

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benepali 25 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokaisessa esitäytetyssä ruiskussa on 25 mg etanerseptiä.

Etanersepti on ihmisen tuumorinekroositekijän reseptorin p75 Fc-fuusioproteiini, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjojen (CHO) nisäkäsekspressiojärjestelmässä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen, ja sen pH on $6,2 \pm 0,3$. Liuoksen osmolaliteetti on 325 ± 35 mosm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Benepali yhdessä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu aikuispotilaiden keskivaikean ja vaikean, aktiivisen nivelreuman hoitoon silloin, kun vaste antireumaattisiin lääkkeisiin, mukaan lukien metotreksaatti (ellei vasta-aiheinen), on ollut riittämätön.

Benepali-valmistetta voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaatin jatkuva käyttö ei muutoin sovellu.

Benepali on tarkoitettu myös vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisille, joita ei aiemmin ole hoidettu metotreksaattilla.

Benepali-valmisteen käytön yksinään tai yhdistettynä metotreksaattiin on röntgenologisesti osoitettu hidastavan nivelvaurioiden kehittymistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Juveniili idipaattinen artriitti

Polyartriitin (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevan oligoartriitin hoito vähintään 2-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Psoriaasiartriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Entesiittiin liittyvän artriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste konventionaaliselle hoidolle on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet sitä.

Psoriaasiartriitti

Aktiivisen ja progressiivisen psoriaasiartriitin hoitoon aikuisille silloin, kun vaste aiempiin anti-reumaattisiin lääkkeisiin on ollut riittämätön. Etanerseptin on osoitettu parantavan psoriartriittia sairastavien potilaiden fyysistä toimintakykyä sekä rajoittavan niiden potilaiden perifeerisen nivelvaurion etenemistä (röntgenkuvauksilla mitattuna), joilla on taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma

Vaikean aktiivisen ankyloivan spondyliitin (selkärankareuman) hoitoon aikuisille, joiden vaste tavanomaiseen hoitoon on ollut riittämätön.

Aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta, mutta selvät merkit tulehduksesta magneettikuvissa ja/tai kohonnut CRP) hoitoon aikuisille, joille ei ole kehittynyt riittävää vastetta tulehduskipulääkkeille (NSAID).

Läiskäproriaasi

Keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisille, kun muille systeemisille hoidoille, mukaan lukien siklosporiini-, metotreksaatti- tai psoralenihoidolle ja UVA-valo -hoidolle (PUVA), ei ole saatu hoitovastetta tai nämä hoidot ovat vasta-aiheisia tai potilas ei ole niitä sietänyt (ks. kohta 5.1).

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Kroonisen vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon lapsilla ja nuorilla (6-vuotiaasta ylöspäin), joilla hoitovaste on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet muita systeemisiä hoitoja tai valohoitoja.

4.2 Annostus ja antotapa

Benepali-hoito on aloitettava ja sitä on seurattava nivelreuman, juveniilin idiopaattisen artriitin, psoriaasiartriitin, selkärankareuman, aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tai läiskäpsoriaasin tai lapsilla esiintyvän läiskäpsoriaasin diagnosoimiseksi ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. Benepali-hoitoa saaville potilaille on annettava potilaskortti.

Benepali on saatavana 25 mg:n ja 50 mg:n vahvuuksina.

Annostus

Nivelreuma

Suositusannos on 25 mg etanerseptiä kahdesti viikossa. Vaihtoehtoisesti kerran viikossa annetun 50 mg:n annoksen on osoitettu olevan turvallinen ja tehoava (ks. kohta 5.1).

Psoriaasiartriitti, selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Suositusannos on 25 mg etanerseptiä kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Kaikissa edellä mainituissa käyttöaiheissa saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 viikon hoidon aikana. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti, jos potilas ei saa vastetta tänä aikana.

Läiskäpsoriaasi

Suositusannos on 25 mg etanerseptiä kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 50 mg kahdesti viikossa 12 viikkoon asti ja tarvittaessa jatkaa tämän jälkeen annostuksella 25 mg kahdesti viikossa tai annostuksella 50 mg kerran viikossa. Benepali-hoitoa

jatketaan, kunnes remissio saavutetaan, aina 24 viikkoon asti. Yli 24 viikkoa kestävä hoito saattaa olla tarpeen joillekin aikuisille (ks. kohta 5.1). Hoito on syytä lopettaa potilailla, joilla ei ilmene vastetta 12 viikon kuluttua. Jos Benepali-hoito aloitetaan uudelleen, on syytä noudattaa samaa ohjetta hoidon kestosta. Annoksen pitää olla 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Annostus ja antotapa ovat samat kuin 18–64-vuotiailla aikuisilla.

Pediatriset potilaat

Benepali on saatavana ainoastaan 25 mg:n esitäytetyssä ruiskussa, 50 mg:n esitäytetyssä ruiskussa ja 50 mg:n esitäytetyssä kynässä.

Benepali-valmistetta ei siten ole mahdollista antaa lapsipotilaille, jotka tarvitsevat vähemmän kuin täyden 25 mg:n tai 50 mg:n annoksen. Lapsipotilaille, jotka tarvitsevat jonkin muun annoksen kuin täyden 25 mg:n tai 50 mg:n annoksen, ei pidä antaa Benepali-valmistetta. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita etanerseptivalmisteita, joista löytyy sopiva vaihtoehto.

Lapsipotilaiden etanerseptiannos määräytyy potilaan painon mukaan. Alle 62,5 kg painaville potilaille annos määritellään tarkasti milligrammoina kiloa kohti, ja antoon käytetään injektiokuiva-ainetta ja liuotinta liuosta varten tai injektiokuiva-ainetta liuosta varten (katso kutakin käyttöaihetta koskevat annostusohjeet jäljestä). Kiinteäannoksista esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää voidaan käyttää potilaille, jotka painavat 62,5 kg tai enemmän..

Etanerseptille turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisille lapsille ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Suositusannos on 0,4 kg (enintään 25 mg/annos) kahdesti viikossa ihonalaisesti 3-4 päivän välein tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla ei ilmene vastetta 4 kuukauden kuluttua.

10 mg injektiopullon vahvuus saattaa sopia paremmin alle 25-kiloisille lapsille, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia.

Varsinaisia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 2-3 vuoden ikäisillä lapsilla. Potilasrekisterissä on kuitenkin jonkin verran turvallisuutta koskevia tietoja, joiden mukaan turvallisuusprofiili 2-3-vuotiailla on samanlainen kuin aikuisilla ja yli 4 vuoden ikäisillä lapsilla annettaessa valmistetta 0,8 mg/kg ihon alle kerran viikossa (ks. kohta 5.1).

Etanerseptille ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 2-vuotiaiden lasten juveniilin idiopaattisen artriitin hoidossa.

Läiskäpsoriaasi lapsilla (6-vuotiaasta ylöspäin)

Suositusannos on 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 24 viikkoon asti. Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua.

Jos Benepali-hoito aloitetaan uudelleen, tulee yllä olevaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa.

Etanerseptille ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 6-vuotiaiden lasten läiskäpsoriaasin hoidossa.

Antotapa

Benepali on tarkoitettu ihon alle (ks. kohta 6.6).

Yksityiskohtaiset ohjeet Benepali-valmisteen antamiseen löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7, ”Käyttöohjeet”.

Tahattomia annostus- ja hoitoaikataulupoikkeamia, mukaan lukien annosten ottamatta jäämistä, koskevat tarkat ohjeet on esitetty pakkausselosteen kohdassa 3.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sepsis tai sepsisriski.

Benepali-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen infektio, mukaan lukien krooniset ja paikalliset infektiot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

Potilaiden infektioriskiä on arvioitava ennen Benepali-hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen, pitäen mielessä, että etanerseptin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 70 tuntia (vaihteluväli 7–300 h).

Etanerseptin käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia infektiotapauksia, sepsistä, tuberkuloosia ja opportunisti-infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-infektioita, listerioosia ja legionelloosia (ks. kohta 4.8). Infektiot olivat bakteerien, mykobakteerien, sienten, virusten tai parasiittien (kuten alkueläimen) aiheuttamia. Joissakin tapauksissa tiettyjä sieni- tai opportunisti-infektioita ei tunnistettu. Tämä johti hoidon aloituksen viivästymiseen ja joissakin tapauksissa kuolemaan. Kun potilaan infektiohistoria arvioidaan, lääkärin on otettava huomioon myös mahdollisten opportunisti-infektioiden riski (esim. altistus endeemisille mykooseille).

Potilaita, jotka saavat uuden infektion Benepali-hoidon aikana, on seurattava tarkasti. Benepali-valmisteen anto on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. Etanerseptihoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joilla on krooninen infektio. Lääkärin on noudatettava erityistä varovaisuutta harkitessaan Benepali-valmisteen käyttöä potilaille, joilla on ollut toistuvia tai kroonisia infektioita tai infektioille altistava perussairaus, kuten pitkälle edennyt tai huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes.

Tuberkuloosi

Etanerseptihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aktiivista tuberkuloosia, myös miliaarituberkuloosia ja ekstrapulmonaalista tuberkuloosia.

Ennen Benepali-hoidon aloittamista kaikki potilaat on arvioitava sekä aktiivisen että oireettoman (latentin) tuberkuloosin varalta. Arvioinnin yhteydessä on otettava yksityiskohtainen potilasanamneesi, jonka yhteydessä selvitetään potilaan oma tuberkuloosianamneesi, mahdollinen aiempi tuberkuloosialtistus sekä aiempi ja/tai tämänhetkinen immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille on tehtävä asianmukaisia seulontatutkimuksia, esim. ihon tuberkuliinitesti ja rintakehän

röntgen-kuvaus (mahdollisten paikallisten suositusten mukaisesti). On suositeltavaa merkitä näiden tutkimusten tiedot potilaskorttiin. Väärien negatiivisten tulosten mahdollisuus ihon tuberkuliinitestissä on otettava huomioon, etenkin, jos potilaalla on vaikea sairaus tai hän on immuunipuutteinen.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Benepali-hoitoa ei saa aloittaa. Jos potilaalla todetaan oireeton (latentti) tuberkuloosi, sen hoito tuberkuloosilääkkeillä on aloitettava ennen Benepali-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti. Tällaisissa tapauksissa Benepali-hoidon hyöty-riskisuhdetta on arvioitava hyvin huolellisesti.

Kaikkia potilaita on kehoitettava hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita (esim. pitkittynyt yskä, painon lasku/kuihtuminen, vähäinen lämmön nousu) Benepali-hoidon aikana tai sen jälkeen.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan ja samanaikaista TNF-salpaajahoidoa, kuten etanerseptihoitoa. Raporttien joukossa oli myös ilmoituksia B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisesta potilailla, jotka olivat positiivisia hepatiitti B -viruksen ydinantigeenille (HBcAg), mutta negatiivisia hepatiitti B:n pinta-antigeenille (HBsAg). Potilaat täytyy tutkia B-hepatiitti-infektion varalta ennen Benepali-hoidon aloittamista. Jos potilas todetaan positiiviseksi B-hepatiitti-infektioon, on suositeltavaa kysyä neuvua lääkäriltä, jolla on B-hepatiitin hoitoa koskevaa asiantuntemusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Benepali-hoitoa annetaan aiemmin B-hepatiittivirustartunnan saaneille potilaille. Näitä potilaita on seurattava B-hepatiitin aktivoitumisen varalta koko hoidon ajan sekä monen viikon ajan hoidon loppumisen jälkeen. Ei ole olemassa riittävästi tietoja B-hepatiittivirustartunnan saaneiden potilaiden hoidosta samanaikaisella antiviraalisella ja TNF-salpaajahoidolla. B-hepatiitti-infektion kehittyvien potilaiden kohdalla täytyy lopettaa Benepali-hoito ja aloittaa tehokas antiviraalinen hoito sekä asianmukainen tukihoido.

C-hepatiitin paheneminen

C-hepatiitin on ilmoitettu pahentuneen etanerseptihoidon aikana. Benepali-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on aikaisemmin ollut C-hepatiittia.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Etanerseptin samanaikainen käyttö anakinran kanssa on yhdistetty vakavien infektioiden ja neutropenian lisääntyneeseen riskiin verrattuna pelkän etanerseptin käyttöön. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua. Siksi Benepali-valmisteen käyttö yhdessä anakinran kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa abataseptin ja etanerseptin samanaikaisen käytön havaittiin lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Allergiset reaktiot

Etanerseptin käyttöön liittyvistä allergisista reaktioista on raportoitu yleisesti. Allergisina reaktioina on tavattu angioedeemaa ja urtikariaa; vakavia reaktioita on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, Benepali-hoito on heti keskeytettävä ja asianmukainen hoito aloitettava.

Immunosuppressio

TNF-salpaajahoido, kuten etanerseptihoito, voi vaikuttaa isännän infektoita ja maligniteetteja vastaan suojaaviin puolustusmekanismeihin, koska TNF välittää tulehdusprosesseja ja säätelee soluvälitteistä immuunivastetta. Tutkimuksessa, jossa etanerseptihoitoa annettiin 49 aikuiselle nivelreumapotilaalle, ei havaittu merkkejä viivästyneen yliherkkyyden vähenemisestä, immunoglobuliinipitoisuuksien laskusta eikä efektorisolumäärien muutoksista.

Kahdelle juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalle potilaalle kehittyi vesirokkoinfektio ja aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka lievittyivät ilman seurauksia. Jos potilas altistuu merkitsevässä määrin vesirokkovirukselle, Benepali-hoito pitää keskeyttää ja zoster-immunoglobuliiniestohoitoa on harkittava.

Etanerseptihoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu immuunipuutteisilla potilailla.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Kiinteät kasvaimet ja hematopoeettiset maligniteetit (paitsi ihosyövät)

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu erilaisista maligniteeteista (mm. rinta- ja keuhkosyöpä ja lymfooma, ks. kohta 4.8).

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osissa on havaittu TNF-antagonistia saaneilla potilailla useampia lymfoomatapauksia kuin kontrollipotilailla. Esiintyvyys oli kuitenkin harvinaista, ja lumelääkettä saaneiden potilaiden seuranta-aika oli lyhyempi kuin TNF-antagonistihoidon saaneilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteja käyttävillä potilailla on raportoitu leukemiaa. Nivelreumapotilailla, joilla on pitkään kestänyt, hyvin aktiivinen tulehduksellinen sairaus, on suurentunut lymfooma- ja leukemiariski taustansa vuoksi, mikä vaikeuttaa riskinarviointia.

Tämänhetkisten tietojen perusteella ei voida poissulkea TNF-antagonisteilla hoidettavien potilaiden mahdollista riskiä saada lymfooma, leukemia tai muu hematopoeettinen maligniteetti tai kiinteä kasvain. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan TNF-antagonistihoidon aloittamista potilaalle, jolla on ollut aikaisemmin jokin maligniteetti, tai hoidon jatkamista potilaalle, jolle on kehittynyt jokin maligniteetti.

Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteilla, kuten etanerseptillä, hoidetuilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (korkeintaan 22-vuotiailla) on raportoitu esiintyneen maligniteetteja, joista osa oli kuolemaan johtavia. Näiden potilaiden TNF-hoito oli aloitettu viimeistään 18-vuotiaana. Noin puolet tapauksista oli lymfoomia. Muut tapaukset koostuivat monista erityyppisistä maligniteeteista, joista osa oli harvinaisia immunosuppressioon liitettyjä maligniteetteja. Maligniteetin kehittymisen riskiä TNF-antagonisteilla hoidetuille lapsille ja nuorille ei voida poissulkea.

Ihosyövät

Melanoomaa ja ei-melanoottista ihosyöpää on raportoitu esiintyneen TNF-antagonisteilla (kuten etanerseptillä) hoidetuilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen etanerseptiä käyttävillä potilailla on hyvin harvoin raportoitu esiintyneen merkelinsolukarsinoomaa. Määräaikaista ihotarkastuksia suositellaan kaikille potilaille, erityisesti niille, joilla on lisääntynyt riski sairastua ihosyöpään.

Yhdistelemällä kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saatuja tuloksia ei-melanoottisten ihosyöpätapausten todettiin lisääntyneen etanerseptillä hoidetuilla potilailla verrattuna vertailuryhmän potilaisiin. Tämä näkyi varsinkin psoriaasia sairastavien potilaiden ryhmässä.

Rokotteet

Eläviä rokotteita ei pidä antaa samanaikaisesti Benepali-valmisteen kanssa. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektoista etanerseptiä saavilla potilailla ei ole.

Psoriaasiartriittipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 184 aikuispotilasta sai myös multivalentin pneumokokkipolysakkaridirokotteen viikolla 4. Tässä tutkimuksessa useimmat etanerseptiä saaneet

psoriaasiartriittipotilaat pystyivät muodostamaan tehokkaan B-soluvasteen pneumokokkipolysakkaridirokotteelle, mutta kokonaisuudessaan titterit olivat lievästi alhaisemmat ja harvoilla potilailla titterit kohosivat kaksinkertaiseksi verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät saaneet etanerseptiä. Tämän tuloksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Autovasta-ainemuodostus

Benepali-hoito voi aiheuttaa autoimmuunivasta-aineiden muodostusta (ks. kohta 4.8).

Hematologiset reaktiot

Etanerseptillä hoidetuilla potilailla on raportoitu esiintyneen harvoin pansytopeniaa sekä hyvin harvoin aplastista anemiaa, näistä jotkin kuolemaan johtaneita. Varovaisuutta on noudatettava niiden Benepali-valmisteella hoidettavien potilaiden kohdalla, joilla on aiemmin todettu veren kuvan muutoksia. Kaikkia potilaita ja potilaiden vanhempia/huoltajia tulee neuvoa, että potilaan tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon, jos potilaalle kehittyy Benepalin käytön aikana veren kuvan muutoksia tai infektoita muistuttavia merkkejä ja oireita (esimerkiksi toistuvaa kuumeilua, kurkkukipua, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Kyseiset potilaat tulee tutkia kiireellisesti, mukaan lukien täydellinen verenkuvasta; jos veren kuvan muutokset varmistuvat, Benepalin käyttö tulee lopettaa.

Neurologiset häiriöt

Etanerseptillä hoidetuilla potilailla on raportoitu esiintyneen harvoin keskushermoston myeliinikatoa aiheuttavia häiriöitä (ks. kohta 4.8). Lisäksi harvoin on raportoitu esiintyneen perifeerisiä demyelinoivia polyneuropatioita (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia). Vaikka etanerseptihoitoa ei ole arvioitu multipeliskleroosipotilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, muilla TNF-antagonisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui multipeliskleroosipotilaita, havaittiin taudin aktivoitumista. Huolellista riski-/hyöty-arviota, myös neurologista arviota, suositellaan tehtäväksi määrättäessä Benepali-valmistetta potilaille, joilla on jo aiemmin kehittynyt tai tuore myeliinikatoa aiheuttava sairaus tai potilaille, joilla katsotaan olevan suurentunut riski saada myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Yhdistelmähoito

Kun nivelreumapotilaille tehtiin kaksi vuotta kestänyt kontrolloitu kliininen tutkimus, etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmähoidossa ei ilmennyt odottamattomia turvallisuuslöydöksiä. Etanerseptin turvallisuusprofiili annettaessa yhdessä metotreksaatin kanssa oli samankaltainen kuin annettaessa etanerseptiä ja metotreksaattia yksinään. Pitkäaikaistutkimukset yhdistelmähoidon turvallisuudesta ovat meneillään. Etanerseptin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä muiden tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa ei ole selvitetty.

Etanerseptin käyttöä psoriaasin hoitoon yhdessä muiden systeemisten hoitojen tai valohoitojen kanssa ei ole tutkittu.

Munuaisen ja maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella (ks. kohta 5.2) annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisen tai maksan vajaatoiminta. Kliiniset kokemukset näillä potilailla ovat rajalliset.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Tarkkaavaisuutta on noudatettava käytettäessä Benepali-valmistetta kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoitoon. Markkinoille tulon jälkeen etanerseptiä käyttävillä potilailla on raportoitu esiintyneen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Kaikilla potilailla ei ollut tunnistettavissa olevia taudin etenemistä jouduttavia tekijöitä. Myös harvinaisia (< 0,1 %) raporteja uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan alkamisesta on ollut, mukaan

lukien potilaat, joilla ei ollut aiemmin todettua sydän- ja verisuonitautia. Jotkut näistä potilaista ovat olleet alle 50-vuotiaita. Kaksi suurta kliinistä tutkimusta, joilla arvioitiin etanerseptin käyttöä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon, keskeytettiin tutkimusten alussa tehottomuuden takia. Näistä tutkimuksista toisessa saatu tieto viittaa mahdolliseen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemistaipumukseen etanerseptiä saaneilla potilailla.

Alkoholisteilla esiintyvä hepatiitti

Vaiheen II satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 48 sairaalahoitoa vaativaa, keskivaikeaa tai vaikeaa hepatiittia sairastavaa alkoholistipotilasta hoidettiin joko etanerseptillä tai lumelääkkeellä. Etanersepti ei tehonnut näihin potilaisiin, ja etanerseptillä hoidettujen potilaiden kuolleisuus oli 6 kuukautta myöhemmin merkittävästi korkeampi. Tästä johtuen Benepali-valmistetta ei pidä käyttää alkoholisteilla esiintyvän hepatiitin hoitoon. Lääkärin on noudatettava varovaisuutta käyttäessään Benepali-valmistetta niiden alkoholistipotilaiden hoitoon, joilla on keskivaikea tai vaikea hepatiitti.

Wegenerin granulomatoosi

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 89 aikuispotilasta sai etanerseptiä standardihoidon lisänä (mukaan lukien syklofosfamidi tai metotreksaatti ja glukokortikoidit) keskimäärin 25 kuukauden ajan, etanerseptiä ei todettu tehokkaaksi Wegenerin granulomatoosin hoidossa. Erityyppisten pahanlaatuisten, muiden kuin ihokasvainten insidenssi oli merkittävästi suurempi etanerseptihoitoa saaneilla potilailla kuin verrokkiryhmässä. Benepali-valmistetta ei suositella Wegenerin granulomatoosin hoitoon.

Hypoglykemia diabetekseen hoitoa saavilla potilailla

Diabeteslääkitystä saavien potilaiden keskuudessa on etanerseptihoidon aloittamisen jälkeen todettu hypoglykemiaa, joka on muutamilla potilailla vaatinut diabeteslääkityksen vähentämistä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Etanerseptillä tehdyissä vaiheen 3 tutkimuksissa nivelreuma-, psoriaasiartriitti- ja selkärankareumapotilailla ei todettu eroja haittavaikutusten, vakavien haittavaikutusten tai vakavien infektioiden esiintyvyydessä yli 65-vuotiailla etanerseptiä saaneilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita ja erityistä huomiota on kiinnitettävä infektioiden esiintyvyyteen.

Pediatriset potilaat

Rokotteet

Lapsipotilaiden rokotukset on syytä mahdollisuuksien mukaan saattaa rokotussuosituksen mukaisesti ajan tasalle ennen etanerseptihoidon aloittamista (ks. Rokotteet, yllä).

Benepali sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 25 mg, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Etanerseptillä ja anakinralla hoidetuilla aikuispotilailla havaittiin korkeampi vakavien infektioiden esiintyvyys, kun lukuja verrattiin pelkkää etanerseptiä tai anakinraa saaneisiin potilaisiin (historiallista tietoa).

Lisäksi metotreksaattia saavilla aikuispotilaille tehdyssä lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa havaittiin tämän lisäksi, että etanerseptiä ja anakinraa saaneilla potilaille oli useammin vakavia infektoita (7 %) ja neutropeniaa kuin pelkällä etanerseptillä hoidetuilla potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Etanerseptin ja anakinran yhdistelmällä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella.

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että abataseptin ja etanerseptin samanaikainen käyttö lisäsi vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö sulfasalatsiinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa ohjeen mukaisen määrän sulfasalatsiinia saaville aikuispotilaille lisättiin myös etanerseptilääkitys, yhdistelmälääkitystä saaneen potilasryhmän veren valkosolujen keskiarvomäärät laskivat tilastollisesti merkitsevästi verrattuna ryhmiin, jotka saivat pelkkää etanerseptiä tai sulfasalatsiinia. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Lääkäri on noudatettava erityistä varovaisuutta harkitessaan yhdistelmähoitoa sulfasalatsiinin kanssa.

Yhteensopivuus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia annettaessa etanerseptiä glukokortikoidien, salisylaattien (paitsi sulfasalatsiini), ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien), analgeettien tai metotreksaatin kanssa (ks.. rokotusohjeet kohdasta 4.4).

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu ihmisillä, joita on hoidettu metotreksaatilla, digoksiinilla tai varfariinilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava tehokkaan ehkäisyn käyttöä estääkseen raskaaksi tulo Benepali-hoidon aikana ja kolme viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään merkkejä etanerseptin sikiölle tai vastasyntyneelle rotalle aiheuttamista haitoista. Etanerseptin vaikutuksia raskauden lopputulokseen on tutkittu kahdessa havainnoivassa kohorttitutkimuksessa. Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien määrä oli suurempi raskauksissa, joissa äiti oli altistunut etanerseptille (n = 370) ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna raskausiin, joissa äiti ei ollut altistunut etanerseptille tai muille TNF-antagonisteille (n = 164) (korjattu vetosuhte 2,4, 95 %:n luottamusväli: 1,0–5,5). Nämä merkittävät synnynnäiset poikkeavuudet olivat samanlaisia kuin yleisimmin normaaliväestössä raportoidut. Mitään säännönmukaisuutta poikkeavuuksissa ei havaittu. Tässä tutkimuksessa ei myöskään havaittu muutoksia spontaanien keskenmenojen, kuolleena syntymisen, ennenaikaisten synnytyksien tai vähäisempien synnynnäisten poikkeavuuksien määrissä. Toisessa, monta maata kattaneessa havainnoivassa rekisteritutkimuksessa verrattiin raskaudelle haitallisten lopputulosten riskiä naisilla, joista osa oli altistunut ensimmäisten 90 raskauspäivän aikana etanerseptille (n = 425) ja osa ei-biologisille lääkevalmisteille (n = 3497). Tässä tutkimuksessa ei havaittu merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista (vakioimaton vetosuhte [OR] = 1,22, 95 %:n luottamusväli: 0,79–1,90; (maan, äidin sairauden, synnytyskertojen lukumäärän, äidin iän ja varhaisraskauden aikaisen tupakoinnin suhteen) korjattu OR = 0,96, 95 %:n luottamusväli: 0,58–1,60). Tässä tutkimuksessa ei myöskään osoitettu vähäisille synnynnäisille poikkeavuuksille, ennenaikaiselle

synnytykselle, kuolleena syntymiselle tai ensimmäisen elinvuoden aikaisille infektioille riskin suurenemista vauvoilla, joiden äiti oli altistunut etanerseptille raskausaikana. Benepalia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen.

