saavutas 3 ja 6 kuu vältel ravivastuse ACR 70, võrreldes vähem kui 5%-ga platseeborühma patsientidega. Etanertseptiga ravitud patsientidel ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. Kliiniline vastus sõltus annusest: 10 mg-ga ravitud patsientide tulemused jäid platseebot ja 25 mg-ga ravitud patsientide rühma tulemuste vahele. Etanertsept oli oluliselt efektiivsem kui platseebot, hinnatuna nii ACR-kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (nt hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), milles hinnati puuet, vitaalsust, vaimset tervist, üldist tervislikku seisundit ja artriidiga seotud vaevusi. 3 ja 6 kuu vältel etanertseptiga ravitud patsientidel ilmnes paranemine kõigis küsimustiku alalõikudes, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

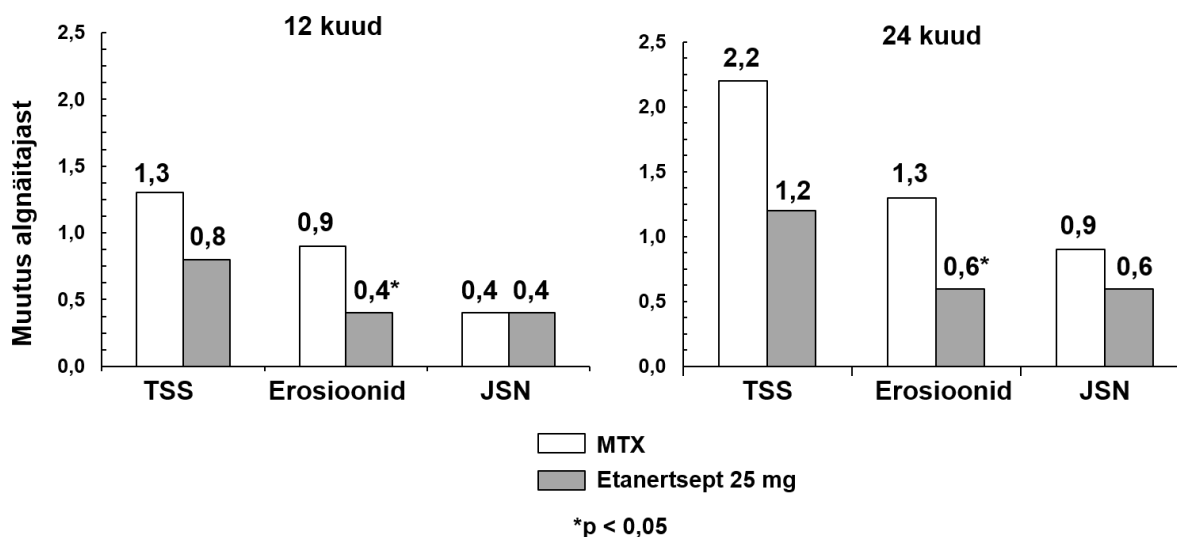
Pärast etanertsepti katkestamist taastekkisid artriidi sümptomid üldjuhul ühe kuu jooksul. Avatud uuringute andmetel avaldas etanertseptravi taasalustamine pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus etanertseptravi ei katkestatud, täheldati kestva ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Randomiseeritud, aktiivse kontrolliga, pimendatud röntgenograafilise hindamisega uuringus võrreldi etanertsepti efektiivsust metotreksaadiga 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (kestus < 3 aastat) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaatravi saanud. Etanertsepti 10 mg või 25 mg annuseid manustati subkutaanselt kaks korda nädalas kuni 24 kuu jooksul. Metotreksaadi annuseid suurendati järk-järgult 7,5 mg-lt nädalas maksimaalselt 20 mg-ni esimese 8 nädala jooksul ning ravi

jätkati kuni 24 kuud. Etanertsepti 25 mg annuse puhul sarnanes kliiniline toime, sh selle ilmnemine 2 nädala jooksul, eelnevalt läbi viidud uuringutes täheldatuga ning kestis kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ-skoori järgi keskmiselt 1,4 kuni 1,5 punkti. Ravi 25 mg etanertseptiga andis tulemuseks olulise paranemise 12 kuu möödumisel, mil ligikaudu 44% patsientidest saavutas normaalse HAQ-skoori (vähem kui 0,5). Selline paranemine säilis ka uuringu 2. aastal.

Selles uuringus hinnati liigese struktuurset kahjustust röntgenograafiliselt ning väljendati muutusena Sharp'i üldskooris (*Total Sharp Score*, TSS) ja selle komponentides, erosioonide skooris ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooris. Käelaba/randme ja jala röntgenograafilise uuring tehti enne ravi alustamist ning 6., 12. ja 24. kuul. Etanertsepti 10 mg annus omas järjekindlalt nõrgemat toimet struktuursele kahjustusele kui 25 mg annus. Erosioonide skoori põhjal oli ravi 25 mg etanertseptiga nii 12. kui 24. kuul märgatavalt tõhusam kui ravi metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN tulemustes ei olnud metotreksaati ja 25 mg etanertsepti vahel statistiliselt olulised. Tulemused on näidatud alloleval joonisel.

Röntgenograafiline progresseerumine: etanertsept vs. metotreksaat < 3 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel



Aktiivse kontrolliga, topeltpimedas, randomiseeritud uuringus võrreldi reumatoidartriidiga patsientidel etanertsepti (25 mg kaks korda nädalas), metotreksaati (7,5...20 mg nädalas, annuse mediaan 20 mg) ning etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja röntgenograafilist progresseerumist. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuud kuni 20 aastat (mediaan 5 aastat) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR), välja arvatud metotreksaadiga, ei olnud rahuldavad.

Etanertsepti/metotreksaadi kombinatsioonravi rühma patsientide ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastused ning DAS- ja HAQ-skoori paranemine olid nii 24. kui 52. ravinädalal märkimisväärselt suuremad kui mõlemat ravimit monoterapiiana saanud patsientide rühmades (tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis). 24 kuu möödumisel täheldati etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsioonil ka olulisi eeliseid, võrreldes etanertsepti ja metotreksaadi monoterapiaga.

Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu möödumisel: etanertsept vs. metotreksaat vs. etanertsepti/metotreksaadi kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel

Tulemusnäitaja		Metotreksaat (n = 228)	Etanertsept (n = 223)	Etanertsept + metotreksaat (n = 231)
ACR ravivastused^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, Φ}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, Φ}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, Φ}
DAS	(Skoor ^b) Algtase	5,5	5,7	5,5
	(Skoor ^b) 52. nädal	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remissioon ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Algtase	1,7	1,7	1,8
	52. nädal	1,1	1,0	0,8% ^{†, Φ}

^a Patsiente, kes osalesid uuringus vähem kui 12 kuud, peeti ravile mittevastanuteks.

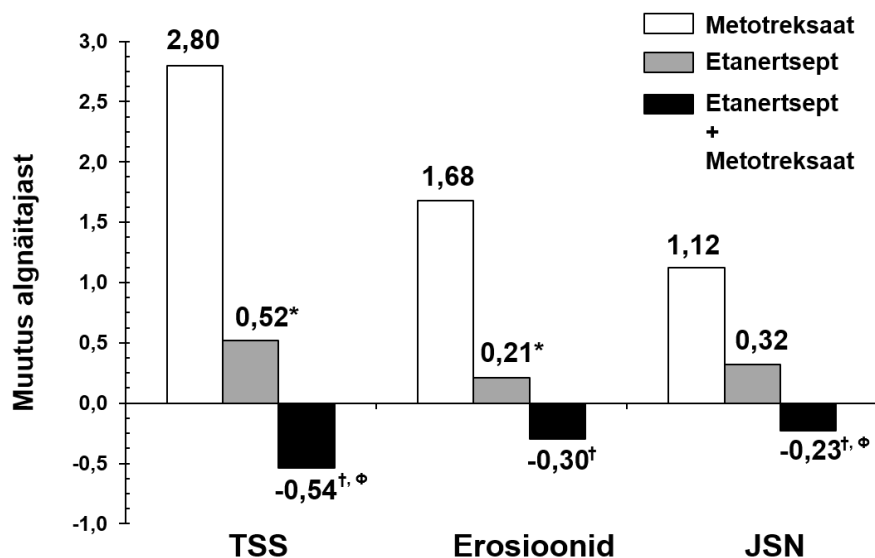
^b Haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtust mediaanid.

^c Remissiooni korral DAS < 1,6.

Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: † = p < 0,05 etanertsept + metotreksaat vs. metotreksaat ning Φ = p < 0,05 etanertsept + metotreksaat vs. etanertsept.

Röntgenograafiline progresseerumine oli etanertsepti rühmas 12 kuu möödumisel oluliselt väiksem kui metotreksaadi rühmas ning kombinatsioonravi andis röntgenograafilise progresseerumise aeglustumise osas oluliselt parema tulemuse kui kumbki monoteeraapia raviskeem (vt alltoodud joonis).

Röntgenograafiline progresseerumine: etanertsept vs. metotreksaat v.s etanertsepti/metotreksaadi kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel (tulemused 12. kuul)



Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: * = p < 0,05 etanertsept vs. metotreksaat, † = p < 0,05 etanertsept + metotreksaat vs. metotreksaat ning Φ = p < 0,05 etanertsept + metotreksaat vs. etanertsept.

Etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsiooniravil täheldati olulisi eeliseid ka 24 kuu möödumisel, võrreldes etanertsepti ja metotreksaadi monoteeraapiaga. Samuti täheldati 24 kuu möödumisel etanertsepti monoteeraapial olulisi eeliseid võrreldes metotreksaadi monoteeraapiaga.

Analüüsis, kus kõigi mistahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigus loeti progresseerunuks, oli patsientide osakaal, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS muutus $\leq 0,5$) 24 kuu möödumisel etanertsepti/metotreksaadi kombinatsioonravi rühmas kõrgem, võrreldes ainult etanertsepti ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%; $p < 0,05$). Erinevus ainult etanertsepti ja ainult metotreksaadi vahel oli samuti oluline ($p < 0,05$). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, olid mitteprogresseerumise määrad vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg etanertsepti, mida manustati üks kord nädalas (kaks 25 mg subkutaanset süstet), ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, kus osales 420 aktiivse reumatoidartriidiga patsienti. Selles uuringus said 53 patsienti platseebot, 214 patsienti said 50 mg etanertsepti üks kord nädalas ja 153 patsienti said 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas. 8. nädalal olid etanertsepti kahe ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid võrreldavad oma toimelt reumatoidartriidi nähtudele ja sümptomitele; 16. ravinädalal kahe ravirežiimi tulemustes erinevusi ei esinenud (tulemused olid samaväärsed). Üks etanertsepti 50 mg/ml süste leiti olevat bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstega.

Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus hinnati 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil etanertsepti efektiivsust. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 tundlikku liigest) vähemalt ühel järgneval liigeskahjustuse kujul: (1) distaalne interfalangeaalliigese haaratus, (2) polüartikulaarne artriit (puuduvad reumatoidsõlmekehed ning esineb psoriaas), (3) mutileeriv artriit, (4) asümmeetriline psoriaatiline artriit või (5) aküloseeriva spondüliidi sarnane liigeskahjustus. Patsientidel esinesid ka ≥ 2 cm diameetriga kvalifitseeruvad psoriaasinaastud.

Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%), HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käimasolev metotreksaatravi (stabiilne ≥ 2 kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega ≤ 25 mg metotreksaati nädalas. 25 mg etanertsepti (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt kaks korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimedas uuringu lõpus võisid patsiendid registreeruda pikaajalisse avatud jätku-uuringusse, mis kestis kokku kuni 2 aastat.

Kliinilised ravivastused väljendati nende patsientide osakaaluna, kes saavutasid ravivastuse ACR 20, 50 ja 70 ning paranemise psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumide (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) järgi. Tulemused on kokku võetud alljärgnevas tabelis.

Platseebokontrolliga uuringus osalenud psoriaatilise artriidiga patsientide ravivastused

Psoriaatilise artriidi ravivastus		Patsientide osakaal	
		Platseebo n = 104	Etanertsept ^a n = 101
ACR 20	3. kuu	15	59 ^b
	6. kuu	13	50 ^b
ACR 50	3. kuu	4	38 ^b
	6. kuu	4	37 ^b
ACR 70	3. kuu	0	11 ^b
	6. kuu	1	9 ^c
PsARC	3. kuu	31	72 ^b
	6. kuu	23	70 ^b

^a 25 mg etanertsepti subkutaanselt kaks korda nädalas

^b $p < 0,001$; etanertsept vs. platseebo

^c $p < 0,01$; etanertsept vs. platseebo

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kes said etanertsepti, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning püsis 6-kuulise raviperioodi lõpuni. Etanertsept andis võrreldes

platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõigi haiguse aktiivsuse näitajate osas ($p < 0,001$), ravivastused olid sarnased nii samaaegse metotreksoatravi puhul kui ka ilma selleta. Psoriaatilise artriidiga patsientide elukvaliteeti hinnati igas ajapunktis, kasutades HAQ funktsionaalsuse indeksi. Etanertseptiga ravitud psoriaatilise artriidiga patsientide funktsionaalsuse indeks oli kõikides ajapunktides platseeboga võrreldes oluliselt paranenud ($p < 0,001$).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati röntgenograafilisi muutusi. Käte ja randmete röntgenograafilise uuring tehti enne ravi alustamist ning 6., 12. ja 24. kuul. Alljärgnevas tabelis on esitatud muutused TSS-is 12. kuul. Analüüsis, kus kõigi mis tahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli patsientide osakaal ilma haiguse progressioonita (TSS muutus $\leq 0,5$) 12 kuu möödumisel etanertsepti ravirühmas kõrgem kui platseeborühmas (vastavalt 73% vs. 47%, $p \leq 0,001$). Etanertsepti toime röntgenograafilisele progresseerumisele püsis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeerset liigesekahjustuste aeglustumist.

Sharp'i üldskoori keskmine (SE) muutus aastas võrreldes algtasemega

Aeg	Platseebo (n = 104)	Etanertsept (n = 101)
12. kuu	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardviga

^a $p = 0,0001$

Etanertseptravi tulemusena paranes topeltpimedal perioodil patsientide füüsiline funktsioon ja see tulemus püsis ka pikemaajalise ravi ajal kestusega kuni 2 aastat.

Anküloseeriva spondüliidi sarnaste ja mutileeriva artriidiga psoriaatiliste artropaatiatega patsientidel ei ole etanertsepti efektiivsuse kohta piisavalt tõendeid, kuna uuritud on vähe patsiente.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel ei ole läbi viidud uuringuid annustamisskeemiga 50 mg üks kord nädalas. Tõendid ravimi üks kord nädalas manustamise efektiivsuse kohta selles patsientide erirühmas põhinevad anküloseeriva spondüliidi uuringute andmetel.

Anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsiendid

Etanertsepti efektiivsust anküloseeriva spondüliidiga patsientidel uuriti kolmes randomiseeritud topeltpimedas uuringus, kus võrreldi kaks korda nädalas manustatavat 25 mg etanertsepti ja platseebot. Uuringutesse registreeriti kokku 401 patsienti, kellest 203 said ravi etanertseptiga. Nendest uuringutes suurim (n = 227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kes põdesid aktiivset anküloseerivat spondüliiti määratletuna visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skooriga ≥ 30 hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning skooriga ≥ 30 järgnevast kolmest parameetrist vähemalt kahe osas: patsiendi üldine hinnang, öise seljavalu ja üldise seljavalu keskmine VAS skoor, Bath'i anküloseeriva spondüliidi funktsionaalsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) 10 küsimuse keskmine. Patsiendid, kes said ravi HMR-i, MSPVA-de või kortikosteroididega, võisid jätkata nende kasutamist stabiilsetes annustes. Uuringusse ei kaasatud lülisamba täieliku anküloosiga patsiente. 138 patsiendile manustati 6 kuu jooksul kaks korda nädalas subkutaanselt 25 mg etanertsepti (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot.

Esmane efektiivsusnäitaja (ASAS 20) oli paranemine $\geq 20\%$ vähemalt kolmes anküloseeriva spondüliidi hindamise (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) 4-s valdkonnas (patsiendi üldine hinnang, seljavalu, BASFI ja põletik) ja haiguse süvenemise puudumine allesjäänud valdkonnas. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

2 nädalat pärast ravi alustamist osutus etanertseptravi võrreldes platseeboga ASAS 20, ASAS 50 ja ASAS 70 põhjal oluliselt efektiivsemaks.

Platseebokontrolliga uuringus osalenud anküloseeriva spondüliidiga patsientide ravivastused

Anküloseeriva spondüliidi ravivastus	Patsientide osakaal	
	Platseebo n = 139	Etanertsept n = 138
ASAS 20		
2 nädalat	22	46 ^a
3 kuud	27	60 ^a
6 kuud	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nädalat	7	24 ^a
3 kuud	13	45 ^a
6 kuud	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nädalat	2	12 ^b
3 kuud	7	29 ^b
6 kuud	5	28 ^b

^a p < 0,001; etanertsept vs. platseebo

^b p = 0,002; etanertsept vs. platseebo

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes said etanertsepti, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning püsis 6-kuulise raviperioodi lõpuni. Ravivastused olid sarnased nii patsientidel, kes said ravi alguses samaaegselt muud ravi, kui ka nendel patsientidel, kes seda ei saanud.

Sarnased tulemused saavutati kahes väiksemas anküloseeriva spondüliidi uuringus.

Neljandas topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 356-l aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil võrreldi üks kord nädalas manustatud 50 mg etanertsepti (kaks 25 mg subkutaanset süstet) ja kaks korda nädalas manustatud 25 mg etanertsepti ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamisskeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

Röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendid

1. uuring

Etanertsepti efektiivsust röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud 12-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (nr-AxSpa). Uuringus hinnati 215 röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsienti (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18...49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud aksiaalse spondüloartriidi modifitseeritud aksiaalse spondüloartriidi New Yorki kriteeriumidele. Patsientidel pidi olema ka ebapiisav ravivastus või talumatus kahe või enama MSPVA suhtes. Topeltpimedal perioodil said patsiendid 50 mg etanertsepti või platseebot üks kord nädalas 12 nädala jooksul. Esmase efektiivsusnäitaja (ASAS 40) oli paranemine 40% vähemalt kolmes ASAS-valdkonnas neljast ja haiguse süvenemise puudumine allesjäänud valdkonnas. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud uuringuperiood, kus kõik patsiendid said 50 mg etanertsepti üks kord nädalas kuni 92 lisanädala jooksul. Põletiku hindamiseks algtasemel, 12. ja 104. nädalal tehti MRT sakroiliakaal-liigesest ja lülisambast.

Võrreldes platseeboga andis etanertsept tulemuseks statistiliselt olulise paranemise ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6 osas. Olulist paranemist täheldati ka ASAS-i osalises remissioonis ja BASDAI 50-s. 12. nädala tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis.

Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringus (nr-AxSpa): lõpptulemused saavutanud patsientide osakaal

Topeltpime kliiniline ravivastus 12. nädalal	Platseebo n = 106...109*	Etanertsept n = 103...105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS osaline remissioon	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

* Osadelt patsientidelt ei saadud täielikke andmeid iga lõpptulemuse kohta

** ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (Spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangud)

*** *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bath'i anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsuseindeks)

^a p < 0,001, ^b: < 0,01 ja ^c: < 0,05, vastavalt etanertsepti ja platseebo vahel

Etanertsepti saanud patsientidel täheldati 12. nädalal MRT tulemuste põhjal statistiliselt olulist paranemist SPARCC-i (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) sakroiliakaal-liigese skooris. Kohandatud keskmine muutus võrreldes algtasemega oli etanertseptiga ravitud patsientidel (n = 95) 3,8, ja platseebot saanud patsientidel 0,8 (n = 105) (p < 0,001). 104. nädalal oli kõikidel etanertseptiga ravitud patsientidel keskmine muutus algtasemelt SPARCC-i MRT-ga mõõdetud sakroiliakaal-liigese skooris 4,64 (n=153) ning 1,4 lülisamba skooris (n=154).

Võrreldes platseeboga näitas etanertsept 12. nädalal statistiliselt olulist paranemist võrreldes algtasemega enamikus tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hinnangutes, sh BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, Bath'i anküloseeriva spondüliidi funktsionaalne indeks), EuroQol 5D tervises seisundi üldskoor ja SF-36 füüsilise komponendi skoor.

Etanertsepti saanud röntgenograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel ilmnes kliiniline ravivastus esimesel visiidil (2. nädalal) ja säilis 2 raviaasta jooksul. Tervisega seotud elukvaliteedi ning füüsilise funktsiooni paranemine püsis samuti 2 raviaasta jooksul. 2 aasta andmed ei näidanud uusi ohutusleide. 104. nädalaks oli toimunud lülisamba röntgenograafia alusel 8 patsiendil progresseerumine 2. astme kahepoolseks tüüpiliseks aksiaalseks spondüloartropaatiaks, vastavalt modifitseeritud New Yorki radioloogilise klassi järgi.

2. uuring

Mitmekeskuselises avatud, 3 perioodiga 4. faasi uuringus hinnati etanertseptiga ravi ärajätmist ja taasallustamist aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel, kes saavutasid pärast 24-nädalast ravi piisava ravivastuse (inaktiivne haigus määratleti C-reaktiivset valku (CRP) kasutava anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoori (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) järgi kui ASDAS CRP skoor alla 1,3).

Aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga 209 täiskasvanud patsienti (vanuses 18...49 aastat), kes määratleti Spondüloartriidi Rahvusvahelise Ühingu hinnangu (ASAS) järgi aksiaalse spondüloartriidi klassifitseerimiskriteeriumitele vastavateks patsientideks (kuid kes ei täitnud New Yorgi anküloseeriva spondüloartriidi modifitseeritud kriteeriume), kellel tuvastati MRT-uuringus positiivne leid (MRT-uuringu järgi aktiivne põletik, mis viitab suure tõenäosusega spondüloartriidiga seotud sakroiliidile) ja/või kellel vastas hsCRP (*high sensitivity*, kõrgtundlik) analüüsi tulemus kriteeriumitele (määratletud kui hsCRP > 3 mg/l) ja kellel olid skriininguviisidil aktiivsed sümptomid, st ASDAS CRP skoor 2,1 või suurem, said 1. perioodil 24 nädala jooksul avatult etanertsepti 50 mg üks kord nädalas pluss stabiilset taustravi MSPVA-ga optimaalses ja talutavas põletikuvastases annuses. Lisaks pidi patsientidel olema ebapiisav ravivastus vähemalt kahele MSPVA-le või nende talumatus. 24. nädalaks muutus 119 (57%) patsiendil haigus inaktiivseks ja nad alustasid osalemist 2. perioodi 40-nädalases ärajätufaasis, milles uuritavad lõpetasid ravi etanertseptiga, kuid jätkasid taustravi MSPVA-ga. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli haiguse ägenemise esinemine (määratleti

kui erütrotsüütide settereaktsiooni (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) kasutav ASDAS-i skoor (ASDAS ESR) 2,1 või suurem) 40 nädala jooksul pärast iga ravi ärajätmist. Patsiente, kellel haigus ägenes, raviti uuesti etanertsepti annusega 50 mg üks kord nädalas 12 nädala jooksul (3. periood).

2. perioodil suurenes nende patsientide osakaal, kellel esines ≥ 1 ägenemine, 22%-lt (25/112)

4. nädalal 67%-ni (77/115) 40. nädalal. Kokkuvõttes esines 75% (86/115) patsientidest ägenemine mis tahes ajahetkel 40 nädala jooksul pärast etanertseptiga ravi ärajätmist.

2. uuringu oluline teisene eesmärk oli hinnata ägenemiseni kulunud aega pärast etanertseptiga ravi ärajätmist ja lisaks võrrelda aega ägenemiseni nendel 1. uuringus osalenud patsientidel, kes täitsid nõuded osalemiseks 2. uuringu ärajätufaasis ja jätkasid ravi etanertseptiga.

Pärast etanertseptiga ravi ärajätmist ägenes haigus mediaanselt 16 nädala möödudes (95% usaldusvahemik: 13...24 nädalat). Alla 25% 1. uuringus osalenud patsientidest, kellel ravi ära ei jäetud, esines haiguse ägenemine sama 40 nädala jooksul nagu 2. uuringu 2. perioodil. Aeg haiguse ägenemiseni oli statistiliselt oluliselt lühem neil uuritavatel, kes lõpetasid ravi etanertseptiga (2. uuring) võrreldes uuritavatega, kes said pidevat ravi etanertseptiga (1. uuring), $p < 0,0001$.

Neist 87 patsiendist, kes alustasid osalemist 3. perioodil ja said uuesti ravi etanertsepti annusega 50 mg üks kord nädalas 12 nädala jooksul, saavutas 62% (54/87) uuesti inaktiivse haiguse, neist 50% saavutas selle uuesti 5 nädala jooksul (95% usaldusvahemik: 4...8 nädalat).

Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid

Etanertsepti on soovitatav kasutada patsientidel vastavalt lõigus 4.1 kirjeldatule. Patsiendid, kellel „puudub ravivastus”, määratletakse sihtrühmas kui mittepiisava ravivastusega (PASI < 50 või PGA vähem kui „hea”) või seisundi halvenemisega ravi ajal, ning kui patsiendid, kellele on piisavalt pika aja jooksul manustatud ravimeid, et hinnata vastust vähemalt ühele kolmest olemasolevast süsteemsest ravist.

Patsientidel, kes põevad keskmist kuni raskekujulist psoriaasi ei ole kliinilistes uuringutes otseselt võrreldud etanertsepti efektiivsust muu süsteemse raviga. Selle asemel hinnati etanertsepti ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Esmane tulemusnäitaja kõigis neljas uuringus oli igas ravirühmas osalenud patsientide hulk, kes saavutasid PASI 75 (st vähemalt 75%-line paranemine psoriaasi pinna ja raskuse indeksi järgi võrreldes algtaasemega) 12 nädala möödumisel.

1. uuring oli II faasi uuring ≥ 18 -aastastel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga patsientidel, mis haaras $\geq 10\%$ keha pinnast. Sada kaksteist (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks saama kaks korda nädalas 25 mg etanertsepti ($n = 57$) või platseebot ($n = 55$).

2. uuringus hinnati 652 patsienti, kes põdesid kroonilist naastulist psoriaasi, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui 1. uuringus, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks (PASI) skriinimise ajal olema vähemalt 10. Etanertsepti manustati 6 järjestikuse kuu jooksul annuses 25 mg üks kord nädalas, 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg kaks korda nädalas. Topeltpimeda raviperioodi esimese 12 nädala jooksul said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud kolmest etanertsepti annusest. Pärast 12-nädalast ravi alustati platseeborühmas ravi pimemenetletud etanertseptiga (25 mg kaks korda nädalas), aktiivravi rühmades osalenud patsiendid jätkasid kuni 24. nädalani esialgsel randomiseerimisel määratud annusega.

3. uuringus hinnati 583 patsienti ja seal lähtuti samadest kaasamiskriteeriumitest kui 2. uuringus. Selles uuringus manustati patsientidele esimese 12 nädala vältel 25 mg või 50 mg etanertsepti või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas veel 24 nädala vältel.

4. uuringus hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse kaasamise kriteeriumid olid samad mis 2. ja 3. uuringus. Selles uuringus said patsiendid 50 mg etanertsepti või platseebot üks kord nädalas

12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg etanertsepti üks kord nädalas.

1. uuringu 12. nädalaks oli etanertsepti ravirühmas PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (30%) tunduvalt suurem kui platseeborühmas (2%) ($p < 0,0001$). 24. nädalal oli etanertsepti rühma patsientidest 56% saavutanud PASI 75, võrreldes 5%-ga platseeborühmas. 2., 3. ja 4. uuringu peamised tulemused on esitatud alljärgnevalt.

Psoriaasiga patsientide ravivastused 2., 3. ja 4. uuringus

Ravi- vastus (%)	2. uuring					3. uuring			4. uuring		
	Plat- seebo	Etanertsept				Plat- seebo	Etanertsept		Plat- seebo	Etanertsept	
		25 mg 2 korda nädalas		50 mg 2 korda nädalas			25 mg 2 korda nädalas	50 mg 2 korda nädalas		50 mg 1 kord nädalas	50 mg 1 kord nädalas
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193		n = 196	n = 196
	12. nädal	12. nädal	24. nädal ^a	12. nädal	24. nädal ^a	12. nädal	12. nädal	12. nädal	12. nädal	12. nädal	24. nädal ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , puhas või peaaegu puhas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ võrreldes platseeboga

^a 2. ja 4. uuringus ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna esialgne platseeborühm sai 13. kuni 24. nädalani etanertsepti 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas.

^b *Dermatologist Static Global Assessment* (dermatoloogi staatiline üldhinnang). Puhas või peaaegu puhas – määratletuna kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said etanertsepti, oli oluline ravivastus (võrreldes platseeboga) ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning püsis 24-nädalase raviperioodi lõpuni.

2. uuringus oli ka ärajätuperiood, kus 24. nädalaks vähemalt 50%-lise PASI-näitajate paranemise korral ravi lõpetati. Patsiente jälgiti pärast ravi lõpetamist ägenemise suhtes ($\text{PASI} \geq 150$, võrreldes algtasemega) ja haiguse taastekkeni (määratletud kui algtasemest kuni 24 ravinädalani saavutatud paranemistähtede kadumine vähemalt pooles ulatuses) kulunud aja suhtes. Ärajätuperioodil naasesid psoriaasi sümptomid järk-järgult, aja mediaan haiguse retsidiveerumiseni oli 3 kuud. Haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid ei täheldatud. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks etanertsepti kordusravi kasulikkust patsientidel, kes reageerisid ravimile esimesel korral.

3. uuringus säilitas valdav osa patsientidest (77%), kes randomiseeriti algselt saama 50 mg kaks korda nädalas ja kelle annust vähendati 12. nädalal 25 mg-le kaks korda nädalas, PASI 75 ravivastuse 36. nädalani. Patsientidel, kes said 25 mg kaks korda nädalas kogu uuringu jooksul, paranes PASI 75 ravivastus jätkuvalt 12. kuni 36. nädalani.

4. uuringu 12. nädalaks oli etanertsepti ravirühmas PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (38%) tunduvalt suurem kui platseeborühmas (2%) ($p < 0,0001$). Patsientidel, kes said kogu uuringu jooksul 50 mg üks kord nädalas, paranes ravivastus jätkuvalt ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

Pikaajalistes (kuni 34 kuud) avatud uuringutes, kus etanertsepti kasutati katkestusteta, jäid kliinilised ravivastused püsima ning ohutusnäitajad sarnanesid lühiajaliste uuringute omadega.

Kliinilise uuringu andmete analüüsimisel ei tuvastatud ravi alguses selliseid haiguse iseärasusi, mis aitaksid arstil valida kõige sobivamat annustamismeetodit (vahelduv või pidevravi). Seetõttu peab arst ise otsustama vahelduva või pidevravi kasuks lähtuvalt patsiendi vajadustest.

Etanertsepti-vastased antikehad

Mõnede etanertseptiga ravitud patsientide seerumist on leitud etanertsepti-vastaseid antikehi. Kõik need antikehad on olnud mitte-neutraliseerivad ja on üldjuhul esinenud ajutiselt. Korrelatsiooni antikehade tekke ja ravivastuse või kõrvaltoimete esinemissageduse vahel ei näi olevat.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed

Etanertsepti ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsel, kes põdesid polüartikulaarse kuluga juveniilset idiopaatilist artriiti, mis oli alanud mitmesugust tüüpi sümptomitega (polüartriit, oligoartriit, süsteemne algus). Patsientide vanus oli 4...17 aastat ning nende haiguse aktiivsuseaste oli mõõdukas või kõrge, polüartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit ei allunud ravile metotreksaadiga või patsiendid ei talunud metotreksaati. Patsientidele manustati stabiilse annusena ühte mittesteroidset põletikuvastast preparaati ja/või prednisooni ($< 0,2$ mg/kg ööpäevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (maksimaalne annus 25 mg) etanertsepti subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnis 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jäi etanertseptiravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti 30% paranemisena vähemalt kolmes kuuest põhikriteeriumist ja 30% halvenemisena mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist, milleks olid põletikuliste liigeste arv, liigutuste piiratus, raviarsti ja patsiendi/vanema hinnang üldisele seisundile, funktsiooni hindamine ja settereaktsiooni kiirus. Haiguse ägenemist diagnoositi juhul, kui halvenemine toimus 30% ulatuses kolmes kuuest ja paranemine 30% ulatuses mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist ja minimaalselt 2 põletikulise liigese piires.

Uuringu 1. osas demonstreeriti 51-l 69-st patsiendist (74%) kliinilist paranemist ja patsiendid siirdusid 2. uuringuossa. 2. osas tekkis haiguse ägenemine 6-l patsiendil 25-st (24%), kes said jätkuvalt etanertsepti, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ($p = 0,007$). Etanertseptiga ravitud patsientide gruppis ägenes haigus mediaanselt ≥ 116 päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel keskmiselt 28 päeva möödudes. Nendest patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravivastus ja kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa, jätkus paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust) patsientidel, kellele manustati jätkuvalt etanertsepti, samas kui platseeboga ravitud patsientidel paranemist ei toimunud.

Eelpool kirjeldatud uuringust jätkas 58 last (uuringusse kaasamise hetkel vanuses 4 aastat ja vanemad) etanertseptravi avatud ohutuse jätku-uuringus kuni 10 aasta jooksul. Pikaajalisel kasutamisel ei suurenenud tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide arv.

Etanertsepti monoterapia ($n = 103$), etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsiooni ($n = 294$) või metotreksaadi monoterapia ($n = 197$) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registris olnud 594-l juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaselt lapsel (kellest 39 olid 2...3-aastased). Üldiselt kirjeldati etanertseptiga ravitud patsientidel infektsioone sagedamini kui ainult metotreksaati saanud patsientidel (3,8 vs. 2%) ja etanertsepti kasutamisega seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises avatud ühe rühmaga uuringus ($n = 127$) raviti 60-t laienenud oligoartriidiga patsienti (15 patsienti vanuses 2...4, 23 patsienti vanuses 5...11 ja 22 patsienti vanuses 12...17 aastat), 38-t entesiidiga seotud artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) ning 29-t psoriaatilise artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) etanertsepti annusega 0,8 mg/kg (maksimaalne annus 50 mg), mis manustati kord nädalas 12 nädala jooksul. Iga juveniilse idiopaatilise artriidi alatüübi korral vastas enamik patsiente ACR Pedi 30 kriteeriumidele ja neil esines paranemine teistes tulemusnäitajates, nagu

valulike liigeste arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Põhiuuringus osalenud 127 patsiendist osales 109 avatud jätku-uuringus ja neid jälgiti veel 8 aasta jooksul – kokku kuni 10 aastat. Jätaku-uuringu lõpuks oli uuringusse jäänud 84 patsienti 109-st (77%), kellest 27 (25%) võtsid pidevalt etanertsepti, 7 patsiendil (6%) oli ravi ära jäetud väheaktiivse/inaktiivse haiguse tõttu, 5 patsiendil (5%) oli pärast vahepealset ravi ärajätmist uuesti alustatud ravi etanertseptiga ja 45 patsienti (41%) olid ravi etanertseptiga lõpetanud (kuid olid jäänud jälgimisele); 25 patsienti 109-st (23%) olid peatanud uuringus osalemise alaliseks. Põhiuuringus täheldatud kliinilise seisundi paranemine efektiivsuse kõigi tulemusnäitajate osas püsis üldiselt kogu jälgimisperioodi jooksul. Lähtuvalt uuringuarsti hinnangust kliinilise ravivastuse kohta oli etanertsepti pidevalt võtvatel patsientidel uuringu jooksul üks kord lubatud ravi ära jätta ja ravi taas alustada. Ravi ajutist ärajätmist kasutati 30 patsiendil. Haiguse ägenemisest (määratletud kui halvenemine $\geq 30\%$ ulatuses vähemalt kolmes kuues ja paranemine $\geq 30\%$ ulatuses mitte enam kui ühes ülejäänud kuues ACR Pedi kriteeriumist ja vähemalt 2 põletikulise liigese piires) teatati 17 patsiendil; mediaanaeg haiguse ägenemiseni pärast etanertseptiga ravi ärajätmist oli 190 päeva. Ravi alustati uuesti 13 patsiendil ja hinnanguliselt oli mediaanaeg ravi ärajätmisest ravi uuesti alustamiseni 274 päeva. Hindamispunktide väikese arvu tõttu tuleb neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati põhiuuringus.

Puuduvad uuringud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientide kohta, mis näitaksid etanertseptiga ravi jätkamise efektiivsust neil, kellel ei tekkinud kliinilist paranemist 3 kuu vältel ravi alustamisest. Samuti ei ole läbi viidud uuringuid, kus oleks hinnatud etanertsepti soovitatava annuse vähendamise toimet pärast pikaajalist kasutamist juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel.

Naastulise psoriaasiga lapsed

Etanertsepti efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 lapsel vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga ≥ 3 , hõlmas $\geq 10\%$ kehapindalast ja PASI ≥ 12). Tingimustele vastavad patsiendid olid saanud valgusravi või süsteemset ravi või oli paikne ravi olnud neile ebapiisav.

Patsientidele manustati etanertsepti 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) või platseebot üks kord nädalas 12 nädala jooksul. 12. nädala möödudes oli etanertsepti ravirühma randomiseeritud patsientide seas rohkem positiivseid ravivastuseid (nt PASI 75) kui platseeborühma randomiseeritud patsientidel.

Naastulise psoriaasiga laste ravitulemused 12 nädala möödudes

	Etanertsept 0,8 mg/kg üks kord nädalas (N = 106)	Platseebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „puhas“ või minimaalne, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang

^a $p < 0,0001$ võrreldes platseeboga

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid etanertsepti 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul. Avatud perioodil täheldatud ravivastused olid sarnased topeltpimedal perioodil täheldatutele.

Randomiseeritud ärajätuperioodil oli seekord platseeborühma randomiseeritud patsientide seas oluliselt rohkem haiguse taasteket (PASI 75 ravivastuse kadumist), võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti nüüd etanertsepti rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

Etanertsepti annuse 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) pikaajalist ohutust ja tõhusust manustamisel üks kord nädalas hinnati 181 naastulise psoriaasiga lapsel avatud jätku-uuringus, mis kestis kuni 2 aastat pärast eelpool kirjeldatud 48-nädalast uuringut. Pikaajaline kogemus etanertseptiga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti sisaldust seerumi uuriti ensüümi vahendatud immunosorbtsiooni meetodil (ELISA), mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

Imendumine

Etanertsept imendub aeglaselt nahaalusest süstekohast. Maksimaalne kontsentratsioon saabub ligikaudu 48 tundi pärast ühekordse annuse manustamist. Absoluutne biosaadavus on 76%. Kaks korda nädalas manustamisel saavutatav püsikontsentratsioon on umbes kaks korda suurem kui ühekordsete annuste manustamisel. Ühekordse 25 mg etanertsepti subkutaanse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ ning kõveraallune pindala $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{hr/ml}$. Ravi saanud reumatoidartriidiga patsientide keskmised püsikontsentratsioonid seerumis olid 50 mg etanertsepti manustamisel üks kord nädalas ($n = 21$) ja 25 mg etanertsepti manustamisel kaks korda nädalas ($n = 16$) vastavalt $C_{\text{max}} = 2,4 \text{ mg/l}$ vs. $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\text{min}} = 1,2 \text{ mg/l}$ vs. $1,4 \text{ mg/l}$ ja osaline AUC $297 \text{ mg} \times \text{hr/l}$ vs. $316 \text{ mg} \times \text{hr/l}$. Avatud üheannuselises kahevoorulises ristuv uuringus tervetel vabatahtlikel leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süste oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstega.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli etanertsepti manustamisel 50 mg üks kord nädalas ($n = 154$) püsikontsentratsiooni AUC $466 \mu\text{g} \times \text{hr/ml}$ ja 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas ($n = 148$) puhul $474 \mu\text{g} \times \text{hr/ml}$.

Jaotumine

Etanertsepti kontsentratsioonikõverat iseloomustab biekspponentsiaalsus. Etanertsepti keskne jaotusruumala on $7,6 \text{ l}$; püsikontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala $10,4 \text{ l}$.

Eritumine

Etanertsept eritub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, ligikaudu 70 tundi. Reumatoidartriidiga patsientidel on kliirensligikaudu $0,066 \text{ l/h}$, mis on mõnevõrra madalam kui tervetel vabatahtlikel ($0,11 \text{ l/h}$). Lisaks on etanertsepti farmakokineetika sarnane nii reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi kui ka naastulise psoriaasiga patsientidel.

Meeste ja naiste vahel farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

Lineaarsus

Annuse proportsionaalsust ei ole vormikohaselt hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Kuigi radioaktiivselt märgistatud etanertsepti manustamisel patsientidele ja vabatahtlikele leiti uriinis radioaktiivsust, ei suurenenud etanertsepti kontsentratsioon ägeda neerupuudulikkusega patsientidel. Seega ei ole neerukahjustusega patsientidel vaja ravimi annust kohandada.

Maksafunktsiooni kahjustus

Ägeda maksapuudulikkusega patsientidel etanertsepti kontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud. Seega ei ole maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel vaja ravimi annust kohandada.

Eakad

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni populatsiooni farmakokineetika uuringutes analüüsiti kõrge vanuse mõju. Nii 65...87-aastaste patsientide rühmas kui ka alla 65-aastaste patsientide rühmas olid kliirensi ja jaotusruumala hinnangulised näitajad sarnased.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg etanertsepti 2 korda nädalas 3 kuu vältel. Seerumi kontsentratsioonid olid sarnased täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel täheldatule. Noorimatel lastel (4-aastased) täheldati ravimi kliirensi vähenemist (kliirens suurenes, kui see arvutati ümber kg suhtes), võrreldes vanemate laste (12-aastaste) ja täiskasvanutega. See tähendab, et vanematel lastel (10...17-aastased) on ravimi seerumitasemed sarnased täiskasvanutega, kuid märgatavalt madalamad väikelastel.

Naastulise psoriaasiga lapsed

Naastulise psoriaasiga lastele (vanus 4 kuni 17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalne annus 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmise madalaim seerumi püsikontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6 kuni 2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid naastulise psoriaasiga lastel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalne annus 50 mg nädalas). Need keskmised kontsentratsioonid sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes said raviks 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Etanertseptiga läbi viidud toksikoloogiauuringses ei leitud ravimil annust piiravat ega sihtorganitele toksilist toimet. Paljude *in vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel peetakse etanertsepti mitte-genotoksiliseks. Etanertseptiga ei ole kartsinogeensuse uuringuid ega standardseid fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse uuringuid läbi viidud, kuna närilistel tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Etanertsepti ühekordse subkutaanse annuse 2000 mg/kg või ühekordse intravenoosse annuse 1000 mg/kg manustamine ei põhjustanud hiirtel ega rottidel surma ega märgatavaid toksilisuse sümptomeid. Etanertsept ei kutsunud esile annust piiravat ega sihtorganitele toksilist toimet *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati ravimit subkutaanselt kaks korda nädalas 4 või 26 järjestikusel nädalal annuses (15 mg/kg) põhjustas üle 27-kordse seerumikontsentratsiooni (AUC põhjal) taseme võrreldes sellega, mis saavutatakse inimestele soovitatava 25 mg annuse manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos

Naatriumkloriid

Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstleid või pen-süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.

Pärast süstla või pen-süstli võtmist külmkapist oodake ligikaudu 30 minutit, kuni Benepali lahus süstlas või pen-süstlis saavutab toatemperatuuri. Ärge soojendage seda muul viisil. Seejärel soovitatakse see kohe ära kasutada.