Etanersepti läpäisee istukan ja sitä on havaittu sellaisten vauvojen seerumissa, joiden äitejä on hoidettu etanerseptillä raskauden aikana. Tämän kliinistä vaikutusta ei tunneta. Vauvoilla saattaa kuitenkin olla suurentunut infektoriski. Elävien rokotteen antoa vauvoille ei tavallisesti suositella 16 viikkoon äidin viimeisen Benepali-annoksen jälkeen.

Imetys

Imettäville rotilla ihonalaisesti annettu etanersepti erittyi maitoon ja oli havaittavissa poikasten seerumissa. Julkaistusta kirjallisuudesta saadut suppeat tiedot osoittavat, että ihmisen rintamaidossa on havaittu pieniä etanerseptipitoisuuksia. Etanerseptin käyttöä imetyksen aikana voidaan harkita ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Rintaruokitulle imeväiselle aiheutuva systeeminen altistus on oletettavasti vähäinen, koska etanersepti hajoaa suurelta osin maha-suolikanavassa, mutta rintaruokitulle imeväiselle aiheutuvasta systeemisestä altistuksesta on vähän tietoja saatavissa. Sen vuoksi eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteen (esim. BCG-rokotteen) antamista etanerseptihoitoa saavan äidin rintaruokkimalle imeväiselle voidaan harkita 16 viikon kuluttua imetyksen lopettamisesta (tai aiemmin, jos etanerseptipitoisuus imeväisen seerumissa on alle havaitsemisrajan).

Hedelmällisyys

Prekliinisiä tietoja etanerseptin peri- ja postnataalitoksisuudesta ja etanerseptin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Etanerseptillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat injektiokohdan reaktiot (kuten kipu, turvotus, kutina, punoitus ja verenvuoto pistoskohdassa), infektiot (kuten ylähengitystieinfektiot, keuhkoputkien tulehdukset, rakkoinfektiot ja ihoinfektiot), päänsärky, allergiset reaktiot, autovasta-aineiden muodostuminen, kutina ja kuume.

Etanerseptiin on raportoitu liittyneen myös vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten etanersepti, vaikuttavat immuunijärjestelmään, ja niiden käyttö saattaa vaikuttaa kehon kykyyn puolustautua infektioita ja syöpää vastaan. Vakavia infektioita on todettu harvemmallalla kuin yhdellä etanerseptillä hoidetulla potilaalla 100:sta. Raportteihin on sisällynyt kuolemaan johtaneita ja henkeä uhkaavia infektioita ja sepsistä. Etanerseptin käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen myös erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien rinta-, keuhko-, iho- ja imusolmuke-syöpää (lymfoomaa).

Vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on myös ilmoitettu esiintyneen. Ilmoituksiin on sisällynyt harvinaisina tapauksina pansytopeniaa ja hyvin harvinaisina tapauksina aplastista anemiaa. Etanerseptin käytön yhteydessä on havaittu harvinaisina ja hyvin harvinaisina tapauksina sentraalisia ja perifeeraalisia demyelinoivia tapahtumia. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu lupusta, lupukseen liittyviä tiloja ja vaskuliittia.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavassa luettelossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on listattu elinjärjestelmäkohtaisesti esiintymistiheyden mukaan (oletettavasti reaktion saavien potilaiden määrä) seuraavaa luokitusta käyttäen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Infektio (mukaan lukien ylempien hengitysteiden infektio, bronkiitti, kystiitti, ihoinfektio) *		Vakavat infektiot (mukaan lukien pneumonia, selluliitti, bakteeriartriitti, sepsis ja parasiitti-infektiot) *	Tuberkuloosi, opportunistiset infektiot (mukaan lukien invasiiviset sieni-, prototsooi-, bakteeri-, atyyppiset mykobakteeri- ja virusperäiset infektiot ja Legionella) *		B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen, listeria
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Ei-melanoottiset ihosyövät* (ks. kohta 4.4)	Pahanlaatuisen melanooma (ks. kohta 4.4), lymfooma, leukemia		Merkelinsolukarsinoma (ks. kohta 4.4), Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Pansytopenia*	Aplastinen anemia*	Hematofaginen histiosytoosi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä)*
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot (ks. Iho ja ihonalainen kudos), autovasta-aineiden muodostus*	Vaskuliitti (mukaan lukien ANCA-positiivinen vaskuliitti)	Vakavat allergiset/anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien angioedeema, bronkospasmi), sarkoidoosi		Dermatomyositin oireiden paheneminen
Hermosto	Päänsärky			Multippelisklerosisia muistuttava keskushermostoon liittyvä myeliinikato tai paikalliseen		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
				myeliinikatoon liittyvät tapaukset kuten näköhermon tulehdus sekä transversaalinen myeliitti (ks. kohta 4.4), perifeeriset demyelinoivat tapahtumat, mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia (ks. kohta 4.4), kouristus		
Silmät			Uveiitti, skleriitti			
Sydän			Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen (ks. kohta 4.4)	Uuden kongestiivinen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen (ks. kohta 4.4)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Interstitiaali keuhkosairaus (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi)*		
Ruoansulatus-elimistö			Tulehduksellinen suolistotauti			
Maksa ja sappi			Kohonneet maksaentsyymiarvot*	Autoimmuuni-hepatiitti*		
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina, ihottuma	Angioedeema, psoriaasi (myös psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen ja pustulaarinen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
			psoriaasi lähinnä kämmenissä ja jalkapohjissa), urtikaria, psoriaasin kaltainen ihottuma	yliherkkyyss- vaskuliitti), erythema multiforme, Jäkälää muistuttavat reaktiot		
Luusto, lihakset ja sidekudos				Kutaaninen lupus erythematosus, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus, lupuksen kaltainen oireisto		
Munuaiset ja virtsatiet						Munuaiskeräs- tulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu, turvotus)*	Kuume				

*katso Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus alla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Satakaksikymmentähdeksän (129) uutta maligniteettia todettiin 4 114 nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin kliinisissä tutkimuksissa etanerseptillä enimmillään noin 6 vuotta. Tähän sisältyi myös kaksivuotinen aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloitu tutkimus, jossa 231 potilasta hoidettiin etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmällä. Näissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut tiheydet ja ilmaantuvuudet olivat tutkitussa potilasaineistossa odotetun kaltaiset. Yhteensä kaksi maligniteettia raportoitiin noin kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 240 etanerseptillä hoidettua psoriaasiartriitipotilasta. Yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 351 selkärankareumapotilasta, raportoitiin 6 maligniteettia etanerseptillä hoidetuilla potilailla. Enimmillään 2,5 vuotta kestäneissä avoimissa ja kaksoissokkotutkimuksissa, joissa 2 711:tä läiskäpsoriaasipotilasta hoidettiin etanerseptillä, todettiin 30 maligniteettia ja 43 emelanootista ihosyöpätapausta.

Kliinisissä tutkimuksissa 7 416:lla etanerseptiä saaneella nivelreuma-, psoriaasiartriitti-, selkärankareuma- ja psoriaasipotilaalla raportoitiin ilmenneen 18 lymfoomaa.

Markkinoille tulon jälkeen on myös raportoitu erilaisista maligniteeteista (mukaan lukien rinta- ja keuhkokarsinoma sekä lymfooma, ks. kohta 4.4).

Pistoskohdan reaktiot

Lumelääkkeeseen verrattuna etanerseptihoitoa saaneilla reumaa sairastavilla potilailla oli merkitsevästi enemmän pistoskohdan reaktioita (36 % vs. 9 %). Pistoskohdan reaktioita esiintyi tavallisesti ensimmäisen kuukauden aikana. Niiden keskimääräinen kesto oli noin 3–5 päivää. Suurinta osaa pistoskohdan reaktioista ei etanerseptiryhmissä hoidettu ja hoidetuista potilaista suurin osa sai paikallishoitoa, kuten kortikosteroideja, tai antihistamiinia suun kautta. Lisäksi joillekin potilaille kehittyi aiempien pistoskohtien reaktio samanaikaisesti viimeisen pistoskohdan reaktion kanssa. Nämä reaktiot olivat yleensä ohimeneviä eivätkä uusiutuneet hoidon kuluessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana noin 13,6 %:lle potilaista, joita hoidettiin etanerseptillä, kehittyi pistoskohdan reaktioita, vastaavan luvun ollessa 3,4 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla.

Vakavat infektiot

Vakavien infektioiden (kuolemaan johtavien, henkeä uhkaavien, sairaalahoitoa tai suonensisäisiä antibiootteja vaativien infektioiden) ilmaantuvuuden ei havaittu lisääntyneen lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Vakavia infektioita havaittiin 6,3 %:lla nivelreumapotilaista, joita hoidettiin etanerseptillä enimmillään 48 kuukautta. Vakaviin infektioihin kuuluivat absessi (eri puolilla vartaloa), bakteremia, bronkiitti, bursiitti, selluliitti, kolekystiitti, ripuli, divertikuliitti, endokardiitti (suspekti), gastroenteriitti, hepatiitti B, herpes zoster, säarihaavauma, suutulehdus, osteomyeliitti, otiitti, peritoniitti, keuhkokuume, pyelonefriitti, sepsis, septinen artriitti, sinuiitti, ihotulehdus, ihon haavauma, virtsatieinfektio, vaskuliitti ja haavainfektio. Kaksi vuotta kestäneessä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko etanerseptillä tai metotreksaatilla yksinään tai etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmällä, vakavia infektioita esiintyi yhtä usein kaikissa hoitoryhmissä. Kuitenkaan ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmähoito voisi liittyä infektioiden lisääntyneeseen määrään.

Infektioiden esiintyvyydessä ei havaittu eroa etanerseptillä hoidettujen ja lumelääkettäsaaneiden läiskäpsoriaasipotilaiden välillä enimmillään 24 viikkoa kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Etanerseptihoitoa saaneilla potilailla esiintyneitä vakavia infektioita olivat selluliitti, gastroenteriitti, pneumonia, kolekystiitti, osteomyeliitti, gastriitti, appendisiitti, streptokokkifaskiitti, myosiitti, septinen sokki, divertikuliitti ja absessi. Avoimissa ja kaksoissokkoutetuissa psoriaasiartriittitutkimuksissa yhdellä potilaalla raportoitiin vakava infektio (keuhkokuume).

Vakavia ja kuolemaan johtavia infektioita on raportoitu etanerseptin käytön aikana; raportoituihin patogeeneihin sisältyvät bakteerit, mykobakteerit (mukaan lukien tuberkuloosi), virukset sekä sienet. Osa on ilmaantunut muutaman viikon sisällä etanerseptihoidon aloittamisesta potilaille, joilla on nivelreuman lisäksi jokin muu perussairaus (esim. diabetes, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aiempi aktiivinen tai krooninen infektio) (ks. kohta 4.4). Benepali-hoito voi lisätä kuolleisuutta niillä potilailla, joilla on varmennettu sepsis.

Etanerseptin käytön aikana on ilmoitettu opportunistisia infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-, parasiitti- (kuten protosooi), virusperäisiä (kuten herpes zoster), bakteeri- (myös *Listeria* ja *Legionella*) ja atyyppisiä mykobakteeri-infektioita. Useammasta kliinisestä tutkimuksesta yhdistettyjen tulosten mukaan opportunisti-infektioiden kokonaisesiintyvyys oli 0,09 % 15 402 tutkimuspotilaan joukossa, jotka saivat etanerseptiä. Altistuksen mukaan mukautettu esiintymistiheys oli 0,06 opportunisti-infektioita 100 potilasvuotta kohden. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen maailmanlaajuisesti ilmenneistä opportunisti-infektioista suunnilleen puolet on ollut invasiivisia sieni-infektioita. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma* ovat olleet yleisimmän raportoitujen invasiivisten sieni-infektioiden aiheuttajia. Kuolemaan johtaneista opportunisti-infektioista yli puolet johtui invasiivisista sieni-infektioista. Kuolemaan johtaneissa tapauksissa suurimmalla osalla potilaista oli joko *Pneumocystis*-keuhkokuume, epäspesifi systeeminen sieni-infektio tai aspergilloosi (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Aikuispotilaiden seeruminäytteistä määritettiin autovasta-aineet useana ajankohtana. Tumavasta-aineiden (ANA) suhteen testatuista nivelreumapotilaista uudet positiiviset tumavasta-ainetapaukset ($\geq 1:40$) olivat yleisempiä etanerseptihoitoa saavilla potilailla (11 %) kuin lumelääkettä saavilla potilailla (5 %). Uudet positiiviset antinatiivi-DNA-vasta-ainetapaukset olivat myös yleisempiä radioimmunoanalyyseissä (15 % etanerseptiryhmässä ja 4 % lumelääkeryhmässä) ja *Crithidia luciliae* -määrityksessä (3 % etanerseptiryhmässä eikä yhtään lumelääkeryhmässä). Niiden etanerseptiryhmän potilaiden osuus, joille kehittyi kardiolipiinivasta-aineita, oli niinkään suurempi kuin lumelääkeryhmässä. Pitkäaikaisen etanerseptihoidon vaikutusta autoimmuunitautien kehittymiseen ei tiedetä.