Benepali võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 30°C ühekordse 31-päevase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Benepali uuesti külmkappi panna. Kui Benepali ei kasutata ära 31 päeva jooksul pärast külmkapist väljavõtmist, tuleb see ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 mg süstelahus süstlis

Läbipaistvast klaasist (I tüüpi) süstel roostevabast terasest nõela, kummist nõelakaitse ja kummist kolviga, mis sisaldab 0,98 ml lahust.

Benepali on saadaval pakendites, mis sisaldavad 4 süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 12 süstlit (3 neljast pakendit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

50 mg süstelahus pen-süstlis

Pen-süstel, mis sisaldab Benepali süstlit. Pen-süstlis sisalduv süstal on valmistatud läbipaistvast klaasist (I tüüp), sellel on roostevabast terasest nõel (27 G), kummist nõelakaitse ja kummist kolb. Benepali on saadaval pakendites, mis sisaldavad 4 pen-süstlit ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 12 pen-süstlit (3 neljast pakendit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

50 mg süstelahus süstlis

Enne süstimist tuleb lasta Benepali ühekordsel süstlil soojeneda toatemperatuurini (ligikaudu 30 minutit). Nõelakaitset ei tohi eemaldada enne, kui süstel on soojenenud toatemperatuurini. Lahus peab olema selge kuni kergelt küütleval, värvitu või kahvatukollane ja võib sisaldada väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehe lõigus 7, „Kasutusjuhised”.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

50 mg süstelahus pen-süstlis

Enne süstimist tuleb Benepali ühekordsel pen-süstlil lasta soojeneda toatemperatuurini (ligikaudu 30 minutit). Nõelakaitset ei tohi eemaldada enne, kui pen-süstel on soojenenud toatemperatuurini. Kontrollaknast vaadates peab lahus olema selge kuni kergelt küütleval, värvitu või kahvatukollane ja võib sisaldada väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehe lõigus 7, „Kasutusjuhised”.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. jaanuar 2016
Müügiloa uuendamise kuupäev: 18. november 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne etanertsepti kasutusele võtmist igas liikmesriigis peab müügiloo hoidja kooskõlastama riikliku pädeva ametiga koolitusprogrammi sisu ja vormi, sh teabe edastamise kanalid, levitusviisid ja programmi mis tahes muud aspektid.

Koolitusprogrammi eesmärgid on raskete infektsioonide riskide vähendamine.

Müügiloo hoidja tagab, et kõigis liikmesriikides, kus etanertsepti turustatakse, jagatakse kõigile ravimit välja kirjutada võivatele tervishoiutöötajatele koolitusmaterjalid või nimetatud isikutele tagatakse juurdepääs neile materjalidele:

patsiendi kaart

- ravi etanertseptiga võib suurendada täiskasvanutel infektsioonide tekkeriski,
- nende ohutusprobleemide nähud ja sümptomid ja millal on vaja pöörduda tervishoiutöötaja poole,
- etanertsepti väljakirjutaja kontaktandmed.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (25 mg SÜSTEL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Benepali 25 mg süstelahus süstlis
etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 25 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained:
Sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat,
dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

Avage tõmmates

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.
Alternatiivsed säilitamistingimused vt pakendi infoleht.

Hävitamise kuupäev: _____

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1074/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Benepali 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP HULGIPAKENDITELE 8 JA 24 SÜSTLIGA (BLUEBOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Benepali 25 mg süstelahus süstlis
etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 25 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained:
Sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat,
dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 8 (2 x 4) süstlit
Mitmikpakend: 24 (6 x 4) süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.
Alternatiivsed säilitamistingimused vt pakendi infoleht.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1074/006 hulgipakend 8 süstliga (2 pakendit, mõlemas 4 süstlit)
EU/1/15/1074/007 hulgipakend 24 süstliga (6 pakendit, igas 4 süstlit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Benepali 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDIS SISALDUV VAHEPAKEND (ILMA BLUEBOX'ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Benepali 25 mg süstelahus süstlis
etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 25 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained:
Sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat,
dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 süstlit
Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

Avage tõmmates

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.
Alternatiivsed säilitamistingimused vt pakendi infoleht.

Hävitamise kuupäev: _____

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1074/006 hulgipakend 8 süstliga (2 pakendit, mõlemas 4 süstlit)
EU/1/15/1074/007 hulgipakend 24 süstliga (6 pakendit, igas 4 süstlit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Benepali 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEPAKEND (KAKS 25 mg SÜSTLIT) ILMA BLUEBOX'ITA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Benepali 25 mg süstelahus süstlis
etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 25 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained:
Sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat,
dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**Süstelahus**

2 süstlit
Ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

Avada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.
Alternatiivsed säilitamistingimused vt pakendi infoleht.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID**13. PARTII NUMBER**

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Benepali 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SILT (25 mg SÜSTEL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Benepali 25 mg süstevedelik
etanertsept
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

25 mg/0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (50 mg SÜSTEL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Benepali 50 mg süstelahus süstlis
etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained:
Sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat,
dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

Avage tõmmates

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.
Alternatiivsed säilitamistingimused vt pakendi infoleht.

Hävitamise kuupäev: _____

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1074/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Benepali 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP 12 SÜSTLIGA MITMIKPAKENDILE (BLUEBOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Benepali 50 mg süstelahus süstlis
etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained:
Sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat,
dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 12 (3 x 4) süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.
Alternatiivsed säilitamistingimused vt pakendi infoleht.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1074/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Benepali 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDIS SISALDUV VAHEPAKEND (ILMA BLUEBOX'ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Benepali 50 mg süstelahus süstlis
etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained:
Sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat,
dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 süstlit
Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

Avage tõmmates

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.
Alternatiivsed säilitamistingimused vt pakendi infoleht.

Hävitamise kuupäev: _____

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1074/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Benepali 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEPAKEND (KAKS 50 mg SÜSTLIT) ILMA BLUEBOX'ITA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Benepali 50 mg süstelahus süstlis
etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained:
Sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat,
dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

2°süstlit
Ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

Avada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.
Alternatiivsed säilitamistingimused vt pakendi infoleht.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID**13. PARTII NUMBER**

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Benepali 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SILT (50 mg SÜSTEL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Benepali 50 mg süstevedelik
etanertsept
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 mg/1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (50 mg PEN-SÜSTEL)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Benepali 50 mg süstelahus pen-süstlis
etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained:
Sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat,
dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

Avage tõmmates

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.
Alternatiivsed säilitamistingimused vt pakendi infoleht.

Hävitamise kuupäev: _____

10. ERINÕUDEDE KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1074/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Benepali 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP 12 PEN-SÜSTLIGA MITMIKPAKENDILE (BLUEBOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Benepali 50 mg süstelahus pen-süstlis
etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained:
Sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat,
dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 12 (3 x 4) pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.
Alternatiivsed säilitamistingimused vt pakendi infoleht.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1074/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Benepali 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDIS SISALDUV VAHEPAKEND (ILMA BLUEBOX'ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Benepali 50 mg süstelahus pen-süstlis
etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained:
Sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat,
dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**Süstelahus**

4 pen-süstlit
Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

Avage tõmmates

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.
Alternatiivsed säilitamistingimused vt pakendi infoleht.

Hävitamise kuupäev: _____

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1074/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Benepali 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEPAKEND (KAKS 50 mg PEN-SÜSTLIT) ILMA BLUEBOX'ITA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Benepali 50 mg süstelahus pen-süstlis
etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained:
Sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat,
dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**Süstelahus**

2°pen-süstlit
Ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

Avada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.
Alternatiivsed säilitamistingimused vt pakendi infoleht.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID**13. PARTII NUMBER**

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Benepali 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SILT (50 mg PEN-SÜSTEL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Benepali 50 mg süstelahus pen-süstlis
etanertsept
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 mg/1 ml

6. MUU

Patsiendi kaart
Benepali
etanertsept

Sellel kaardil on ära toodud oluline ohutusala teave, millest peate olema teadlik enne Benepaliga ravi alustamist ja selle jooksul. Kui teile jääb midagi arusaamatuks, paluge oma arstil seda teile selgitada.

- Näidake seda kaarti kõigile teid või teie last ravivatele arstidele.

Infektsioonid

Benepali võib suurendada raskete infektsioonide tekkeriski.

- Kui teil on infektsioon, ei tohi te Benepali kasutada. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekivad infektsioonile viitavad sümptomid nagu palavik, püsiv köha, kaalulangus või loidus, pöörduge kohe arsti poole.
- Teid tuleb hinnata tuberkuloosi suhtes. Paluge oma arstil märkida viimase tuberkuloosiuuringu kuupäev ja tulemused järgmistele väljadele.

Analüüs: _____	Analüüs: _____
Kuupäev: _____	Kuupäev: _____
Tulemus: _____	Tulemus: _____

- Paluge oma arstil loetleda muud ravimid, mis võivad suurendada infektsiooni tekkeriski.

_____	_____
_____	_____
_____	_____

Muu teave (palun täitke)

Patsiendi nimi: _____

Arsti nimi: _____

Arsti telefon: _____

- Kandke seda kaarti endaga kaasas kuni 2 kuud pärast Benepali viimast annust, kuna kõrvaltoimed võivad ilmned ka pärast Benepali viimase annuse saamist.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Benepali 25 mg süstelahus süstlis etanertsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi kaardi, kus on esitatud oluline ohutusala teave, millest peate olema teadlik enne Benepaliga ravi alustamist ja selle ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigusnähud kui teil või teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Benepali ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Benepali kasutamist
3. Kuidas Benepali kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Benepali säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhised (vt pöördel)

1. Mis ravim on Benepali ja milleks seda kasutatakse

Benepali sisaldab toimeainet etanertsept.

Benepali on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgu aktiivsust organismis. Benepali vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab Benepali kasutada järgmiste haiguste puhul:

- mõõdukas või raske **reumatoidartriit**;
- **psoriaatiline artriit**;
- raske **aksiaalne spondüloartriit**, sh **anküloseeriv spondüliit**;
- mõõdukas või raske **naastuline psoriaas**.

Benepali kasutatakse neil juhtudel tavaliselt siis, kui enimlevinud ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse Benepali tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Benepali võib üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga aeglustada reumatoidartriidi poolt põhjustatud liigesekahjustuste tekkimist ja parandada teie võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel haigus on haaranud mitut liigest, võib Benepali parandada võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Mitme **sümmeetriliselt valuliku või paistes liigese** korral (nt käelabad, randmed ja jalalabad) võib Benepali aeglustada nendes liigestes haiguse tagajärjel tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Benepali määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
 - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel või vanematel patsientidel kehakaaluga 62,5 kg või enam.
 - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel kehakaaluga 62,5 kg või enam.
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel kehakaaluga 62,5 kg või enam, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile.
- raske naastuline psoriaas 6-aastastel või vanematel patsientidel kehakaaluga 62,5 kg või enam, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

2. Mida on vaja teada enne Benepali kasutamist

Benepali ei tohi kasutada

- kui teie olete või teie hooldada olev laps on **etanertsepti** või **selle ravimi** mis tahes **koostisosade** (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline**. Lõpetage Benepali süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pigistustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk **tõsise nakkusveresuse** ehk sepsise tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil või lapsel on **ükskõik milline infektsioon**. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Benepali kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge Benepali rohkem süstige ja võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst eriti hoolikalt jälgima Benepali ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või muud haigused, mis suurendavad infektsiooni tekkeriski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** teatage oma arstile, kui olete hiljuti reisinud väljaspool Euroopat. Kui teil või lapsel tekivad infektsioonisümptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie või lapse jälgimist infektsioonide tekke suhtes ka pärast seda, kui olete Benepali kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Benepaliga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne Benepali ravi alustamist teid või last tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliintesti. Nende testide teostamine tuleb märkida patsiendi kaardile. Väga tähtis on rääkida arstile, kui teie olete või teie laps on põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, rääkige sellest kohe arstile.
- **B-hepatiit:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema enne Benepali ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi. Ravi Benepaliga võib

taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Sel juhul peate Benepali kasutamise lõpetama.

- **C-hepatiit:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on C-hepatiit. Infektsiooni ägenemisel võib teie arst soovida jälgida Benepali ravi kulgu.
- **Verehäired:** kui teil või lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus, pöörduge kohe arsti poole. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule verehaigusele, mille puhul võib olla vajalik Benepali ravi katkestada.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärv põletik (optiline neurii) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas Benepaliga ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkust, kuna sel juhul peab olema Benepali kasutamisel ettevaatlik.
- **Vähk:** teatage oma arstile enne Benepali ravi alustamist, kui teil või lapsel on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. Benepali kasutavatel lastel ja täiskasvanutel võib suurened lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk. Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kellele on manustatud etanertsepti või muud etanertseptile sarnase toimega ravimit, on arenenud vähkkasvajad, sealhulgas ebataavalised vähivormid, mis on mõnikord lõppenud surmaga. Mõnel Benepali kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Teatage oma arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uudismoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** teatage oma arstile, kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega Benepali kasutamise ajal. Teie arst määrab vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** Benepali ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Palun teatage oma arstile, kui teil või teie hooldada oleval lapsel on esinenud alkoholi kuritarvitamist.
- **Wegeneri granulomatoos:** Benepali ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi (harvaesinev põletikuline haigus) raviks. Kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos, pidage nõu oma arstiga.
- **Diabeediravimid:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on diabeet või kui te kasutate diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada Benepali ravi ajaks diabeediravimite annust.
- **Vaktsineerimine:** teatud vaktsiine, nt suukaudne poliomüeliidi vaktsiin, ei tohi Benepali ravi ajal manustada. Enne mis tahes vaktsineerimist pidage nõu oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Benepali ei ole näidustatud kasutamiseks lastele ja noorukitele kehakaaluga alla 62,5 kg.

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Benepali kasutamist. Benepali kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.

Benepali ei tohi tavaliselt kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või kehakaaluga alla 62,5 kg, entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või kehakaaluga alla 62,5 kg ega psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta või kehakaaluga alla 62,5 kg.

Muud ravimid ja Benepali

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie võtate või teie laps võtab või on hiljuti võtnud või tulevikus peab võtma mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinra, abatasept või sulfasalasiin).

Benepali **ei tohi kasutada** koos ravimitega, mis sisaldavad toimeaineid anakinra või abatasept.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada Benepaliga ravi ajal ja kolm nädalat pärast ravi lõpetamist kasutada rasestumise vältimiseks sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Benepali võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Kui saite raseduse ajal Benepali, võib teie imikul nakkuse tekkerisk olla suurenenud. Lisaks suurenes ühe uuringu kohaselt sünnidefektide sagedus, kui emad olid saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sünnidefektide risk, kui ema oli raseduse ajal saanud etanertsepti. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule. Kui soovite Benepaliga ravi ajal imetada, pidage nõu oma arstiga. Enne mis tahes vaktsiini manustamist lapsele on oluline lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele teatada Benepali kasutamisest raseduse ja imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Benepali mõju kohta autojuhtimise või masinatega töötamise võimele andmed puuduvad.