Yksittäisiä raportteja on tehty potilaista, joille kehittyi muita autovasta-aineita sellaisen lupuksen kaltaisen oireiston tai ihottumien yhteydessä, joiden kliininen kuva ja biopsia vastasivat subakuuttia kutaanista lupusta tai diskoidia lupusta. Näihin potilaisiin kuului reumatekijäpositiivisia potilaita.

Pansytopenia ja aplastinen anemia

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu esiintyneen pansytopeniaa ja aplastista anemiaa, joista osa oli kuolemaan johtaneita (ks. kohta 4.4).

Interstitiaali keuhkosairaus

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,06 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,47 % (esiintymistiheys melko harvinainen). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu esiintyneen interstitiaalia keuhkosairautta (mukaan lukien pneumoniittia ja keuhkofibroosia), joista osa oli kuolemaan johtaneita.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Tutkimuksissa, joissa aikuispotilaita hoidettiin samanaikaisesti etanerseptillä ja anakinralla, vakavien infektioiden esiintyvyys oli suurempi yhdistelmähoidolla kuin pelkällä etanerseptihoidolla. 2 %:lle potilaista (3/139) kehittyi neutropenia (absoluuttinen neutrofiilien määrä $< 1\ 000 / \text{mm}^3$). Yhdelle potilaalle kehittyi neutropenian yhteydessä selluliitti, joka parantui sairaalahoidon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevien kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen vaiheiden aikana haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,54 % (esiintymistiheys melko harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen niiden vaiheiden aikana, jolloin voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 4,18 % (esiintymistiheys yleinen).

Autoimmuunihepatiitti

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,02 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,24 % (esiintymistiheys melko harvinainen).

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla

Yleisesti juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla haittatapahtumat olivat yhtä yleisiä ja samantyyppisiä kuin aikuisilla. Seuraavassa käsitellään eroavuuksia aikuisilla havaittuihin haittoihin nähden sekä muita erityispiirteitä.

Kliinisissä tutkimuksissa juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla (2–18-vuotiaat) esiintyneet infektiot olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja samantyyppisiä kuin avohoidossa olevilla lapsipotilailla yleensä. Vakavina haittavaikutuksina todettiin mm. vesirokkoa, johon liittyi aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka hävisivät ilman jälkitauteja (ks. myös kohta 4.4), appendisiittia, gastroenteriittia, masennusta/persoonallisuushäiriöitä, ihoahaavumia, esofagiittia/gastriittia, A-ryhmän streptokokin aiheuttamaa septistä shokkia, tyypin I diabetes mellitusta, pehmytkudosinfektioita sekä postoperatiivisia haavainfektioita.

Eräässä tutkimuksessa 43:lla 69:stä (62 %) juveniilia idiopaattista artriittia sairastavasta lapsesta (4–17 -vuotiaita) esiintyi infektio kolmen kuukauden etanerseptihoidon aikana (osa 1, avoin tutkimus). Infektioiden esiintymistiheys ja vakavuusaste olivat samanlaisia 58 potilaalla, jotka olivat mukana 12 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla esiintyneet haittavaikutukset olivat tyypiltään ja esiintyvyydeltään samankaltaiset kuin etanerseptitutkimuksiin osallistuneilla, nivelreumaa sairastavilla aikuispotilailla. Useimmat haittavaikutuksista olivat lieviä. Kolmen kuukauden etanerseptihoidon aikana 69:llä juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella esiintyi yleisemmin useita haittavaikutuksia kuin 349:llä nivelreumaa sairastavalla aikuispotilaalla. Näitä haittavaikutuksia olivat mm. päänsärky (19 % potilaista, 1,7 tapahtumaa potilasvuotta kohti), pahoinvointi (9 %, 1 tapahtuma potilasvuotta kohti), mahakipu (19 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja oksentelu (13 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti).

Juveniilia idiopaattista artriittia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin neljä makrofagiaktivaatio-oireyhtymätapausta.

Haittavaikutukset läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla

Haittavaikutukset ovat samantyyppisiä läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla kuin aikaisemmissa tutkimuksissa läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla. Tämä todettiin 48 viikon tutkimuksessa, johon osallistui 211 läiskäpsoriaasia sairastavaa 4–17-vuotiasta lasta ja nuorta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei todettu kliinisissä tutkimuksissa nivelreumapotilailla. Suurin arvioitu annostaso on ollut laskimoon annettu kyllästysannos 32 mg/m² ja sitä seuraava ihonalaisesti annettu 16 mg/m² kahdesti viikossa. Yksi nivelreumapotilas pisti vahingossa itse virheellisesti 62 mg etanerseptiä ihonalaisesti kahdesti viikossa 3 viikon ajan ilman, että haittavaikutuksia ilmeni. Etanerseptille ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjät, ATC-koodi: L04AB01

Benepali on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

Tuumorinekroositekijä (TNF) on dominoiva sytokiini nivelreuman tulehdusprosessissa. Kohonneita TNF-tasoja esiintyy myös psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden nivelkalvoilla ja psoriaasiläiskissä sekä selkärankareumapotilaiden seerumissa ja synoviaalikudoksessa. Läiskäpsoriaasissa tulehdusta aiheuttavien solujen, mukaan lukien T-solujen, aiheuttama infiltraatio johtaa psoriaasialueilla suurentuneisiin TNF-tasoihin terveiden ihoalueiden tasoihin verrattuna. Etanersepti estää kilpailevasti TNF:n sitoutumista solun pintareseptoreihin ja estää siten TNF:n biologista aktiivisuutta. TNF ja lymfotoksiini ovat proinflammatorisia sytokiineja, jotka sitoutuvat kahteen erilliseen solun pintareseptoriin: 55 kilodaltonin (p55) ja 75 kilodaltonin (p75) tuumorinekroositekijäreseptoreihin (TNFR). Molemmat TNF-reseptorit esiintyvät luontaisesti solukalvoon sitoutuneina ja liukoisina muotoina. Liukoisten TNF-reseptorien oletetaan säätelevän TNF:n biologista aktiivisuutta.

TNF ja lymfotoksiini esiintyvät lähinnä homotrimeereinä, ja niiden biologinen aktiivisuus riippuu solun pinta-TNFR-risteämisestä. Dimeeriset liukoiset reseptorit, kuten etanersepti, hakeutuvat voimakkaammin TNF:ään kuin monomeeriset reseptorit ja ovat huomattavasti potentimpia kilpailevia TNF:n solureseptoreihin sitoutumisen estäjiä. Lisäksi immunoglobuliinin Fc-osan käyttö fuusioelementtinä dimeerisen reseptorin rakentamisessa merkitsee pitempää puoliintumisaikaa.

Vaikutusmekanismi

Nivelreumassa ja selkärankareumassa nivelissä ja läiskäpsoriaasin ihopatologiassa tapahtuvat muutokset välittyvät paljolti TNF:n säätelemän proinflammatoristen molekyylien verkoston kautta. Etanerseptin vaikutusmekanismiin ajatellaan perustuvan siihen, että se estää kilpailevasti TNF:n sitoutumisen solun pinnan TNF-reseptoriin, mikä puolestaan estää TNF-välitteisiä soluvasteita tekemällä TNF:n biologisesti inaktiiviseksi. Etanersepti voi myös moduloida muiden TNF:n indusoimien tai säätelemien samaan signaalinvälitysketjuun kuuluvien molekyylien (esim. sytokiinit, adheesiomolekyylit tai proteinaasit) säätelemiä biologisia vasteita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tässä osassa esitetään tuloksia neljästä satunnaistetusta kontrolloidusta aikuispotilailla tehdystä nivelreumatutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä psoriaasiartriittitutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä selkärankareumatutkimuksesta, kahdesta aikuispotilailla tehdystä aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tutkimuksesta ja neljästä aikuispotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta, kolmesta juveniilin idiopaattisen artriitin tutkimuksesta ja yhdestä lapsipotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta.

Aikuiset nivelreumapotilaat

Etanerseptin teho arvioitiin satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa arvioitiin 234 aikuista potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma ja joilla vähintään yksi mutta enintään neljä antireumaattista lääkettä (DMARD) ei ollut tehonnut. Potilaat saivat 10 mg tai 25 mg etanerseptiä tai lumelääkettä ihonalaisesti kahdesti viikossa 6 kuukauden ajan. Tämän kontrolloidun tutkimuksen tulokset ilmaistiin prosentuaalisena nivelreuman lievittymisenä käyttäen ACR-vastekriteerejä (American College of Rheumatology).

ACR 20 ja ACR 50 -vasteet olivat suuremmat etanerseptihoitoa saaneilla potilailla 3 ja 6 kuukauden kohdalla (ACR 20: etanersepti 62 % ja 59 %, lumelääke 23 % ja 11 % vastaavasti 3 ja 6 kuukauden kohdalla; ACR 50: etanersepti 41 % ja 40 %, lumelääke 8 % ja 5 % vastaavasti 3 ja 6 kuukauden kohdalla; $p < 0,01$ etanersepti vs lumelääke kaikkina tutkittuina ajankohtina sekä ACR 20 että ACR 50 -vasteiden osalta).

Noin 15 % etanerseptiä saaneista koehenkilöistä saavutti ACR 70 -vasteen 3 ja 6 kuukauden kohdalla, kun vastaava luku lumelääkeryhmässä oli alle 5 %. Etanerseptihoitoa saaneilla potilailla kliininen vaste ilmeni yleensä 1–2 viikon kuluttua, ja lähes aina 3 kuukauden sisällä, hoidon aloittamisesta..

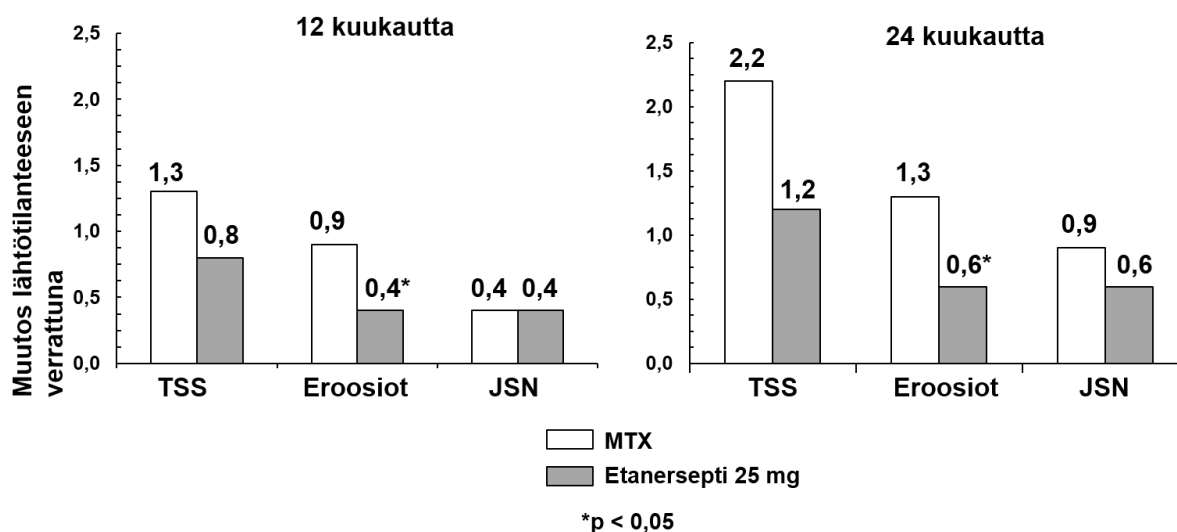
Annosvaste todettiin: 10 mg:n annoksella saatu vaste sijoittui lumelääkkeellä ja 25 mg:n annoksella saadun vasteen väliin. Etanersepti oli merkitsevästi parempi kuin lumelääke kaikkien ACR-kriteerien perusteella, mutta myös ACR-kriteereihin kuulumattomien nivelreuman aktiivisuutta arvioivien mittareiden, kuten aamujäykkyyden, perusteella. Toimintakykyindeksi (HAQ), johon sisältyivät toimintakyvyn heikkeneminen, vitaalisuus, psyykinen terveys, yleinen terveydentila ja nivelreumaan liittyvät terveydentilan alakohdat, määritettiin 3 kuukauden välein tutkimuksen aikana. Kaikkien toimintakykyindeksin alakohtien tulokset paranivat etanerseptillä saaneilla potilailla vertailupotilaisiin nähden 3 ja 6 kuukauden kohdalla.

Etanerseptihoidon lopettamisen jälkeen nivelreuman oireet palautuivat yleensä kuukaudessa. Avoimista tutkimuksista saatujen tulosten mukaan etanerseptihoidon aloittaminen uudelleen korkeintaan 24 kuukauden tauon jälkeen tuotti potilaille yhtä vahvan vasteen kuin ilman taukoja annettu etanerseptihoito. Pitkäkestoisesti pysyviä vasteita on havaittu aina 10 vuoteen asti avoimissa jatkohoitotutkimuksissa, joissa potilaat saivat etanerseptillä tauotta.