Benepali sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 25 mg kohta, ehk on põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Benepali kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teile tundub, et Benepali toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kasutamine täiskasvanud patsientidel (18-aastased ja vanemad)

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena.

Arst võib määrata Benepali süstete teistsuguse manustamissageduse.

Naastuline psoriaas

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Teine võimalus on anda 50 mg kaks korda nädalas kuni 12 nädala vältel, seejärel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Arst otsustab, kui kaua peaksite Benepali kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja kordusravikuuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole Benepali teie seisundit mõjutanud, võib arst anda korralduse ravimi kasutamise lõpetada.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Sobiv annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst otsustab, milline on õige annus lapsele ja määrab sobiva etanertsepti tugevuse.

Lastele kehakaaluga 62,5 kg või enam võib manustada 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas, kasutades fikseeritud annusega süstlit või pen-süstlit.

Manustamiseks lastele kehakaaluga alla 62,5 kg on saadaval etanertsepti teised vormid.

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele kehakaaluga vähemalt 62,5 kg või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele kehakaaluga vähemalt 62,5 kg on tavaline annus 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus vähemalt 62,5 kg kaaluvatele 6-aastastele ja vanematele patsientidele 50 mg üks kord nädalas. Kui Benepali ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

Manustamisviis ja -tee

Benepali süstitakse naha alla (subkutaanne kasutamine).

Benepali üksikasjalikud süstimisjuhised on toodud lõigus 7 „Kasutusjuhised”. Benepali lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Aitamaks meeles pidada, millal Benepali kasutada, võib olla kasulik päevikusse kirja panna ravimi süstimise päevad.

Kui te kasutate Benepali rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud rohkem Benepali kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), **pidage kohe nõu oma arsti või apteekriga.** Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

Kui te unustate Benepali kasutada

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda niipea, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui teie järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärastel päevadel. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süste päeva, ärge manustage kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

Kui te lõpetate Benepali kasutamise

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad sümptomid taastekkida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Kui täheldate ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe Benepali süstimine. **Teatage kohe oma arstile või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.**

- Neelamis- või hingamisraskused
- Näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- Närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine, äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- Raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad)

Tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kuid ükskõik milline ülalmainitud sümptomitest võib viidata allergilisele reaktsioonile Benepali suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, võib teil või lapsel olla vaja erakorralist arstiabi:

- **tõsise nakkuse** (sh kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid ja vereinfektsioonid) nähud nagu kõrge palavik, millega võib kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad nahal või liigestel;
- **verehäirete** nähud nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus;
- **närvisüsteemi häirete** nähud nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus;
- **südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilisel koormusel, pahklude turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, öine hingeldus või köha, sinakad küüned või huuled;
- **kasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhkude või moodustiste olemasolu esinemine nahal;
- **autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ja ebatavaline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine;
- luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus;
- **veresoonte põletiku** nähud nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised seisundid (mõned neist võivad harvadel juhtudel lõppeda surmaga). Kui täheldate endal neid nähte, teatage kohe oma arstile või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Muud kõrvaltoimed

Allpool loetletud Benepaliga seotud kõrvaltoimed on toodud esinemissageduse kahanemise järjekorras.

- **Väga sage** (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):
infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakad laigud, punetus, sügelemine, valu ja turse) (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul; mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon viimati kasutatud süstekohal) ja peavalu.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):
allergilised reaktsioonid, palavik, lööve, sügelemine, normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) teke.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):
tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); südame paispuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüp); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödeem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks metotreksaatravi, oli selle kõrvaltoime esinemine sage); kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või veri väljaheites (sooleprobleemide tunnused).
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

tõsised allergilised reaktsioonid (sh raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja luuüdi kahjustav vähk); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihaskõrge ja hulgiskleroosile või nägemisnärvi või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krambihood; luupus või luupuse sarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt); lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakaslilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel); oportunistilised infektsioonid (sh tuberkuloos ja muud infektsioonid, mis tekivad siis, kui organismi vastupanuvõime haigustele on langenud); multiformne erüteem (põletikuline nahalööve); kutaanne vaskuliit (nahaveresoonte põletik); närvikahjustus, sh Guillaini-Barré sündroom (raske haigusseisund, mis võib mõjutada hingamist ja kahjustada siseorganeid); neerudes olevate väikeste filtrite kahjustus, mille tagajärjel neerutalitlus halveneb (glomerulonefriit).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):
luuüdi võimetus toota olulisi vererakke; toksiline epidermaalne nekrolüüs (eluohulik nahahaigus).
- **Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
Merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); Kaposi sarkoom (harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktiveerumine (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine; listeria (bakteriaalne infektsioon).

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed sarnanevad ülalkirjeldatutega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Benepali säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstli sildil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.

Pärast süstla võtmist külmkapist **oodake ligikaudu 30 minutit, kuni Benepali lahus süstlas saavutab toatemperatuuri**. Ärge soojendage seda muul viisil. Seejärel soovitatakse see kohe ära kasutada.

Benepali võib säilitada väljaspool külmkappi temperatuuril kuni maksimaalselt 30°C ühekordse 31-päevase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Benepali uuesti külmkappi panna. Kui Benepali ei kasutata ära 31 päeva jooksul pärast külmkapist väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Benepali külmkapist välja võeti, ja kuupäev, pärast mida tuleb Benepali ära visata (mitte kauem kui 31 päeva pärast külmkapist eemaldamist).

Kontrollige süstlas sisalduvat lahust. See peab olema selge kuni kergelt kütlev, värvitu või kahvatukollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on Benepali puhul tavaline. Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus on värvi muutnud, hägune või kui selles leidub eelpool kirjeldatust erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, pöörduge abi saamiseks oma apteekri poole.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Benepali sisaldab

- Toimeaine on etanertsept. Üks süstel sisaldab 25 mg etanertsepti.
- Teised koostisosad on sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat ja süstevesi (vt lõik 2, „Benapali sisaldab naatriumi“).

Kuidas Benepali välja näeb ja pakendi sisu

Benepali tarnitakse süstlina, mis sisaldab selget kuni kergelt kütlevat, värvitut või kahvatukollast süstelahust (süstelahus).

Benepali on saadaval pakendites, mis sisaldavad 4 süstlit, hulgipakendites, mis koosnevad 2 pakendist, mõlemas 4 süstlit ja hulgipakendites, mis koosnevad 24 pakendist, igas 4 süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 344

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Kasutusjuhend

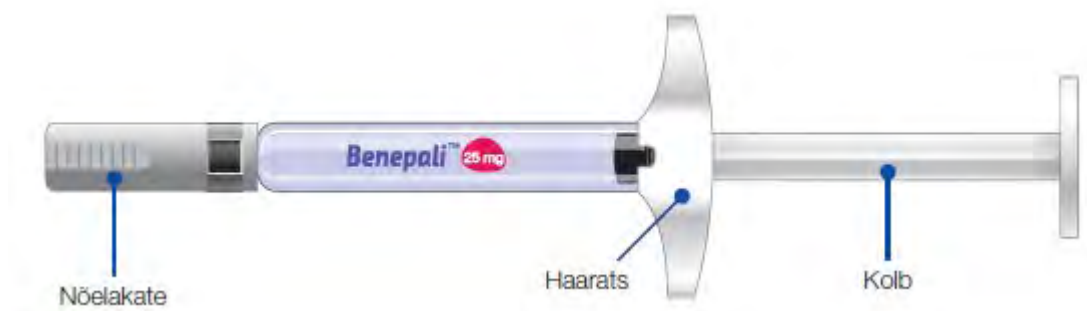
Lugege kasutusjuhendit enne Benepali kasutama hakkamist ja iga kord pärast ravimivaru uuendamist. Selles võib olla uut teavet.

- **Ärge** proovige ennast ise süstida enne, kui arst või meditsiiniõde on teile näidanud, kuidas seda teha.

Ühekordseks kasutamiseks ettenähtud süstlis on üks 25 mg annus Benepali.

Leidke hästi valgustatud ja puhas pind ning asetage kogu vajaminev varustus käeulatusse.

- **Uus Benepali süstel**



- o **Ärge** raputage süstlit.

Pakendis ei ole järgmisi vahendeid:

- **1 alkoholis niisutatud lapp, marlilapp ja plaaster**



- **teravate jäätmete mahuti**



A. Enne alustamist

1. Kontrollige süstlit

Kontrollige süstli sildil olevat kõlblikkusaega.

- Kui kõlblikkusaeg on möödas, **ei tohi** süstlit kasutada.
- Kui süstel on kukkunud kõvale pinnale, **ei tohi** seda kasutada. Süstlisisesed koostisosad võivad olla purunenud.
- Kui nõelakaitse puudub või kui see ei ole kindlalt kinnitatud, **ei tohi** süstlit kasutada.

2. Kontrollige lahust

Vaadake süstlis olevat ravimit.

See peab olema selge kuni kergelt küütle, värvitu või kahvatukollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi.

- **Ärge** kasutage lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või kui selles leidub eespool kirjeldatust erinevaid osakesi.

3. Laske ravimil toatemperatuurini soojeneda

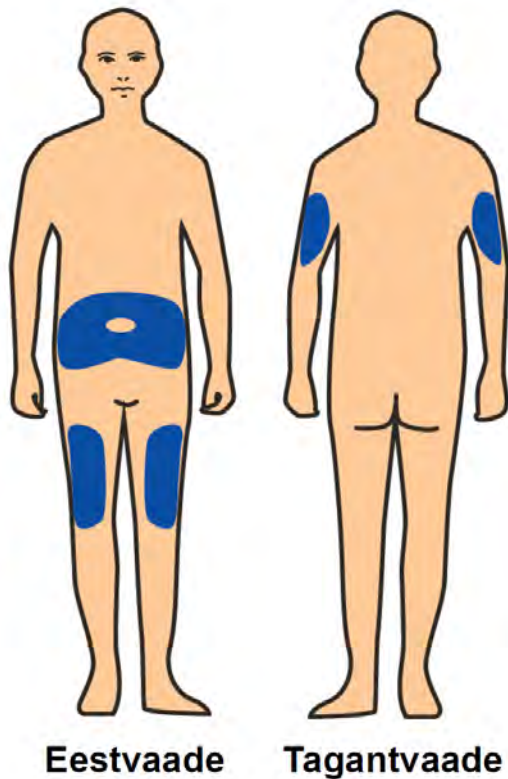
Võtke üks süstel külmutuskapist välja ja jätke see enne süstimist 30 minutiks

toatemperatuurile.

See on oluline, kuna muudab süstimise hõlpsamaks ja mugavamaks.

- **Ärge** eemaldage nõelakatet enne, kui olete süstimiseks valmis.
- **Ärge** kasutage Benepali soojendamiseks mingeid soojusallikaid, nt kuuma vett ega mikrolaineahju.

4. Valige süstekoht



Benepali süstel on subkutaanseks süstimiseks. Sellega tuleb süstida reide, kõhupiirkonda või õlavarre väliskülge (vt vasakul olev joonis).

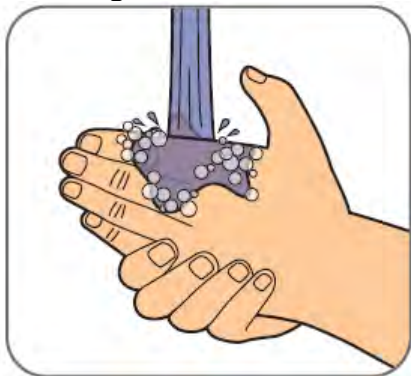
Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta.

Kui süstite kõhupiirkonda, vältige ligikaudu 5 cm ala ümber naba.

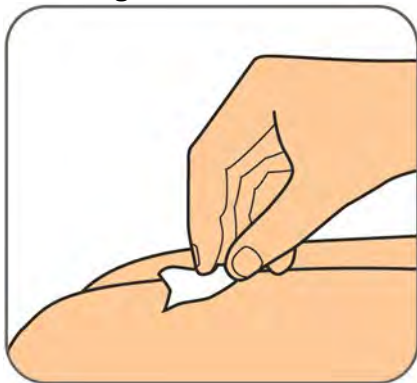
- Süstida **ei tohi** piirkondadesse, kus nahk on punane, kõvastunud, verevalumiga või õrn.
- Süstida **ei tohi** armidesse ega venitusarmidesse.
- Kui teil on psoriaas, **ärge** süstige otse nahapinnast kõrgemasse, paksenenud, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda ega haiguskolletesse.

B. Süstimine

1. toiming.



2. toiming.

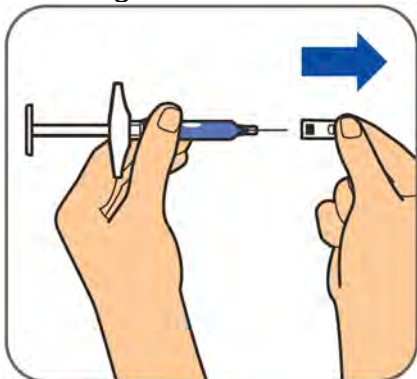


Puhastage süstekoht alkoholis niisutatud lapiga.

Süstekoha valikuks vt „Valige süstekoht”.

- **Ärge** seda piirkonda enne süstimist enam puudutage.

3. toiming.



Tõmmake nõelakate otse maha ja visake prügikasti või teravate jäätmete mahutisse.

Süstekoha valikuks vt „Valige süstekoht”.

- **Ärge** väänake ega painutage nõelakatet selle eemaldamise ajal, kuna see võib nõela kahjustada.
- **Ärge** puudutage kolbi nõelakatte eemaldamise ajal.
- **Mitte mingil juhul ei tohi nõelakatet uuesti peale panna.**

4. toiming.



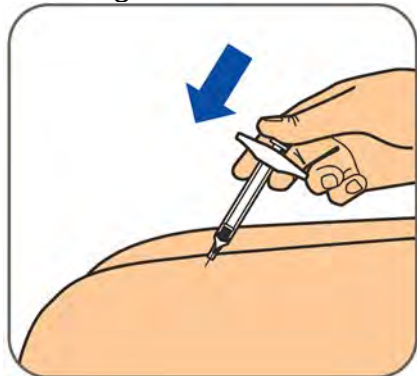
Pigistage puhastatud süstekoha nahk õrnalt volti.

Hoidke süstlit naha suhtes 45-kraadise nurga all.

Sisestage nõel kiire, nooleheitesarnase liigutusega üleni nahka.

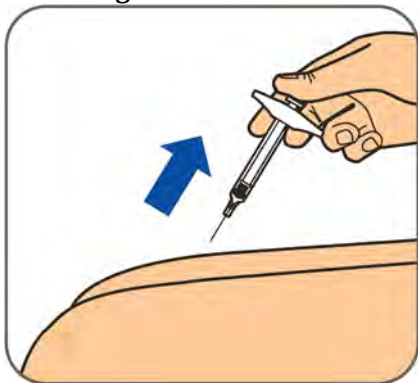
Kui nõel on täielikult sisestatud, võite nahast lahti lasta.

5. toiming.



Vajutage kolb aeglaselt alla ja süstige kogu Benepali lahus.

6. toiming.



Kui süstal on tühi, tõmmake nõel nahast välja, hoides seda sama nurga all nagu sisestamisel.

- **Ärge** pange mingil juhul nõelakaitset uuesti peale. See võib põhjustada nõelatorkevigastust.

Kõrvaldamine



Visake kogu süstel heakskiidetud teravate jäätmete mahutisse.

Täitunud teravate jäätmete mahuti nõuetekohaseks kõrvaldamiseks pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

Teravate jäätmete mahuteid saab osta kohalikust apteegist.

- **Ärge** visake teravate jäätmete mahutit olmejäätmete prügikasti.
- **Ärge** taaskasutage.
- **Ärge** kasutage Benepali süstlit korduvalt.
- **Hoidke** mahutit alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

C. Süstekoha hooldus

Süstekoha veritsuse korral vajutage sellele marlilapp.

- **Ärge** hõõruge süstekohta.

Vajadusel võite süstekoha katta plaastriga.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Benepali 50 mg süstelahus süstlis etanertsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi kaardi, kus on esitatud oluline ohutusala teave, millest peate olema teadlik enne Benepaliga ravi alustamist ja selle ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigusnähud kui teil või teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Benepali ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Benepali kasutamist
3. Kuidas Benepali kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Benepali säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhised (vt pöördel)

1. Mis ravim on Benepali ja milleks seda kasutatakse

Benepali sisaldab toimeainet etanertsept.

Benepali on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgu aktiivsust organismis. Benepali vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab Benepali kasutada järgmiste haiguste puhul:

- mõõdukas või raske **reumatoidartriit**;
- **psoriaatiline artriit**;
- raske **aksiaalne spondüloartriit**, sh **anküloseeriv spondüliit**;
- mõõdukas või raske **naastuline psoriaas**.

Benepali kasutatakse neil juhtudel tavaliselt siis, kui enimlevinud ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse Benepali tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Benepali võib üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga aeglustada reumatoidartriidi poolt põhjustatud liigesekahjustuste tekkimist ja parandada teie võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel haigus on haaranud mitut liigest, võib Benepali parandada võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Mitme **sümmeetriliselt valuliku või paistes liigese** korral (nt käelabad, randmed ja jalalabad) võib Benepali aeglustada nendes liigestes haiguse tagajärjel tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Benepali määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
 - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel või vanematel patsientidel kehakaaluga 62,5 kg või enam.
 - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel kehakaaluga 62,5 kg või enam.
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel kehakaaluga 62,5 kg või enam, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile.
- raske naastuline psoriaas 6-aastastel või vanematel patsientidel kehakaaluga 62,5 kg või enam, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

2. Mida on vaja teada enne Benepali kasutamist

Benepali ei tohi kasutada

- kui teie olete või teie hooldada olev laps on **etanertsepti** või **selle ravimi** mis tahes **koostisosade** (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline**. Lõpetage Benepali süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pigistustunne rinnus, vilistav hingamine, peeringlus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk **tõsise nakkusveresuse** ehk sepsise tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil või lapsel on **ükskõik milline infektsioon**. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Benepali kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, peeringlus või lööve, ärge Benepali rohkem süstige ja võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst eriti hoolikalt jälgima Benepali ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või muud haigused, mis suurendavad infektsiooni tekkeriski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** teatage oma arstile, kui olete hiljuti reisinud väljaspool Euroopat. Kui teil või lapsel tekivad infektsioonisümptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie või lapse jälgimist infektsioonide tekke suhtes ka pärast seda, kui olete Benepali kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Benepaliga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne Benepali ravi alustamist teid või last tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliintesti. Nende testide teostamine tuleb märkida patsiendi kaardile. Väga tähtis on rääkida arstile, kui teie olete või teie laps on põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, rääkige sellest kohe arstile.
- **B-hepatiit:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema enne Benepali ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi. Ravi Benepaliga võib

taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Sel juhul peate Benepali kasutamise lõpetama.

- **C-hepatiit:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on C-hepatiit. Infektsiooni ägenemisel võib teie arst soovida jälgida Benepali ravi kulgu.
- **Verehäired:** kui teil või lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus, pöörduge kohe arsti poole. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule verehaigusele, mille puhul võib olla vajalik Benepali ravi katkestada.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärv põletik (optiline neurii) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas Benepaliga ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkust, kuna sel juhul peab olema Benepali kasutamisel ettevaatlik.
- **Vähk:** teatage oma arstile enne Benepali ravi alustamist, kui teil või lapsel on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. Benepali kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurened lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk. Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kellele on manustatud etanertsepti või muud etanertseptile sarnase toimega ravimit, on arenenud vähkkasvajad, sealhulgas ebataavalised vähivormid, mis on mõnikord lõppenud surmaga. Mõnel Benepali kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Teatage oma arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uudismoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** teatage oma arstile, kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega Benepali kasutamise ajal. Teie arst määrab vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** Benepali ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Palun teatage oma arstile, kui teil või teie hooldada oleval lapsel on esinenud alkoholi kuritarvitamist.
- **Wegeneri granulomatoos:** Benepali ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi (harvaesinev põletikuline haigus) raviks. Kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos, pidage nõu oma arstiga.
- **Diabeediravimid:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on diabeet või kui te kasutate diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada Benepali ravi ajaks diabeediravimite annust.
- **Vaktsineerimine:** teatud vaktsiine, nt suukaudne poliomüeliidi vaktsiin, ei tohi Benepali ravi ajal manustada. Enne mis tahes vaktsineerimist pidage nõu oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Benepali ei ole näidustatud kasutamiseks lastele ja noorukitele kehakaaluga alla 62,5 kg.

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Benepali kasutamist. Benepali kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.

Benepali ei tohi tavaliselt kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või kehakaaluga alla 62,5 kg, entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või kehakaaluga alla 62,5 kg ega psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta või kehakaaluga alla 62,5 kg.

Muud ravimid ja Benepali

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie võtate või teie laps võtab või on hiljuti võtnud või tulevikus peab võtma mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinra, abatasept või sulfasalasiin).

Benepali **ei tohi kasutada** koos ravimitega, mis sisaldavad toimeaineid anakinra või abatasept.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada Benepaliga ravi ajal ja kolm nädalat pärast ravi lõpetamist kasutada rasestumise vältimiseks sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Benepali võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Kui saite raseduse ajal Benepali, võib teie imikul nakkuse tekkerisk olla suurenenud. Lisaks suurenes ühe uuringu kohaselt sünnidefektide sagedus, kui emad olid saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sünnidefektide risk, kui ema oli raseduse ajal saanud etanertsepti. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule. Kui soovite Benepaliga ravi ajal imetada, pidage nõu oma arstiga. Enne mis tahes vaktsiini manustamist lapsele on oluline lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele teatada Benepali kasutamisest raseduse ja imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Benepali mõju kohta autojuhtimise või masinatega töötamise võimele andmed puuduvad.

Benepali sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 50 mg kohta, ehk on põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Benepali kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teile tundub, et Benepali toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kasutamine täiskasvanud patsientidel (18-aastased ja vanemad)

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 50 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena.

Arst võib määrata Benepali süstete teistsuguse manustamissageduse.

Naastuline psoriaas

Tavaline annus on 50 mg üks kord nädalas.

Teine võimalus on anda 50 mg kaks korda nädalas kuni 12 nädala vältel, seejärel 50 mg üks kord nädalas.

Arst otsustab, kui kaua peaksite Benepali kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja kordusravikuuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole Benepali teie seisundit mõjutanud, võib arst anda korralduse ravimi kasutamine lõpetada.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Sobiv annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst otsustab, milline on õige annus lapsele ja määrab sobiva etanertsepti tugevuse.

Lastele kehakaaluga 62,5 kg või enam võib manustada 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas, kasutades fikseeritud annusega süstlit või pen-süstlit.

Manustamiseks lastele kehakaaluga alla 62,5 kg on saadaval etanertsepti teised vormid.

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele kehakaaluga vähemalt 62,5 kg või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele kehakaaluga vähemalt 62,5 kg on tavaline annus 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus vähemalt 62,5 kg kaaluvatele 6-aastastele ja vanematele patsientidele 50 mg üks kord nädalas. Kui Benepali ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

Manustamisviis ja -tee

Benepali süstitakse naha alla (subkutaanne kasutamine).

Benepali üksikasjalikud süstimisjuhised on toodud lõigus 7 „Kasutusjuhised”. Benepali lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Aitamaks meeles pidada, millal Benepali kasutada, võib olla kasulik päevikusse kirja panna ravimi süstimise päevad.

Kui te kasutate Benepali rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud rohkem Benepali kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), **pidage kohe nõu oma arsti või apteekriga.** Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

Kui te unustate Benepali kasutada

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda niipea, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui teie järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärastel päevadel. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süste päeva, ärge manustage kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

Kui te lõpetate Benepali kasutamise

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad sümptomid taastekkida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Kui täheldate ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe Benepali süstimine. **Teatage kohe oma arstile või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.**

- Neelamis- või hingamisraskused
- Näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- Närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine, äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- Raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad)

Tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kuid ükskõik milline ülalmainitud sümptomitest võib viidata allergilisele reaktsioonile Benepali suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, võib teil või lapsel olla vaja erakorralist arstiabi:

- **tõsise nakkuse** (sh kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid ja vereinfektsioonid) nähud nagu kõrge palavik, millega võib kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad nahal või liigestel;
- **verehäirete** nähud nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus;
- **närvisüsteemi häirete** nähud nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus;
- **südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilisel koormusel, pahkluu turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, öine hingeldus või köha, sinakad küüned või huuled;
- **kasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhkude või moodustiste olemasolu esinemine nahal;
- **autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ja ebatavaline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine;
- luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus;
- **veresoonte põletiku** nähud nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised seisundid (mõned neist võivad harvadel juhtudel lõppeda surmaga). Kui täheldate endal neid nähte, teatage kohe oma arstile või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Muud kõrvaltoimed

Allpool loetletud Benepaliga seotud kõrvaltoimed on toodud esinemissageduse kahanemise järjekorras.

- **Väga sage** (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):
infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakad laigud, punetus, sügelemine, valu ja turse) (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul; mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon viimati kasutatud süstekohal) ja peavalu.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):
allergilised reaktsioonid, palavik, lööve, sügelemine, normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) teke.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):
tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); südame paispuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüp); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödeem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks metotreksaatravi, oli selle kõrvaltoime esinemine sage); kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või veri väljaheites (sooleprobleemide tunnused).
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):
tõsised allergilised reaktsioonid (sh raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine);

lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja luuüdi kahjustav vähk); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihaskahjustuse ja hulgiskleroosile või nägemisnärvide või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krambihood; luupus või luupuse sarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt); lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakaslilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel); oportunistilised infektsioonid (sh tuberkuloos ja muud infektsioonid, mis tekivad siis, kui organismi vastupanuvõime haigustele on langenud); multiformne erüteem (põletikuline nahalööve); kutaanne vaskuliit (nahaveresoonte põletik); närvikahjustus, sh Guillaini-Barré sündroom (raske haigusseisund, mis võib mõjutada hingamist ja kahjustada siseorganeid); neerudes olevate väikeste filtrite kahjustus, mille tagajärjel neerutalitlus halveneb (glomerulonefriit).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):
luuüdi võimetus toota olulisi vererakke; toksiline epidermaalne nekrolüüs (eluohulik nahahaigus).
- **Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
Merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); Kaposi sarkoom (harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktiveerumine (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine; listeria (bakteriaalne infektsioon).

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed sarnanevad ülalkirjeldatutega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Benepali säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstli sildil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.

Pärast süstla võtmist külmkapist oodake ligikaudu 30 minutit, kuni Benepali lahus süstlas saavutab toatemperatuuri. Ärge soojendage seda muul viisil. Seejärel soovatakse see kohe ära kasutada.

Benepali võib säilitada väljaspool külmkappi temperatuuril kuni maksimaalselt 30°C ühekordse

31-päevase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Benepali uuesti külmkappi panna. Kui Benepali ei kasutata ära 31 päeva jooksul pärast külmkapist väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Benepali külmkapist välja võeti, ja kuupäev, pärast mida tuleb Benepali ära visata (mitte kauem kui 31 päeva pärast külmkapist eemaldamist).

Kontrollige süstlas sisalduvat lahust. See peab olema selge kuni kergelt kütlev, värvitu või kahvatukollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on Benepali puhul tavaline. Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus on värvi muutnud, hägune või kui selles leidub eelpool kirjeldatust erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, pöörduge abi saamiseks oma apteekri poole.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Benepali sisaldab

- Toimeaine on etanertsept. Üks süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.
- Teised koostisosad on sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat ja süstevesi (vt lõik 2, „Benepali sisaldab naatriumi“).

Kuidas Benepali välja näeb ja pakendi sisu

Benepali tarnitakse süstlina, mis sisaldab selget kuni kergelt kütlevat, värvitut või kahvatukollast süstelahust (süstelahus).

Benepali on saadaval pakendites, mis sisaldavad 4 süstlit ja mitmikpakendites, mis koosnevad 3 pakendist, igas 4 süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Magyarország

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

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 344

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Kasutusjuhend

Lugege kasutusjuhendit enne Benepali kasutama hakkamist ja iga kord pärast ravimivaru uuendamist. Selles võib olla uut teavet.

- **Ärge** proovige ennast ise süstida enne, kui arst või meditsiiniõde on teile näidanud, kuidas seda teha.

Ühekordseks kasutamiseks ettenähtud süstlis on üks 50 mg annus Benepali.

Leidke hästi valgustatud ja puhas pind ning asetage kogu vajaminev varustus käeulatusse.

- **Uus Benepali süstel**



- o **Ärge** raputage süstlit.

Pakendis ei ole järgmisi vahendeid:

- 1 alkoholis niisutatud lapp, marlilapp ja plaaster



- teravate jäätmete mahuti



A. Enne alustamist

1. Kontrollige süstlit

Kontrollige süstli sildil olevat kõlblikkusaega.

- Kui kõlblikkusaeg on möödas, **ei tohi** süstlit kasutada.
- Kui süstel on kukkunud kõvale pinnale, **ei tohi** seda kasutada. Süstlisisesed koostisosad võivad olla purunenud.
- Kui nõelakaitse puudub või kui see ei ole kindlalt kinnitatud, **ei tohi** süstlit kasutada.