Etanerseptin tehoa verrattiin metotreksaatin tehoon satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa ensisijaisena päätetapahtumana oli sokkoutettu röntgenologinen arviointi. Tutkimuksessa arvioitiin 632 aikuispotilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma (< 3 vuotta kestänyt) ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa. Etanerseptiä annosteltiin joko 10 mg tai 25 mg ihonalaisesti kahdesti viikossa 24 kuukauden ajan. Metotreksaatin viikkoannoksia nostettiin kahdeksan ensimmäisen tutkimusviikon aikana asteittain 7,5 mg:sta korkeintaan 20 mg:aan, ja hoitoa jatkettiin 24 kuukautta. Kliininen paraneminen, mukaan lukien vaikutuksen alkaminen 2 viikon sisällä, 25 mg etanerseptiä saaneilla potilailla oli samankaltaista kuin aiemmissa tutkimuksissa ja se säilyi 24 kuukauden ajan. Lähtötilanteessa potilaiden toimintakyky oli kohtalaisesti heikentynyt; HAQ-arvojen keskiarvon ollessa 1,4–1,5. Etanerseptihoito 25 mg:n annoksella sai aikaan merkittävää paranemista näissä arvoissa 12 kuukauden kohdalla, jolloin 44 % potilaista saavutti normaalia toimintakykyä kuvaavan HAQ-arvon (< 0,5). Tämä saavutettu hyöty säilyi edelleen tutkimuksen toisena vuonna.

Tässä tutkimuksessa rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenologisesti ja ilmaistiin Sharpin luokittelun (Total Sharp Score, TSS) sekä sen osien (eroosioaste ja nivelraon kaventuminen, JSN) muutoksina. Käsien/ranteiden ja jalkojen röntgenkuvat katsottiin tutkimuksen alussa ja 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. 10 mg:n etanersepti annoksella oli säännönmukaisesti heikompi vaikutus rakenteellisiin vaurioihin kuin 25 mg:n etanerseptiannoksella. 12 ja 24 kuukauden kohdalla etanersepti 25 mg oli merkitsevästi metotreksaattia tehokkaampi eroosioasteella mitattuna. Erot TSS- ja JNS-tuloksissa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin ja etanersepti 25 mg:n välillä. Tutkimuksen tulokset on esitetty alla olevassa kuvaajassa.

Röntgenologinen progressio: etanerseptin ja metotreksaatin vertailu potilailla, joilla nivelreuma kestänyt < 3 vuotta



Toisessa aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin kliinistä tehoa, turvallisuutta ja röntgenologista progressiota nivelreumapotilailla, joita hoidettiin vain etanerseptillä (25 mg kahdesti viikossa), vain metotreksaattilla (7,5–20 mg viikossa, mediaaniannos 20 mg) tai etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmähoidolla (lääkkeet aloitettiin yhtä aikaa). Eri hoitoja verrattiin 682 aikuispotilaalla, joilla oli ollut aktiivinen nivelreuma 6 kk:n – 20 vuoden ajan (mediaaniaika 5 vuotta) ja joille ei kehittynyt tyydyttävää vastetta vähintään 1 antireumaattiseen lääkkeeseen (DMARD), joka ei ollut metotreksaatti.

Etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmällä hoidettujen potilaiden ACR 20-, ACR 50- ja ACR 70 -vasteet sekä DAS- ja HAQ-arvot olivat parantuneet 24 ja 52 viikon kohdalla verrattuna potilaisiin, jotka kuuluivat jompaankumpaan yhtä hoitoa saaneeseen ryhmään (tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa). Etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmällä saavutettiin 24 kuukauden jälkeen merkittävää hyötyä verrattuna etanerseptin tai metotreksaatin käyttöön yksinään.

Kliininen teho tulokset 12 kuukauden kohdalla: etanersepti vs. metotreksaatti vs. etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen

Päätetapahtuma		Metotreksaatti (n = 228)	Etanersepti (n = 223)	Etanersepti + metotreksaatti (n = 231)
ACR-vasteet ^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	(Pistemäärä ^b) Lähtötasoarvo	5,5	5,7	5,5
	(Pistemäärä ^b) Viikko 52	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remissio ^c	14 %	18 %	37 % ^{†, Φ}
HAQ	Lähtötasoarvo	1,7	1,7	1,8
	Viikko 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Niiden potilaiden, jotka eivät olleet tutkimuksessa mukana 12 kuukautta kestäneen seurannan loppuun asti, katsottiin jääneen ilman hoitovastetta.

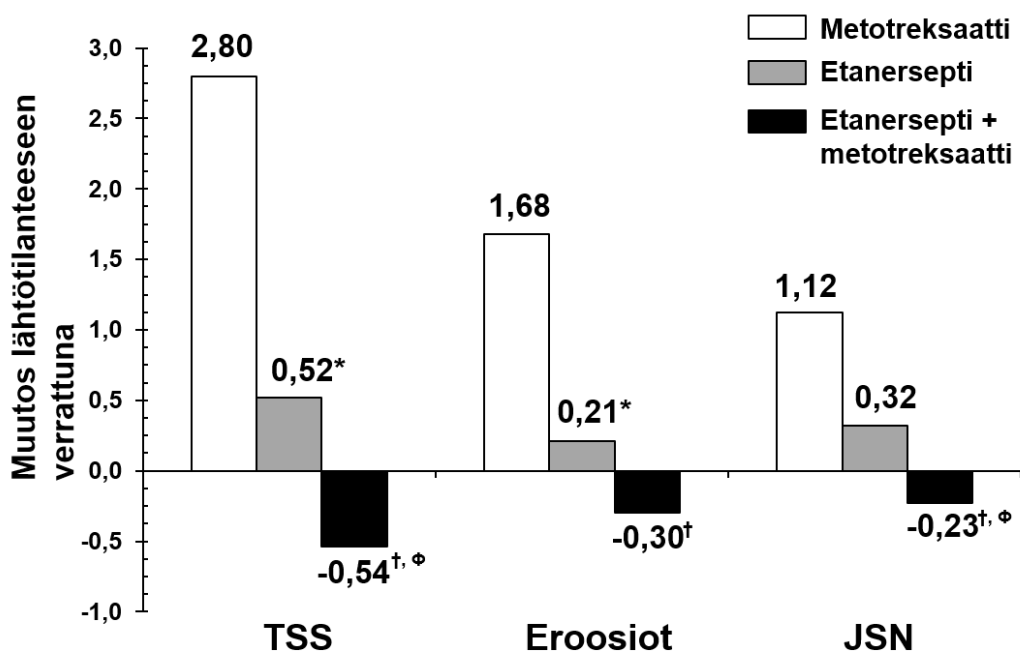
^b DAS-arvot ovat keskiarvoja.

^c Remissioksi määritelty: DAS < 1,6.

Parittainen vertailu, p-arvot: † = p < 0,05 vertailussa etanersepti + metotreksaatti vs metotreksaatti ja Φ = p < 0,05 vertailussa etanersepti + metotreksaatti vs etanersepti.

Taudin röntgenologinen progressio oli 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähäisempää etanerseptiryhmässä kuin metotreksaattiryhmässä, kun taas yhdistelmähoito oli merkitsevästi parempi kuin kumpikaan hoito yksinään röntgenologisen progression hidastamisessa (katso alla oleva kuva).

Röntgenologinen progressio: etanersepti vs metotreksaatti vs etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen (12 kuukauden tulokset)



Parittainen vertailu, p-arvot: * = $p < 0,05$ vertailussa etanersepti vs metotreksaatti, † = $p < 0,05$ vertailussa etanersepti + metotreksaatti vs metotreksaatti ja $\Phi = p < 0,05$ vertailussa etanersepti + metotreksaatti vs etanersepti.

Myös 24 kuukautta jatkuneen hoidon jälkeen etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmällä saavutettiin merkittävää hyötyä verrattuna etanerseptin tai metotreksaatin käyttöön yksinään. Samoin etanersepti-monoterapialla saavutettiin merkittävää hyötyä verrattuna metotreksaatin käyttöön yksinään myös 24 kuukauden jälkeen.

Analyysissä, jossa katsottiin kaikkien tutkimuksessa mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin edenneen, niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt (TSS-muutos $\leq 0,5$) 24 kuukauden hoidon aikana, oli etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla korkeampi (62 %) kuin etanerseptiä yksinään (50 %) tai metotreksaattia yksinään (36 %; $p < 0,05$) saaneilla potilailla. Ero pelkällä etanerseptillä tai pelkällä metotreksaatilla hoidettujen potilaiden välillä oli myös merkittävä ($p < 0,05$). Koko 24 kuukauden ajan tutkimuksessa mukana olleista potilaista 78 %:lla etanerseptiä ja metotreksaattia, 70 %:lla etanerseptiä yksinään ja 61 %:lla metotreksaattia yksinään saaneista potilaista tauti ei ollut edennyt.

Etanersepti-hoidon 50 mg (kaksi 25 mg:n ihonalaista injeksiota) kerran viikossa tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 420 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelreuma. Tässä tutkimuksessa 53 potilaalle annettiin lumelääkettä, 214 potilaalle 50 mg etanerseptiä kerran viikossa ja 153 potilaalle 25 mg etanerseptiä kahdesti viikossa. Teho- ja turvallisuusprofiilit nivelreuman merkkien ja oireiden hoidossa olivat 8 viikon kohdalla molemmissa etanersepti-hoitoaaroissa keskenään vertailukelpoiset. Tutkimustulokset eivät kuitenkaan olleet 16 viikon kohdalla vertailukelpoisia (ei-inferiorinen) näiden kahden hoitohaaran välillä.

Aikuiset psoriaasiartriittipotilaat

Etanerseptin tehoa tutkittiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 205 psoriaasiartriitti-potilasta. Potilaat olivat iältään 18-70-vuotiaita, ja heillä oli aktiivinen psoriaasiartriitti (≥ 3 turvonnutta niveltä ja ≥ 3 aristavaa niveltä) vähintään yhtenä seuraavista muodoista: (1) DIP-artriitti; (2) polyartriitti (ei reumakyhmyjä, potilaalla myös psoriaasi); (3) mutiloiva artriitti; (4) epäsymmetrinen psoriaasiartriitti; tai (5) spondylartropatia. Potilailla oli lisäksi läiskäpsoriaasi, läiskät läpimitaltaan ≥ 2 cm.

Potilaita oli aiemmin hoidettu tulehduskipulääkkeillä (NSAID, 86 %), antireumaattisilla lääkkeillä (DMARD, 80 %) ja kortikosteroideilla (24 %). Samanaikaista metotreksaattilääkitystä (stabiili ≥ 2 kuukautta) voitiin jatkaa vakiintuneella annoksella ≤ 25 mg metotreksaattia/viikko. Etanersepti 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annos-vastetutkimuksiin) tai lumelääke annosteltiin ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan. Kaksoissokkotutkimuksen päätyttyä potilaalla oli mahdollisuus siirtyä avoimeen, pitkäaikaiseen, 2 vuotta kestäväseen jatkotutkimukseen.

Kliiniset vasteet ilmaistiin niiden potilaiden prosentuaalisena osuutena, jotka saavuttivat ACR 20-, ACR 50- ja ACR 70 -vasteen, sekä prosentuaalisena psoriaasiartriitin lievittymisenä käyttäen PsARC-vastekriteerejä (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Tulokset on kerätty alla olevaan taulukkoon.

Psoriaasiartriittipotilaiden vasteet lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa

Psoriaasiartriittivaste		Prosenttia potilaista	
		Lumelääke n = 104	Etanersepti ^a n = 101
ACR 20	Kuukausi 3	15	59 ^b
	Kuukausi 6	13	50 ^b
ACR 50	Kuukausi 3	4	38 ^b
	Kuukausi 6	4	37 ^b
ACR 70	Kuukausi 3	0	11 ^b
	Kuukausi 6	1	9 ^c
PsARC	Kuukausi 3	31	72 ^b
	Kuukausi 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanerseptiä ihonalaisesti kahdesti viikossa

^b $p < 0,001$, etanersepti vs lumelääke

^c $p < 0,01$, etanersepti vs lumelääke

Etanerseptiä saaneiden psoriaasiartriittipotilaiden kliininen vaste oli ilmeinen ensimmäisen käynnin (4 viikkoa) yhteydessä, ja se säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Etanersepti oli merkittävästi lumelääkettä parempi kaikilla taudin aktiivisuutta määrittävillä mittareilla tarkasteltuna ($p < 0,001$). ja vasteet olivat samanlaiset sekä samanaikaisen metotreksaattihoidon kanssa että ilman sitä.

Psoriaasiartriittipotilaiden elämänlaatua arvioitiin jokaisena seuranta-ajankohtana toimintakykyarviokyselyn (HAQ) toimintakykyindeksin avulla. Toimintakykyindeksin arvo oli merkittävästi parantunut etanerseptillä hoidetuilla psoriaasiartriittipotilailla kaikkina ajankohtina suhteessa lumelääkeryhmään ($p < 0,001$).

Psoriaasiartriittitutkimuksessa arvioitiin röntgenologisia muutoksia käsissä ja ranteissa tutkimuksen alussa sekä 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua. Modifioitu TSS 12 kuukauden kohdalla on esitetty alla olevassa taulukossa. Analyysissä, jossa tutkimuksen mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin katsottiin edenneen, niiden potilaiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (TSS muutos $\leq 0,5$) 12 kuukauden kohdalla, oli suurempi etanerseptiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (73 % vs 47 %, $p \leq 0,001$). Etanerseptin teho säilyi röntgenologisesti arvioituna potilailla, joiden hoitoa jatkettiin 2 vuoden ajan. Perifeeristen nivelien vaurioitumisen hidastuminen todettiin potilailla, joilla oli taudin symmetrinen, useita niveliä sairastuttava muoto.

Vuosittainen muutos (SE) lähtötilanteeseen verrattuna ”Total Sharp Score” -lukuna

Aika	Lumelääke (n = 104)	Etanersepti (n = 101)
Kuukausi 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard error, keskiarvo

^a p = 0,0001

Kaksoissokkovaikkeen aikana etanerseptihoito paransi fyysistä toimintakykyä, ja tämä hyöty säilyi pidemmän, yhteensä 2 vuotta kestäneen, altistumisen ajan.

Tutkittujen potilaiden vähäisen määrän vuoksi etanerseptin tehosta ei ole tarpeeksi näyttöä potilailla, jotka sairastavat selkärankareumatyyppistä tai mutiloiva artriitti -tyyppistä psoriaasiartriittia.

Psoriaasiartriittipotilailla ei ole tehty tutkimusta, jossa olisi käytetty annostelua 50 mg kerran viikossa. Näyttö kerran viikossa -annostelun tehosta tässä potilasryhmässä perustuvat selkärankareumapotilailla tehdyistä tutkimuksista saatuun tietoon.

Aikuiset selkärankareumapotilaat

Etanerseptin tehoa selkärankareuman hoidossa tutkittiin kolmessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa verrattiin etanersepti 25 mg:n kahdesti viikossa -annostelua lumelääkkeeseen. Tutkimuksiin osallistui 401 potilasta. Näistä potilaista 203 hoidettiin etanerseptillä. Kolmesta tutkimuksesta laajimpaan (n = 277) osallistuneet potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita, ja he sairastivat aktiivista selkärankareumaa, joka määriteltiin VAS-kipumittarin asteikolla arvoksi ≥ 30 mitattaessa keskimääräistä aamujäykkyyden kestoa ja voimakkuutta. Tämän lisäksi potilaalla piti olla ≥ 30 VAS-asteikon pistettä vähintään kahdessa seuraavista kolmesta parametrasta: potilaan kokonaisarvio omasta tilastaan; yöllisen selkävun ja yleisen selkävun VAS-keskiarvo; kymmenestä Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) -toimintakykyindeksin kysymyksestä saatu keskiarvo. Potilaiden antireumaattista lääkitystä (DMAR), tulehduskipulääkitystä (NSAID) tai kortikosteroidilääkitystä voitiin jatkaa muuttumattomilla annoksilla. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joiden selkäranka oli täysin jäykistynyt. Etanersepti 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annos-vastetutkimuksiin) tai lumelääke annosteltiin 138 potilaalle ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan.

Tehon primaarimittarina (ASAS 20) pidettiin ≥ 20 %:n paranemaa vähintään kolmessa neljästä Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) -kriteeristä (potilaan kokonaisarvio, selkäkipu, BASFI ja tulehdus) ja sitä, että neljännessä kriteerissä ei tapahtunut huononemista. ASAS 50- ja 70-vasteissa käytettiin vastaavia kriteerejä: ASAS 50 -vasteessa vähintään 50 % parantuminen tai ASAS 70 -vasteessa vähintään 70 % parantuminen.

Lumelääkkeeseen verrattuna etanerseptihoidolla saavutettiin merkittävästi enemmän parantumista ASAS 20-, ASAS 50- ja ASAS 70 -vasteissa niinkin varhaisessa vaiheessa kuin 2 viikon kuluttua hoidon aloituksesta.

Selkärankareumaa sairastavien potilaiden vasteet lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa

Selkärankareumavaste	Prosenttia potilaista	
	Lumelääke n = 139	Etanersepti n = 138
ASAS 20		
2 viikkoa	22	46 ^a
3 kuukautta	27	60 ^a
6 kuukautta	23	58 ^a
ASAS 50		
2 viikkoa	7	24 ^a
3 kuukautta	13	45 ^a
6 kuukautta	10	42 ^a
ASAS 70		
2 viikkoa	2	12 ^b
3 kuukautta	7	29 ^b
6 kuukautta	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanersepti vs lumelääke

^b p = 0,002, etanersepti vs lumelääke

Osalla etanerseptiä saaneista selkärankareumapotilaista kliininen vaste oli todettavissa ensimmäisen käynnin aikana (2 viikkoa), ja vaste säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Vasteet olivat potilailla samanlaiset riippumatta siitä, käytettiin lähtötilanteessa muuta samanaikaista lääkitystä.

Samanlaiset tulokset saatiin kahdesta pienemmästä selkärankareumatutkimuksesta.

Neljännessä tutkimuksessa arvioitiin kerran viikossa (kahtena ihonalaisena 25 mg:n injektiona) annetun 50 mg:n etanerseptiannoksen turvallisuutta ja tehoa verrattuna kahdesti viikossa annettuun 25 mg:n etanerseptiannokseen. Tähän kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen osallistui 356 selkärankareumapotilasta. Kerran viikossa annetun 50 mg:n etanerseptihoidon turvallisuus- ja tehoprofiilit olivat samanlaiset kuin kahdesti viikossa annettulla 25 mg:n etanerseptillä.

Aikuispotilaat, joilla on aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Tutkimus 1

Etanerseptin tehoa potilailla, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (nr-AxSpa), arvioitiin satunnaistetussa 12 viikon lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa seurattiin 215 aikuispotilasta (modifioitu hoitoaikeen mukainen eli intent-to-treat-populaatio), jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta ja jotka olivat iältään 18–49-vuotiaita. Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New York-kriteerejä. Potilailla tuli myös olla riittämätön vaste tai huono sietokyky kahdelle tai useammalle tulehduskipulääkkeelle (NSAID). Kaksoissokkojakson aikana potilaat saivat etanerseptiä 50 mg viikossa tai lumelääkettä 12 viikon ajan. Tehon primaarimittarina (ASAS 40) pidettiin 40 %:n paranemaa vähintään kolmessa neljästä ASAS-kriteeristä ja sitä, että neljännessä kriteerissä ei tapahtunut huononemista. Kaksoissokkojaksoa seurasi avoin jakso, jonka aikana kaikki potilaat saivat etanerseptiä 50 mg viikossa jopa 92 lisäviikon ajan. Risti-suoliluunivelen ja selkärangan magneettikuvaus suoritettiin, jotta voitaisiin arvioida tulehdusta lähtötilanteessa ja viikolla 12 ja 104.

Lumelääkehoitoon verrattuna etanerseptihoidolla saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi suuremmat ASAS 40-, ASAS 20- ja ASAS 5/6 -vasteet. Myös osittaisen ASAS-remission ja BASDAI 50 -arvon saavutti merkittävästi suurempi osa näistä potilaista. Viikon 12 tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Tehovaste lumelääkekontrolloidussa nr-AxSpa-tutkimuksessa (aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta): päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus

Kaksoissokkoutetut kliiniset vasteet viikolla 12	Lumelääke n = 106–109*	Etanersepti 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 osittainen remissio	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Jotkut potilaat eivät antaneet täydellisiä tietoja kaikista päätetapahtumista.

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: p < 0,001, ^b: < 0,01 ja ^c: < 0,05; p-arvot etanerseptiä ja lumelääkettä verrattaessa.

Etanerseptiä saaneilla potilailla havaittiin viikolla 12 tilastollisesti merkitsevää paranemista magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä (SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada). Vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 3,8 etanerseptillä hoidetuilla potilailla (n = 95) ja 0,8 lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla (n = 105) (p < 0,001). Viikolla 104 kaikilla etanerseptillä hoidetuilla potilailla keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä 4,64 (n = 153) ja selkärangan SPARCC-pistemäärässä 1,40 (n = 154).

Muutos lähtötilanteesta viikolle 12 oli tilastollisesti merkitsevästi parempi etanerseptillä kuin lumelääkkeellä suurimmassa osassa terveyteen liittyvistä elämänlaatuarvioinneista ja fyysisen toimintakyvyn arvioinneista, mukaan lukien BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D -kokonaisindeksi ja SF-36-mittarin fyysisen toimintakyvyn komponentti.

Etanerseptiä saaneiden nr-AxSpa-potilaiden kliininen vaste oli havaittavissa ensimmäisen käynnin aikana (viikon 2 kohdalla), ja vaste säilyi 2 hoitovuoden ajan. Terveyteen liittyvän elämänlaadun ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen säilyivät myös koko kahden hoitovuoden ajan. Mitään uusia turvallisuuslöydöksiä ei ilmennyt 2 vuoden aikana. Viikolla 104 selkärangan röntgentutkimuksessa 8 potilasta olivat edenneet mukailun New Yorkin radiologisen luokittelun mukaan pistemäärissä bilateraaliseen luokkaan 2, mikä viittaa aksiaaliseen spondylartriittiin.

Tutkimus 2

Etanerseptihoidon lopettamista ja jatkamista potilailla, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (nr-AxSpa) ja joiden vaste oli riittämätön (inaktiivinen tauti, joka oli määritelty sairauden aktiivisuutta C-reaktiivisen proteiinin perusteella kuvaavina ASDAS-CRP-pisteinä [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) C-reactive protein (CRP)] alle 1,3), arvioitiin avoimessa, faasin 4, kolmen jakson monikeskustutkimuksessa 24 hoitoviikon jälkeen.

Tutkimuksessa oli mukana 209 aikuispotilasta, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (ikä 18–49 vuotta). Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit (mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New Yorkin kriteerejä), joilla oli magneettikuvauslöydöksiä (magneettikuvauksessa aktiivinen tulehdus, joka viittaa voimakkaasti spondylartriittiin liittyvään sakroiliittiin) ja/tai positiivinen hsCRP (joksi määritelty herkän C-reaktiivisen proteiinin [hsCRP] pitoisuus > 3 mg/l) sekä aktiivisia oireita, joiksi määriteltiin seulontakäynnillä ASDAS CRP -pisteet vähintään 2,1. Nämä potilaat saivat ensimmäisessä jaksossa 24 viikon ajan avointa etanerseptihoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain sekä vakaata peruslääkitystä tulehduskipulääkkeillä optimaalisesti siedettynä tulehdusta hillitsevänä annostuksena. Potilailla piti olla myös riittämätön vaste kahteen tai useampaan tulehduskipulääkkeeseen tai he eivät sietäneet näitä. Viikon 24 aikapisteessä 119 (57 %) potilaalla oli inaktiivinen sairaus, joten he jatkoivat toiseen jaksoon, joka oli 40 viikkoa

kestävä hoidon lopetusvaihe, jossa potilaat lopettivat etanerseptin käytön. Perushoitona käytetty tulehduskipulääkitys kuitenkin jatkui. Tehon primaarimittari oli sairauden paheneminen (määriteltiin sairauden aktiivisuutta laskon [ESR] perusteella kuvaavina ASDAS-ESR-pisteinä vähintään 2,1) Etanerseptihoidon lopettamisen jälkeisten 40 viikon aikana. Potilaat, joiden sairaus paheni, jatkoivat etanerseptihoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain 12 viikon ajan (kolmas jakso).

Toisessa jaksossa niiden potilaiden osuus, joilla oli ≥ 1 sairauden paheneminen, lisääntyi 22 %:sta (25/112) viikon 4 aikapisteessä 67 %:iin (77/115) viikon 40 aikapisteessä. Sairaus paheni jossakin aikapisteessä etanerseptihoidon lopettamisen jälkeisten 40 viikon aikana kaikkiaan 75 %:lla (86/115) potilaista.

Tutkimuksen 2 keskeinen toissijainen tavoite oli arvioida sairauden pahenemiseen kuluva aikaa etanerseptihoidon lopettamisen jälkeen sekä lisäksi verrata sairauden pahenemiseen kuluva aikaa niihin tutkimuksen 1 potilaisiin nähden, jotka täyttivät tutkimuksen 2 hoidon lopettamista koskevaan vaiheeseen mukaan tulon edellytykset ja jatkoivat etanerseptihoitoa.

Sairauden pahenemiseen etanerseptihoidon lopettamisen jälkeen kuluneen ajan mediaani oli 16 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 13–24 viikkoa). Alle 25 %:lla tutkimuksen 1 potilaista, joiden hoitoa ei lopetettu, sairaus paheni 40:tä viikkoa vastaavana ajanjaksona, kuten tutkimuksen 2 toisessa jaksossa. Sairauden pahenemiseen kulunut aika oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi tutkittavilla, jotka lopettivat etanerseptihoidon (tutkimus 2), verrattuna jatkuvaa etanerseptihoitoa saaneisiin tutkittaviin (tutkimus 1), $p < 0,0001$.

Niistä 87 potilaasta, jotka tulivat mukaan kolmanteen jaksoon ja jatkoivat etanerseptihoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain 12 viikon ajan, 62 %:lla (54/87) tauti rauhoittui inaktiiviseksi, ja näistä 50 %:lla taudin rauhoittuminen tapahtui 5 viikon kuluessa (95 %:n luottamusväli: 4–8 viikkoa)

Aikuiset läiskäpsoriaasipotilaat

Etanerseptia suositellaan käytettäväksi kohdan 4.1 käyttöaiheiden mukaisesti. Kohderyhmän potilaat, joiden ei katsottu saavuttaneen vastetta, eivät joko saavuttaneet riittävää vastetta (PASI < 50 tai PGA vähemmän kuin ”hyvä”) tai heidän tautinsa paheni hoidon aikana. Näille potilaille annettiin systeemistä hoitoa riittävällä annoksella tarpeeksi pitkän ajan, jotta vaste vähintään yhdelle kolmesta mainitusta systeemihoidosta voitiin arvioida.