2. Kontrollige lahust

Vaadake süstlis olevat ravimit.

See peab olema selge kuni kergelt küütleval, värvitu või kahvatukollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi.

- **Ärge** kasutage lahust, kui see on värvi muutunud, hägune või kui selles leidub eespool kirjeldatud erinevaid osakesi.

3. Laske ravimil toatemperatuurini soojeneda

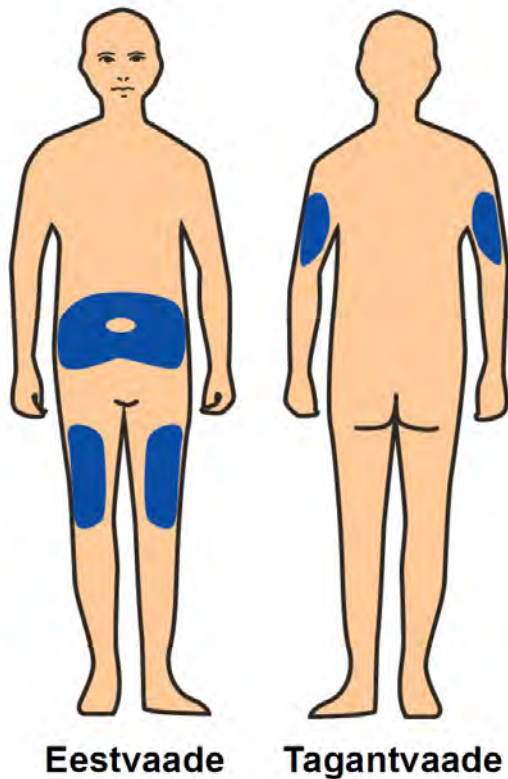
Võtke üks süstel külmutuskapist välja ja jätke see enne süstimist 30 minutiks

toatemperatuurile.

See on oluline, kuna muudab süstimise hõlpsamaks ja mugavamaks.

- **Ärge** eemaldage nõelakatet enne, kui olete süstimiseks valmis.
- **Ärge** kasutage Benepali soojendamiseks mingeid soojusallikaid, nt kuuma vett ega mikrolaineahju.

4. Valige süstekoht



Benepali süstel on subkutaanseks süstimiseks. Sellega tuleb süstida reide, kõhupiirkonda või õlavarre väliskülge (vt vasakul olev joonis).

Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta.

Kui süstite kõhupiirkonda, vältige ligikaudu 5 cm ala ümber naba.

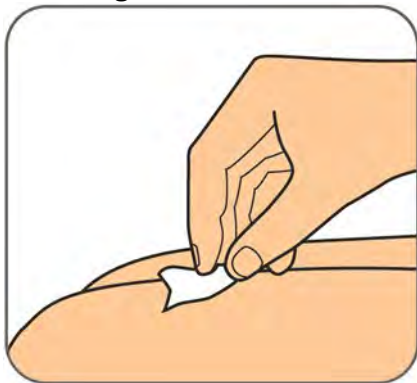
- Süstida **ei tohi** piirkondadesse, kus nahk on punane, kõvastunud, verevalumiga või õrn.
- Süstida **ei tohi** armidesse ega venitusarmidesse.
- Kui teil on psoriaas, **ärge** süstige otse nahapinnast kõrgemasse, paksenenud, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda ega haiguskolletesse.

B. Süstimine

1. toiming.



2. toiming.

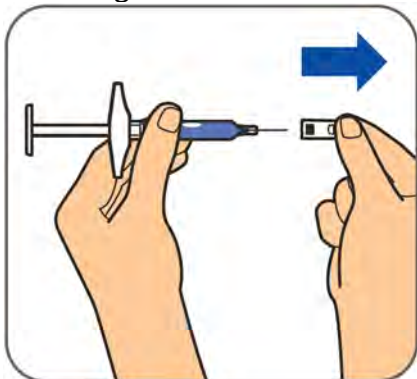


Puhastage süstekohat alkoholis niisutatud lapiga.

Süstekoha valikuks vt „Valige süstekohat”.

- **Ärge** seda piirkonda enne süstimist enam puudutage.

3. toiming.



Tõmmake nõelakate otse maha ja visake prügikasti või teravate jäätmete mahutisse.

Süstekoha valikuks vt „Valige süstekohat”.

- **Ärge** väänake ega painutage nõelakatet selle eemaldamise ajal, kuna see võib nõela kahjustada.
- **Ärge** puudutage kolbi nõelakatte eemaldamise ajal.
- **Mitte mingil juhul ei tohi nõelakatet uuesti peale panna.**

4. toiming.



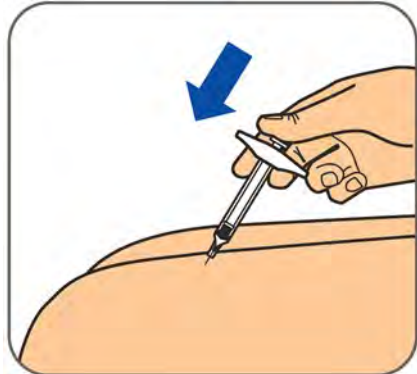
Pigistage puhastatud süstekoha nahk õrnalt volti.

Hoidke süstlit naha suhtes 45-kraadise nurga all.

Sisestage nõel kiire, nooleheitesarnase liigutusega üleni nahka.

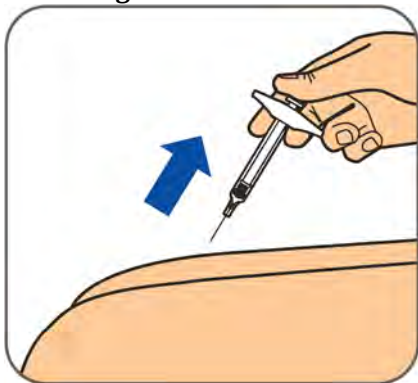
Kui nõel on täielikult sisestatud, võite nahast lahti lasta.

5. toiming.



Vajutage kolb aeglaselt alla ja süstige kogu Benepali lahus.

6. toiming.



Kui süstal on tühi, tõmmake nõel nahast välja, hoides seda sama nurga all nagu sisestamisel.

- **Ärge** pange mingil juhul nõelakaitset uuesti peale. See võib põhjustada nõelatorkevigastust.

Kõrvaldamine



Visake kogu süstel heakskiidetud teravate jäätmete mahutisse.

Täitunud teravate jäätmete mahuti nõuetekohaseks kõrvaldamiseks pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

Teravate jäätmete mahuteid saab osta kohalikust apteegist.

- **Ärge** visake teravate jäätmete mahutit olmejäätmete prügikasti.
- **Ärge** taaskasutage.
- **Ärge** kasutage Benepali süstlit korduvalt.
- **Hoidke** mahutit alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

C. Süstekoha hooldus

Süstekoha veritsuse korral vajutage sellele marlilapp.

- **Ärge** hõõruge süstekohta.

Vajadusel võite süstekoha katta plaastriga.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Benepali 50 mg süstelahus pen-süstlis etanertsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi kaardi, kus on esitatud oluline ohutusala teave, millest peate olema teadlik enne Benepaliga ravi alustamist ja selle ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigusnähud kui teil või teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Benepali ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Benepali kasutamist
3. Kuidas Benepali kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Benepali säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhised (vt pöördel)

1. Mis ravim on Benepali ja milleks seda kasutatakse

Benepali sisaldab toimeainet etanertsept.

Benepali on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgu aktiivsust organismis. Benepali vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab Benepali kasutada järgmiste haiguste puhul:

- mõõdukas või raske **reumatoidartriit**;
- **psoriaatiline artriit**;
- raske **aksiaalne spondüloartriit**, sh **anküloseeriv spondüliit**;
- mõõdukas või raske **naastuline psoriaas**.

Benepali kasutatakse neil juhtudel tavaliselt siis, kui enimlevinud ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse Benepali tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Benepali võib üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga aeglustada reumatoidartriidi poolt põhjustatud liigesekahjustuste tekkimist ja parandada teie võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel haigus on haaranud mitut liigest, võib Benepali parandada võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Mitme **sümmeetriliselt valuliku või paistes liigese** korral (nt käelabad, randmed ja jalalabad) võib Benepali aeglustada nendes liigestes haiguse tagajärjel tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Benepali määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
 - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel või vanematel patsientidel kehakaaluga 62,5 kg või enam.
 - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel kehakaaluga 62,5 kg või enam.
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel kehakaaluga 62,5 kg või enam, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile.
- raske naastuline psoriaas 6-aastastel või vanematel patsientidel kehakaaluga 62,5 kg või enam, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

2. Mida on vaja teada enne Benepali kasutamist

Benepali ei tohi kasutada

- kui teie olete või teie hooldada olev laps on **etanertsepti** või **selle ravimi** mis tahes **koostisosade** (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline**; Lõpetage Benepali süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pigistustunne rinnus, vilistav hingamine, peeringlus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk **tõsise nakkusveresuse** ehk sepsise tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil või lapsel on **ükskõik milline infektsioon**. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Benepali kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, peeringlus või lööve, ärge Benepali rohkem süstige ja võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst eriti hoolikalt jälgima Benepali ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või muud haigused, mis suurendavad infektsiooni tekkeriski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** teatage oma arstile, kui olete hiljuti reisinud väljaspool Euroopat. Kui teil või lapsel tekivad infektsioonisümptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie või lapse jälgimist infektsioonide tekke suhtes ka pärast seda, kui olete Benepali kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Benepaliga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne Benepali ravi alustamist teid või last tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliintesti. Nende testide teostamine tuleb märkida patsiendi kaardile. Väga tähtis on rääkida arstile, kui teie olete või teie laps on põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, rääkige sellest kohe arstile.
- **B-hepatiit:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema enne Benepali ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi. Ravi Benepaliga võib

taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Sel juhul peate Benepali kasutamise lõpetama.

- **C-hepatiit:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on C-hepatiit. Infektsiooni ägenemisel võib teie arst soovida jälgida Benepali ravi kulgu.
- **Verehäired:** kui teil või lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus, pöörduge kohe arsti poole. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule verehaigusele, mille puhul võib olla vajalik Benepali ravi katkestada.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärv põletik (optiline neurii) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas Benepaliga ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkust, kuna sel juhul peab olema Benepali kasutamisel ettevaatlik.
- **Vähk:** teatage oma arstile enne Benepali ravi alustamist, kui teil või lapsel on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. Benepali kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurened lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk. Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kellele on manustatud etanertsepti või muud etanertseptile sarnase toimega ravimit, on arenenud vähkkasvajad, sealhulgas ebataavalised vähivormid, mis on mõnikord lõppenud surmaga. Mõnel Benepali kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Teatage oma arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uudismoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** teatage oma arstile, kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega Benepali kasutamise ajal. Teie arst määrab vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** Benepali ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Palun teatage oma arstile, kui teil või teie hooldada oleval lapsel on esinenud alkoholi kuritarvitamist.
- **Wegeneri granulomatoos:** Benepali ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi (harvaesinev põletikuline haigus) raviks. Kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos, pidage nõu oma arstiga.
- **Diabeediravimid:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on diabeet või kui te kasutate diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada Benepali ravi ajaks diabeediravimite annust.
- **Vaktsineerimine:** teatud vaktsiine, nt suukaudne poliomüeliidi vaktsiin, ei tohi Benepali ravi ajal manustada. Enne mis tahes vaktsineerimist pidage nõu oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Benepali ei ole näidustatud kasutamiseks lastele ja noorukitele kehakaaluga alla 62,5 kg.

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Benepali kasutamist. Benepali kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.

Benepali ei tohi tavaliselt kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või kehakaaluga alla 62,5 kg, entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või kehakaaluga alla 62,5 kg ega psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta või kehakaaluga alla 62,5 kg.

Muud ravimid ja Benepali

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie võtate või teie laps võtab või on hiljuti võtnud või tulevikus peab võtma mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinra, abatasept või sulfasalasiin).

Benepali **ei tohi kasutada** koos ravimitega, mis sisaldavad toimeaineid anakinra või abatasept.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada Benepaliga ravi ajal ja kolm nädalat pärast ravi lõpetamist kasutada rasestumise vältimiseks sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Benepali võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Kui saite raseduse ajal Benepali, võib teie imikul nakkuse tekkerisk olla suurenenud. Lisaks suurenes ühe uuringu kohaselt sünnidefektide sagedus, kui emad olid saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sünnidefektide risk, kui ema oli raseduse ajal saanud etanertsepti. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule. Kui soovite Benepaliga ravi ajal imetada, pidage nõu oma arstiga. Enne mis tahes vaktsiini manustamist lapsele on oluline lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele teatada Benepali kasutamisest raseduse ja imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Benepali mõju kohta autojuhtimise või masinatega töötamise võimele andmed puuduvad.

Benepali sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 50 mg kohta, ehk on põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Benepali kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teile tundub, et Benepali toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kasutamine täiskasvanud patsientidel (18-aastased ja vanemad)

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 50 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena.

Arst võib määrata Benepali süstete teistsuguse manustamissageduse.

Naastuline psoriaas

Tavaline annus on 50 mg üks kord nädalas.

Teine võimalus on anda 50 mg kaks korda nädalas kuni 12 nädala vältel, seejärel 50 mg üks kord nädalas.

Arst otsustab, kui kaua peaksite Benepali kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja kordusravikuuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole Benepali teie seisundit mõjutanud, võib arst anda korralduse ravimi kasutamine lõpetada.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Sobiv annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst otsustab, milline on õige annus lapsele ja määrab sobiva etanertsepti tugevuse.

Lastele kehakaaluga 62,5 kg või enam võib manustada 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas, kasutades fikseeritud annusega süstlit või pen-süstlit.

Manustamiseks lastele kehakaaluga alla 62,5 kg on saadaval etanertsepti teised vormid.

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele kehakaaluga vähemalt 62,5 kg või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele kehakaaluga vähemalt 62,5 kg on tavaline annus 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus vähemalt 62,5 kg kaaluvatele 6-aastastele ja vanematele patsientidele 50 mg üks kord nädalas. Kui Benepali ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

Manustamisviis ja -tee

Benepali süstitakse naha alla (subkutaanne kasutamine).

Benepali üksikasjalikud süstimisjuhised on toodud lõigus 7 „Kasutusjuhised”. Benepali lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Aitamaks meeles pidada, millal Benepali kasutada, võib olla kasulik päevikusse kirja panna ravimi süstimise päevad.

Kui te kasutate Benepali rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud rohkem Benepali kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), **pidage kohe nõu oma arsti või apteekriga.** Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

Kui te unustate Benepali kasutada

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda niipea, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui teie järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärastel päevadel. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süste päeva, ärge manustage kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

Kui te lõpetate Benepali kasutamise

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad sümptomid taastekkida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Kui täheldate ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe Benepali süstimine. **Teatage kohe oma arstile või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.**

- Neelamis- või hingamisraskused
- Näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- Närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine, äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- Raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad)

Tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kuid ükskõik milline ülalmainitud sümptomitest võib viidata allergilisele reaktsioonile Benepali suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, võib teil või lapsel olla vaja erakorralist arstiabi:

- **tõsise nakkuse** (sh kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid ja vereinfektsioonid) nähud nagu kõrge palavik, millega võib kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad nahal või liigestel;
- **verehäirete** nähud nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus;
- **närvisüsteemi häirete** nähud nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus;
- **südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilisel koormusel, pahklude turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, öine hingeldus või köha, sinakad küüned või huuled;
- **kasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhkude või moodustiste olemasolu esinemine nahal;
- **autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ja ebatavaline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine;
- luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus;
- **veresoonte põletiku** nähud nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised seisundid (mõned neist võivad harvadel juhtudel lõppeda surmaga). Kui täheldate endal neid nähte, teatage kohe oma arstile või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Muud kõrvaltoimed

Allpool loetletud Benepaliga seotud kõrvaltoimed on toodud esinemissageduse kahanemise järjekorras.

- **Väga sage** (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):
infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakad laigud, punetus, sügelemine, valu ja turse) (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul; mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon viimati kasutatud süstekohal) ja peavalu.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):
allergilised reaktsioonid, palavik, lööve, sügelemine, normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) teke.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):
Tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); südame paispuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüp); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödeem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks metotreksaatravi, oli selle kõrvaltoime esinemine sage); kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või veri väljaheites (sooleprobleemide tunnused).
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1 000-st):
tõsised allergilised reaktsioonid (sh raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine);

lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja luuüdi kahjustav vähk); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihaskahjustuse ja hulgiskleroosile või nägemisnärvide või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krambihood; luupus või luupuse sarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt); lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakaslilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel); oportunistilised infektsioonid (sh tuberkuloos ja muud infektsioonid, mis tekivad siis, kui organismi vastupanuvõime haigustele on langenud); multiformne erüteem (põletikuline nahalööve); kutaanne vaskuliit (nahaveresoonte põletik); närvikahjustus, sh Guillaini-Barré sündroom (raske haigusseisund, mis võib mõjutada hingamist ja kahjustada siseorganeid); neerudes olevate väikeste filtrite kahjustus, mille tagajärjel neerutalitlus halveneb (glomerulonefriit).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):
luuüdi võimetus toota olulisi vererakke; toksiline epidermaalne nekrolüüs (eluohulik nahahaigus).
- **Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
Merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); Kaposi sarkoom (harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktiveerumine (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine; listeria (bakteriaalne infektsioon).

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed sarnanevad ülalkirjeldatutega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Benepali säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pen-süstli sildil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstleid välispakendis valguse eest kaitstult.

Pärast pen-süstli võtmist külmkapist oodake ligikaudu 30 minutit, kuni Benepali lahus pen-süstlis saavutab toatemperatuuri. Ärge soojendage seda muul viisil. Seejärel soovatakse see kohe ära kasutada.

Benepali võib säilitada väljaspool külmkappi temperatuuril kuni maksimaalselt 30°C ühekordse

31-päevase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Benepali uuesti külmkappi panna. Kui Benepali ei kasutata ära 31 päeva jooksul pärast külmkapist väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Benepali külmkapist välja võeti, ja kuupäev, pärast mida tuleb Benepali ära visata (mitte kauem kui 31 päeva pärast külmkapist eemaldamist).

Vaadake läbi läbipaistva kontrollakna ja kontrollige pen-süstlis olevat lahust. See peab olema selge või kergelt kütlev, värvitu või kahvatukollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on Benepali puhul tavaline. Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus on värvi muutnud, hägune või kui selles leidub eelpool kirjeldatud erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, pöörduge abi saamiseks oma apteekri poole.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Benepali sisaldab

- Toimeaine on etanertsept. Üks pen-süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.
- Teised koostisosad on sahharoos, naatriumkloriid, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat ja süstevesi (vt lõik 2, „Benepali sisaldab naatriumi“).

Kuidas Benepali välja näeb ja pakendi sisu

Benepali tarnitakse süstelahusena pen-süstlis (süstelahus). Pen-süstel sisaldab selget kuni kergelt kütlevat, värvitut või kahvatukollast süstelahust (süstelahus).

Benepali on saadaval pakendites, mis sisaldavad 4 pen-süstlit ja mitmikpakendites, mis koosnevad 3 pakendist, igas 4 pen-süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Magyarország

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

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 344

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Kasutusjuhend

Lugege kasutusjuhendit enne Benepali kasutama hakkamist ja iga kord pärast ravimivaru uuendamist. Selles võib olla uut teavet.

- **Ärge** proovige ennast ise süstida enne, kui arst või meditsiiniõde on teile näidanud, kuidas seda teha.

Ühekordseks kasutamiseks ettenähtud pen-süstlis on üks 50 mg annus Benepali.

Leidke hästi valgustatud ja puhas pind ning asetage kogu vajaminev varustus käeulatusse.

- **Uus Benepali pen-süstel**



- o **Ärge** raputage pen-süstlit.

Pakendis ei ole järgmisi vahendeid:

- 1 alkoholis niisutatud lapp, marlilapp ja plaaster



- teravate jäätmete mahuti



A. Enne alustamist

1. Kontrollige pen-süstlit

Kontrollige pen-süstli sildil olevat kõlblikkusaega.

- Kui kõlblikkusaeg on möödas, **ei tohi** pen-süstlit kasutada.
- Kui pen-süstel on kukkunud kõvale pinnale, **ei tohi** seda kasutada. Pen-süstlisesed koostisosad võivad olla purunenud.
- Kui nõelakaitse puudub või kui see ei ole kindlalt kinnitatud, **ei tohi** pen-süstlit kasutada.

2. Kontrollige lahust

Vaadake ravimit läbi vaatlusakna.

See peab olema selge kuni kergelt küütleval, värvitu või kahvatukollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi.

- **Ärge** kasutage lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või kui selles leidub eespool kirjeldatud erinevaid osakesi.

3. Laske ravimil toatemperatuurini soojeneda

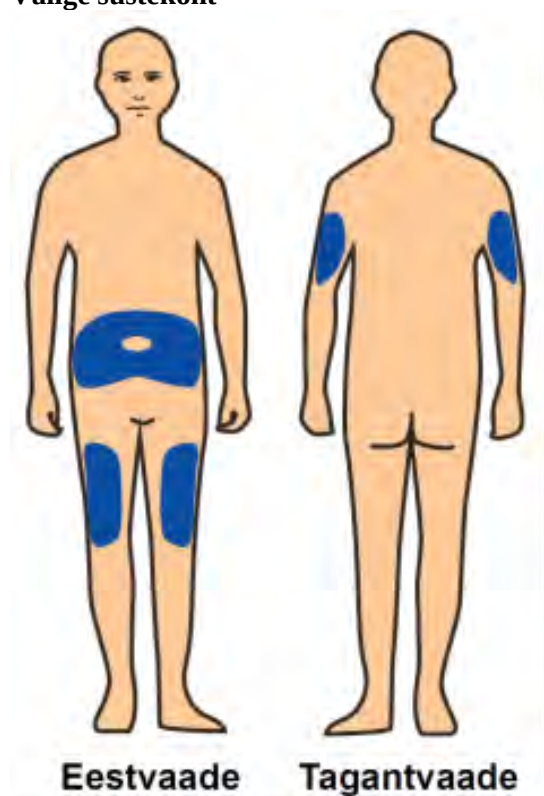
Võtke üks pen-süstel külmutuskapis olevast karbist välja ja jätke see enne süstimist

30 minutiks toatemperatuurile.

See on oluline, kuna muudab süstimise hõlpsamaks ja mugavamaks.

- Ärge eemaldage nõelakatet enne, kui olete süstimiseks valmis.
- Ärge kasutage Benepali soojendamiseks mingeid soojusallikaid, nt kuuma vett ega mikrolaineahju.

4. Valige süstekoht



Benepali pen-süstel on subkutaaneks süstimiseks. Sellega tuleb süstida reide, kõhupiirkonda või õlavarre väliskülge (vt vasakul olev joonis).

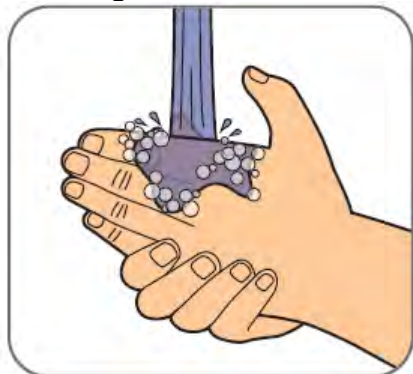
Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta.

Kui süstite kõhupiirkonda, vältige ligikaudu 5 cm ala ümber naba.

- Süstida **ei tohi** piirkondadesse, kus nahk on punane, kõvastunud, verevalumiga või õrn.
- Süstida **ei tohi** armidesse ega venitusarmidesse.
- Kui teil on psoriaas, **ärge** süstige otse nahapinnast kõrgemasse, paksenenud, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda ega haiguskolletesse.

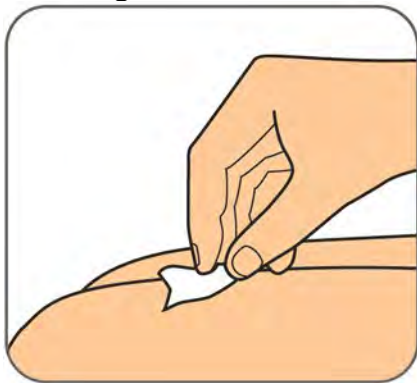
B. Süstimine

1. toiming.



Peske oma käed seebi ja veega.

2. toiming.

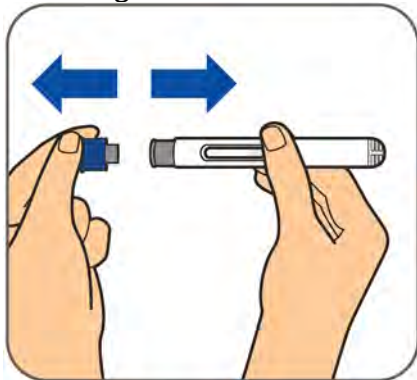


Puhastage süstekoht alkoholis niisutatud lapiga.

Süstekoha valikuks vt „Valige süstekoht”.

- **Ärge** seda piirkonda enne süstimist enam puudutage.

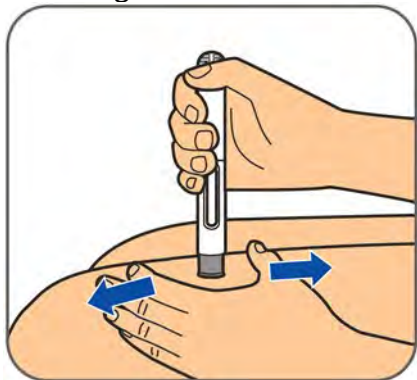
3. toiming.



Tõmmake nõelakork otse maha ja visake prügikasti või teravate jäätmete mahutisse.

- **Ärge** väänake ega painutage nõelakorki selle eemaldamise ajal, kuna see võib nõela kahjustada. Ärge pange nõelakorki uuesti peale.
- **Ärge pange mingil juhul nõelakorki uuesti peale.**

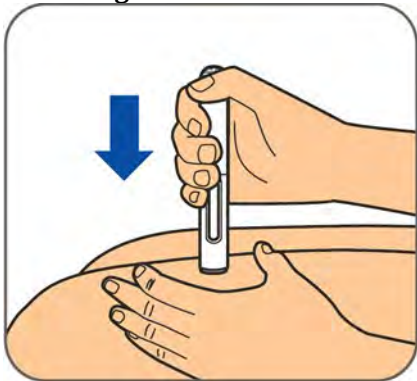
4. toiming.



Venitage õrnalt nahka puhastatud süstekohal. Hoidke pen-süstlit naha suhtes ligikaudu 90-kraadise nurga all.

- **Ärge** pigistage nahka.
- Naha venitamiselega muutub selle pind tugevaks.

5. toiming.



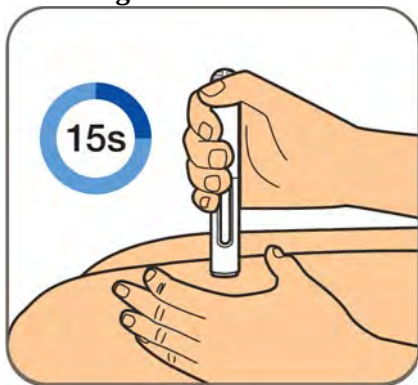
Süstimise alustamiseks suruge pen-süstel tugevalt vastu süstekohta.

Süstimise algamisel kostub seadmest klõpsatus.

Hoidke pen-süstlit jätkuvalt vastu süstekohta surutuna.

Seadmest kostub teine klõpsatus.

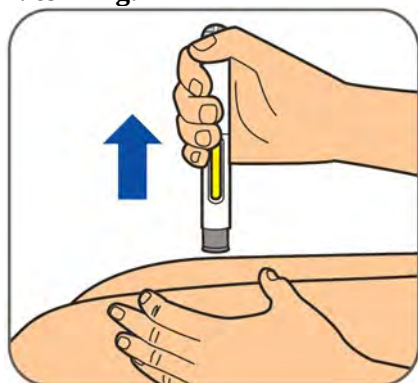
6. toiming.



Pärast teist klõpsatust lugege aeglaselt 15-ni veendumaks, et süste on tehtud.

- **Ärge** lõpetage süstekohale surve avaldamist enne, kui süste on tehtud.
- **Ärge** liigutage pen-süstlit süstimise ajal.

7. toiming.



Eemaldage tühi pen-süstel nahast.

Nõelakaitse süsteem katab täielikult nõela.

Kontrollige, kas vaatlusaknast on näha kollane kolvivarras kinnitamaks, et kogu annus on manustatud.

Kõrvaldamine



Visake tühi pen-süstel heakskiidetud teravate jäätmete mahutisse.

Täitunud teravate jäätmete mahuti nõuetekohaseks kõrvaldamiseks pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

Teravate jäätmete mahuteid saab osta kohalikust apteegist.

- **Ärge** visake teravate jäätmete mahutit olmejäätmete prügikasti.
- **Ärge** kasutage korduvalt.
- **Hoidke mahutit alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.**

C. Süstekoha hooldus

Süstekoha veritsuse korral vajutage sellele marlilapp.

- **Ärge** hõõruge süstekohta.

Vajadusel võite süstekoha katta plaastriga.