Etanerseptin tehokkuutta muihin systeemiin hoitoihin verrattuna ei ole arvioitu tutkimuksissa, joissa verrattaisiin etanerseptiä muihin systeemisesti annettaviin hoitoihin potilailla, joilla on keskivaikkea tai vaikea psoriaasi (ja jotka vastaavat muihin systeemiin hoitoihin). Sen sijaan etanerseptin turvallisuutta ja tehoa on tutkittu neljässä satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Ensisijaisena tehoa mittaavana päätetapahtumana kaikissa neljässä tutkimuksessa oli kustakin hoitoryhmästä löytyvä potilasmäärä, joka saavutti 12 viikossa PASI 75 -indeksin (vähintään 75 %:n parannus psoriaasialueen ja -vaikeusasteen indeksin pisteytyksessä lähtötasoon verrattuna).

Tutkimus 1, joka oli vaiheen II-tutkimus, suoritettiin potilailla, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja joilla oli aktiivinen, mutta kliinisesti vakaa läiskäpsoriaasi (≥ 10 % vartalon pinta-alasta). Satakaksitoista (112) potilasta satunnaistettiin saamaan etanerseptiä 25 mg ($n = 57$) tai lumelääkettä ($n = 55$) kahdesti viikossa 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa 2 seurattiin 652 kroonista läiskäpsoriaasipotilasta ja hyödynnettiin samoja sisäänottokriteerejä kuin ensimmäisessä tutkimuksessa. Tämän lisäksi potilaiden PASI (Psoriaasialue ja -vaikeusaste-indeksi) -pisteiden piti olla tutkimuksen sisäänottovaiheessa vähintään 10. Etanerseptiä annettiin seuraavanlaisin annostuksin: 25 mg kerran viikossa, 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kahdesti viikossa kuutena peräkkäisenä kuukautena. Potilaat saivat 12 ensimmäisen kaksoissokkotutkimusviikon aikana lumelääkettä tai etanerseptiä yhdellä edellä mainituista kolmesta annostuksista. 12 hoitoviikon jälkeen lumelääkeryhmässä olevat potilaat aloittivat sokkoutetun

etanerseptihoidon (25 mg kahdesti viikossa). Potilailla, jotka olivat aktiivihoitoryhmissä, jatkettiin alkuperäistä satunnaistettua annostusta viikkoon 24 asti.

Tutkimuksessa 3 seurattiin 583 potilasta, jotka valittiin tutkimukseen samoilla kriteereillä kuin tutkimuksessa 2. Tutkimuksessa mukana olleet potilaat saivat etanerseptiä joko 25 mg tai 50 mg tai lumelääkettä kahdesti viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 25 mg etanerseptiä kahdesti viikossa vielä 24 viikkoa.

Tutkimuksessa 4 seurattiin 142 potilasta, jotka valittiin tutkimukseen samoilla kriteereillä kuin tutkimuksissa 2 ja 3. Tässä tutkimuksessa olevat potilaat saivat 50 mg etanerseptiä tai lumelääkettä kerran viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 50 mg etanerseptiä kerran viikossa toiset 12 viikkoa.

Tutkimuksessa 1 etanerseptillä hoidettu ryhmä saavutti merkitsevästi korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (30 %) kuin ryhmä, joka sai lumelääkettä (2 %) ($p < 0,0001$). Viikolla 24 etanerseptillä hoidetusta ryhmästä 56 % potilaista saavutti PASI 75 -vasteen, kun taas lumelääkeryhmässä vastaava määrä oli 5 %. Tutkimusten 2, 3 ja 4 avaintulokset on esitetty alla.

Psoriaasipotilaiden vasteet tutkimuksissa 2,3 ja 4

Vaste (%)	Tutkimus 2					Tutkimus 3			Tutkimus 4		
	Lume-lääke	Etanersepti				Lume-lääke	Etanersepti		Lume-lääke	Etanersepti	
		25 mg BIW	50 mg BIW	25 mg BIW	50 mg BIW		50 mg QW	50 mg QW			
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
vko 12	vko 12	vko 24 ^a	vko 12	vko 24 ^a	vko 12	vko 12	vko 12	vko 12	vko 12	vko 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , puhdas tai melkein puhdas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ lumelääkkeeseen verrattuna

^a Viikolla 24 tutkimuksissa 2 ja 4 ei tehty tilastollista vertailua lumelääkkeeseen, koska alkuperäinen lumelääkeryhmä sai etanerseptiä 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa (QW) viikosta 13 viikkoon 24.

^b Dermatologist Static Global Assessment. Puhdas tai melkein puhdas määritelmä: 0 tai 1 asteikolla 0–5.

Etanerseptiä saavilla läiskäpsoriaasipotilailla todettiin merkittävä vaste ensikäynnillä (2 viikon kohdalla) lumelääkkeeseen verrattuna, ja vaste säilyi kaikkien 24 hoitoviikon ajan.

Tutkimukseen 2 kuului myös jakso, jossa potilailta, jotka saavuttivat vähintään 50 %:n PASI-indeksiparannuksen viikolla 24, lopetettiin hoito. Potilaita seurattiin hoidottomana aikana mahdollisen rebound-ilmiön varalta (PASI \geq 150 % lähtötasosta) ja relapsin (vähintään puolet lähtötason ja viikon 24 välillä saavutetusta parantumisesta menetetty) alkuun kuluvan ajan määrittämiseksi. Kyseisen ajanjakson aikana psoriaasin oireet palasivat vähitellen (keskimääräinen aika taudin relapsiin 3 kuukautta). Taudin uudelleen-aktivoitumista tai psoriaasikseen viittaavia vakavia haittavaikutuksia ei ilmennyt. Tutkimuksesta saatiin kohtuullisesti näyttöä sen tueksi, että etanerseptihoito kannattaa aloittaa uudelleen potilaille, jotka alun perin vastasivat hoitoon.

Tutkimuksessa 3 suurimmalla osalla (77 %) potilaista, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan etanerseptiä 50 mg kahdesti viikossa ja joiden annostusta vähennettiin viikolla 12 annokseen 25 mg

kahdesti viikossa, säilyi PASI 75 -vaste viikon 36 loppuun asti. Niillä potilailla, jotka saivat etanerseptiä 25 mg kahdesti viikossa koko tutkimuksen ajan, PASI 75 -vaste parani koko ajan viikolta 12 viikolle 36.

Tutkimuksessa 4 suurempi määrä etanerseptiryhmän potilaista (38 %) saavutti PASI 75 -vasteen viikolla 12 lumelääkeryhmään (2 %) verrattuna ($p < 0,0001$). Tehovaste parani koko ajan niillä potilailla, jotka saivat etanerseptiä 50 mg kerran viikossa koko tutkimuksen ajan. Viikolla 24 PASI 75 -vasteen saavutti 71 % näistä potilaista.

Enimmillään 34 kuukautta kestäneissä pitkäaikaisissa avoimissa tutkimuksissa, joissa etanerseptiä annettiin ilman taukoja, kliiniset vasteet säilyivät ja turvallisuustulokset olivat verrannollisia lyhytaikaisista tutkimuksista saatuihin tuloksiin.

Kliinisen tutkimustiedon analysoinnissa ei ilmennyt sellaisia perussairauden piirteitä, joiden perusteella voitaisiin valita sopiva annostusvaihtoehto (jaksoittainen tai jatkuva). Tästä johtuen jaksoittaisen tai jatkuvan hoitovaihtoehdon valinnan on perustuttava lääkärin harkintaan ja potilaan yksilöllisiin tarpeisiin.

Etanerseptivasta-aineet

Etanerseptin vasta-aineita on löydetty joidenkin etanerseptillä hoidettujen henkilöiden seerumista. Nämä vasta-aineet ovat yleensä olleet ei-neutralisoivia ja ohimeneviä. Vasta-aineiden muodostuksen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei vaikuta olevan korrelaatiota.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

Etanerseptin turvallisuutta ja tehoa tutkittiin kaksiosaisessa tutkimuksessa 69:llä taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella, joilla oli monentyypistä taudin puhkeamisvaiheen juveniilia idiopaattista artriittia (polyartriittia, oligoartriittia, yleisoireista artriittia). Tutkimukseen otettiin 4-17-vuotiaita potilaita, joilla oli kohtalainen tai erittäin aktiivinen taudinkulultaan polyartikulaarinen juveniili idiopaattinen artriitti, johon metotreksaatti ei tehonnut tai jotka eivät sietäneet sitä. Potilaille annosteltiin vakioannos yhtä ei-steroidista tulehduskipulääkettä ja/tai prednisonia ($< 0,2$ mg/kg päivässä tai enintään 10 mg). Tutkimuksen ensimmäisessä osassa kaikki potilaat saivat etanerseptiä kahdesti viikossa ihonalaisesti 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos). Tutkimuksen toisessa osassa potilaat, joilla todettiin kliininen vaste 90 päivän kuluttua hoidon alkamisesta, satunnaistettiin jatkamaan etanerseptihoitoa tai saamaan lumelääkettä neljän kuukauden ajan ja taudin pahenemista arvioitiin. Vaste mitattiin ACR Pedi 30:llä, jossa vasteeksi katsotaan 30 % paraneminen vähintään kolmessa kuudesta ja 30 % paheneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä, joita ovat mm. aktiivisten nivelten määrä, liikuntarajoitteisuus, lääkärin ja potilaan/vanhempien yleisarviot (PGA), toimintakyvyn arvio sekä lasko. Taudin pahenemiskriteerejä olivat 30 % paheneminen kolmessa kuudesta JRA:n pääkriteeristä ja 30 % paraneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä.

Tutkimuksen ensimmäisessä osassa 51:llä 69:stä (74 %) potilaasta todettiin kliininen vaste ja nämä siirtyivät tutkimuksen toiseen osaan. Tutkimuksen toisessa osassa tauti paheni 6 potilaalla 25:stä (24 %) kun taas lumelääkettä saaneilla potilailla tauti paheni 20:lla 26:sta (77 %) ($p = 0,007$). Mediaaniaika tutkimuksen toisen osan alusta, taudin pahenemiseen oli 116 päivää etanerseptiä saaneilla potilailla ja 28 päivää lumelääkettä saaneilla potilailla. Osa tutkimuksen toiseen osaan siirtyneistä etanerseptiä saaneista potilaista, joilla kliininen vaste oli todettu 90 päivän kuluttua tutkimuksen alkamisesta, parani edelleen kolmannen ja seitsemännen kuukauden välisenä aikana, mutta lumelääkettä saaneet potilaat eivät osoittaneet paranemista.

Edellä mainitun tutkimuksen pediatrisista potilaista 58 osallistui avoimeen, turvallisuutta selvittäneeseen jatkotutkimukseen, jossa he käyttivät etanerseptiä jopa 10 vuotta. Potilaat olivat tutkimuksen aloittaessaan vähintään 4-vuotiaita. Vakavien haittatapahtumien ja vakavien infektioiden määrät eivät lisääntyneet pitkän altistuksen seurauksena.

Etanersepti-monoterapian (n = 103), etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmän (n = 294) ja metotreksaatti-monoterapian (n = 197) pitkäaikaista turvallisuutta arvioitiin enintään 3 vuoden ajan aineistosta, johon kuului 594 juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa lasta (iältään 2-18 vuotta), joista 39 oli 2-3-vuotiaita. Infektioita raportoitiin kaiken kaikkiaan yleisemmin etanerseptiä, kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla potilailla (3,8 vs. 2 %), ja etanerseptin käyttöön liittyvät infektiot olivat vaikea-asteisempia.

Toisessa avoimessa, yksihaaraisessa tutkimuksessa potilaat (n = 127), joilla oli joko laajeneva oligoartriitti (yhteensä 60 potilasta: 15 iältään 2–4-vuotiaita, 23 iältään 5–11-vuotiaita ja 22 iältään 12–17-vuotiaita), entesiittiin liittyvä artriitti (38 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita) tai psoriaasiartriitti (29 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita), saivat 0,8 mg/kg etanerseptiä (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 12 viikon ajan. Suurin osa juveniilin idiopaattisen artriitin jokaisen alatyypin potilaista saavutti ACR Pedi 30 -vasteen sekä kliinistä paranemista toissijaisten päätemuuttujien, kuten aristavien nivelten määrän sekä lääkärin tekemän yleisarvion, suhteen. Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen muiden juveniilia idiopaattista artriittia koskeneiden tutkimusten kanssa.

Kantatutkimuksen 127 potilaasta 109 potilasta osallistui avoimeen jatkotutkimukseen, ja heitä seurattiin vielä 8 vuoden ajan eli yhteensä enintään 10 vuoden ajan. Jatkotutkimuksen päättyessä 84 potilasta 109 potilaasta (77 %) oli ollut tutkimuksessa mukana sen loppuun saakka; 27 (25 %) käytti etanerseptiä aktiivisesti, seitsemän (6 %) oli lopettanut hoidon sairauden vähäisyyden/inaktiivisuuden vuoksi, viisi (5 %) oli aloittanut etanerseptihoidon uudelleen lopetettuaan sen aiemmin, ja 45 potilasta (41 %) oli lopettanut etanerseptin käytön (mutta pysyi seurannassa); 25 potilasta 109 potilaasta (23 %) oli vetäytynyt tutkimuksesta pysyvästi. Kantatutkimuksessa saavutettu kliinisen tilan paraneminen oli yleensä säilynyt kaikkien tehon päätemuuttujien osalta koko seurantajakson ajan. Etanerseptiä aktiivisesti käyttäneillä potilailla oli mahdollisuus siirtyä valinnaiseen jaksoon, jossa hoito lopetettiin ja aloitettiin uudelleen kerran jatkotutkimuksen aikana tutkijan kliinisestä vasteesta tekemän arvion perusteella. Hoidon lopettamista koskeneeseen jaksoon tuli mukaan 30 potilasta. 17 potilaalla raportoitiin sairauden paheneminen (joksi määriteltiin kuudesta ACR Pedi -komponentista vähintään kolmen huononeminen ≥ 30 % ja lopuista komponentista enintään yhden paraneminen ≥ 30 % sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä); sairauden pahenemiseen etanerseptihoidon lopettamisen jälkeen kulunut aika (mediaani) oli 190 päivää. 13 potilasta sai hoitoa uudelleen, ja hoidon lopettamisesta sen uudelleen aloittamiseen kuluneen ajan (mediaani) arvioitiin olleen 274 päivää. Koska datapisteitä oli vähän, näitä tuloksia on tulkittava varoen.

Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen kantatutkimuksessa havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, miten edelleen jatkettu etanerseptihoito vaikuttaa niillä potilailla, joilla vastetta ei todettu kolmen kuukauden kuluessa etanerseptihoidon alkamisesta. Tutkimuksia ei myöskään ole tehty etanerseptin suositusannoksen pienentämisen vaikutuksista pitkäaikaisen käytön jälkeen juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Etanerseptin tehoa tutkittiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 211 lapsipotilaalla, jotka olivat iältään 4–17-vuotiaita ja jotka sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia (määritelty sPGA ≥ 3 , BSA ≥ 10 % vartalon pinta-alasta ja PASI ≥ 12 -kriteereillä). Tutkimukseen mukaan otetuille potilaille oli aikaisemmin annettu valohoitoa tai systeemistä hoitoa tai vaste paikallishoidoilla oli ollut riittämätön.

Potilaille annettiin 0,8 mg/kg etanerseptiä (enintään 50 mg) tai lumelääkettä kerran viikossa 12 viikon ajan. Viikolla 12 useampi etanerseptihaaraan kuin lumelääkehaaraan satunnaistetuista potilaista, sai suotuisan vasteen (PASI 75).

Läiskäpsoriaasia sairastavien lasten tulokset 12 viikon kohdalla

	Etanersepti 0,8 mg/kg kerran viikossa (n = 106)	Lumelääke (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA "clear" tai "minimal", n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Lyhenne: sPGA – static Physician Global Assessment

^a p < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen

12 viikon kaksoissokkoutetun jakson jälkeen kaikille potilaille annettiin 0,8 mg/kg etanerseptiä (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa seuraavat 24 viikkoa. Avoimen jakson aikana todetut vasteet olivat samankaltaiset kuin kaksoissokkojakson aikana havaitut.

Satunnaistetun lopetusvaiheen aikana merkitsevästi useampi potilas, joka oli uudelleen satunnaistettu lumelääkkeelle, sai relapsin (PASI 75 vasteen menetys) verrattuna potilaisiin, jotka oli uudelleen satunnaistettu etanerseptille. Jatkohoidossa vasteet säilyivät 48 viikkoon asti.

Kerran viikossa annettavan 0,8 mg/kg etanerseptin (enintään 50 mg/annos) pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa oli mukana 181 läiskäpsoriaasia sairastavaa lapsipotilasta, enintään kahden vuoden ajan yllä mainitun 48 viikon lisäksi. Pitkäaikainen kokemus etanerseptistä oli yleisesti verrattavissa alkuperäisestä 48 viikon mittaisesta tutkimuksesta saatuun kokemukseen, eikä uusia turvallisuuslöydöksiä ilmaantunut

5.2 Farmakokinetiikka

Etanerseptin seerumiarvoja on tutkittu ELISA-menetelmällä (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), joka saattaa tunnistaa ELISA:lle herkkiä hajoamistuotteita sekä kantayhdisteen.

Imeytyminen

Etanersepti imeytyy hitaasti ihonalaisesta injektio kohdasta, ja huippupitoisuus saavutetaan noin 48 tuntia kerta-annoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on 76 %. Kahdesti viikossa tapahtuvan annon yhteydessä vakaan tilan pitoisuuksien odotetaan olevan noin kaksinkertaisia kerta-annoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Kun etanerseptiä annettiin kerta-annoksena 25 mg ihon alle, keskimääräiset huippupitoisuudet seerumissa terveillä vapaaehtoisilla olivat $1,65 \pm 0,66$ mikrog/ml, ja pitoisuuskäyrän alainen alue (AUC) oli $235 \pm 96,6$ mikrog \times h/ml.

Annostuksella 50 mg kerran viikossa nivelreumapotilaiden (n = 21) keskiarvoiset pitoisuusprofiilit seerumissa vakaassa tilassa olivat C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l ja osittainen AUC 297 mg \times h/l. Annostuksella 25 mg kahdesti viikossa (n = 16) vastaavat luvut olivat 2,6 mg/l, 1,4 mg/l ja 316 mg \times h/l. Avoimessa kahden hoidon vaihtovuoroisessa (crossover) kerta-annostutkimuksessa etanerseptiä annettiin kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille. Todettiin, että 50 mg/ml -injektio oli biologisesti samanarvoinen kuin kaksi samanaikaista 25 mg/ml -injektiota.

Selkärankareumapotilailla tehdyissä populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä etanerseptin vakaan tilan AUC oli 466 mikrog \times h/ml, kun 50 mg:n etanerseptiä annettiin kerran viikossa (n = 154) ja 474 mikrog \times h/ml, kun 25 mg etanerseptiä annettiin kahdesti viikossa (n = 148).

Jakautuminen

Etanerseptin pitoisuus-aikakäyrää kuvaamaan tarvitaan biekspontiaalinen käyrä. Etanerseptin keskeinen jakautumistilavuus on 7,6 l ja vakaan tilan jakautumistilavuus on 10,4 l.

Eliminaatio

Etanersepti poistuu hitaasti elimistöstä. Puoliintumisaika on pitkä, noin 70 tuntia. Puhdistuma on nivelreumapotilailla noin 0,066 l/h, mikä on jonkin verran alhaisempi kuin terveillä vapaaehtoisilla todettu 0,11 l/h. Lisäksi etanerseptin farmakokinetiikka on samanlainen nivelreuma-, selkärankareuma- ja läiskäpsoriaasipotilailla.

Miesten ja naisten välillä ei näytä olevan farmakokineettistä eroa.

Lineaarisuus

Suhdetta annokseen ei ole tutkittu muodollisesti, mutta puhdistuman saturaatiota ei näytä tapahtuvan käytetyllä annosalueella.

Erityispopulaatioryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka radioaktiivisuutta todetaan virtsassa annettaessa radioaktiivisesti merkittyä etanerseptiä potilaille ja vapaaehtoisille, etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminnassa annostuksen muuttamisen ei pitäisi olla tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminnassa annostuksen muuttamisen ei pitäisi olla tarpeen.

Iäkkäät henkilöt

Vanhuuden merkitystä tutkittiin seerumin etanerseptipitoisuuksien väestöfarmakokineettisessä analyysissä. Puhdistuman ja jakautumistilavuuden arviot 65–87-vuotiailla potilailla olivat samanlaiset kuin arviot alle 65-vuotiailla.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

Etanerseptillä tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 69 taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa potilasta (4-17-vuotiaita), jotka saivat 0,4 mg/kg etanerseptiä kahdesti viikossa kolmen kuukauden ajan. Seerumipitoisuusprofiilit olivat samanlaiset kuin aikuisilla nivelreumapotilailla. Nuorimmilla (4-vuotiailla) lapsilla puhdistuma oli pienempi (suurempi puhdistuma suhteutettuna painoon) kuin vanhemmilla (12-vuotiailla) lapsilla ja aikuisilla. Annosta suhteutettaessa vanhemmilla (10-17-vuotiailla) lapsilla seerumitasot ovat lähes samat kuin aikuisilla. Nuoremmilla lapsilla tasot ovat huomattavasti alhaisemmat.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille (4-17-vuotiaat) annettiin 0,8 mg/kg (korkeintaan 50 mg/annos) etanerseptiä kerran viikossa 48 viikkoon asti. Vakaan tilan keskipitoisuudet seerumissa olivat 1,6-2,1 mikrog/ml viikolla 12, 24 ja 48. Nämä keskipitoisuudet läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsipotilailla olivat samanlaiset kuin juveniilia idiopaattista artriittia sairastavien lapsipotilaiden, joita oli hoidettu 0,4 mg/kg etanerseptillä kahdesti viikossa, enintään 50 mg:n viikkoannoksella. Nämä keskipitoisuudet olivat samanlaisia kuin aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla, joita oli hoidettu 25 mg etanerseptillä kahdesti viikossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Etanerseptin toksikologisissa tutkimuksissa ei todettu annosta rajoittavaa eikä kohde-elintoksisuutta. Etanersepti katsottiin ei-genotoksiseksi *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimussarjoissa. Karsinogeenisyyttä ja

lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tavanomaisia tutkimuksia ei ole tehty etanerseptillä, koska sille kehittyi neutraloivia vasta-aineita jyrksijöillä.

Etanersepti ei aiheuttanut kuolleisuutta tai huomattavaa toksisuutta hiirillä tai rotilla, kun 2 000 mg/kg annettiin ihonalaisesti tai 1 000 mg/kg suonensisäisesti. Etanersepti ei aiheuttanut annosta rajoittavaa tai kohde-elintoksisuutta apinoilla, kun niille annettiin ihonalaisesti annos (15 mg/kg) kahdesti viikossa 4 tai 26 viikon ajan. Tällä annoksella pitoisuus seerumissa oli AUC:n perusteella vähintään 27-kertainen ihmisen suositeltuun terapeuttiseen annokseen (25 mg) nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarooosi
Natriumkloridi
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytettävä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetyt ruiskut ulkopakkauksessa valolta suojattuina.

Kun olet ottanut ruiskun jääkaapista, odota noin 30 minuuttia, kunnes ruiskussa oleva Benepali-liuos on lämmennyt huoneenlämpöiseksi. Älä lämmitä sitä millään muulla tavalla. On suositeltavaa, että liuos käytetään välittömästi tämän jälkeen.

Benepali-valmistetta voidaan säilyttää alle 30°C:n lämpötilassa yhden enintään 31 vuorokauden jakson ajan, minkä jälkeen sitä ei enää voi laittaa jääkaappiin. Benepali on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 31 vuorokauden kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas lasinen (tyypin 1) esitötetty ruisku, jossa on neula ruostumattomasta teräksestä, kuminen neulansuojus ja kuminen mäntä ja joka sisältää 0,51 ml liuosta.

Benepali on saatavana 4 esitötettyä ruiskua sisältävinä pakkauksina, 8 esitötettyä ruiskua sisältävinä kerrannaispakkauksina (2 pakkausta, joissa kummassakin 4 ruiskua), ja 24 esitötettyä ruiskua sisältävinä kerrannaispakkauksina (6 pakkausta, joissa kussakin 4 ruiskua). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kertakäyttöisen esitötetyn Benepali-ruiskun pitää olla huoneenlämpöinen pistettäessä (pidä huoneenlämmössä noin 30 minuuttia). Neulansuojusta ei saa poistaa esitötetyn ruiskun lämmitessä

huoneenlämpöiseksi. Liuoksen pitää olla kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen, ja se voi sisältää pieniä läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia.

Yksityiskohtaiset ohjeet lääkevalmisteen antamiseen löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Käyttöohjeet”.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. tammikuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. marraskuu 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benepali 50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Benepali 50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Jokaisessa esitäytetyssä ruiskussa on 50 mg etanerseptiä.

50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Jokaisessa esitäytetyssä kynässä on 50 mg etanerseptiä.

Etanersepti on ihmisen tuumorinekroositekijän reseptorin p75 Fc-fuusioproteiini, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjojen (CHO) nisäkäsekspressiojärjestelmässä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen, ja sen pH on $6,2 \pm 0,3$.
Liuoksen osmolaliteetti on 325 ± 35 mosm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Benepali yhdessä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu aikuispotilaiden keskivaikean ja vaikean, aktiivisen nivelreuman hoitoon silloin, kun vaste antireumaattisiin lääkkeisiin, mukaan lukien metotreksaatti (ellei vasta-aiheinen), on ollut riittämätön.

Benepali-valmistetta voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaatin jatkuva käyttö ei muutoin sovellu.

Benepali on tarkoitettu myös vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisille, joita ei aiemmin ole hoidettu metotreksaatilla.

Benepali-valmisteen käytön yksinään tai yhdistettynä metotreksaattiin on röntgenologisesti osoitettu hidastavan nivelvaurioiden kehittymistä ja parantavan fyysisistä toimintakykyä.

Juveniili idipaattinen artriitti

Polyartriitin (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevan oligoartriitin hoito vähintään 2-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Psoriaasiartriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Entesiittiin liittyvän artriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste konventionaaliselle hoidolle on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet sitä.

Psoriaasiartriitti

Aktiivisen ja progressiivisen psoriaasiartriitin hoitoon aikuisille silloin, kun vaste aiempiin anti-reumaattisiin lääkkeisiin on ollut riittämätön. Etanerseptin on osoitettu parantavan psoriaartriittia sairastavien potilaiden fyysistä toimintakykyä sekä rajoittavan niiden potilaiden perifeerisen nivelpuuron etenemistä (röntgenkuvauksilla mitattuna), joilla on taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma

Vaikean aktiivisen ankyloivan spondyliitin (selkärankareuman) hoitoon aikuisille, joiden vaste tavanomaiseen hoitoon on ollut riittämätön.

Aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta, mutta selvät merkit tulehduksesta magneettikuvissa ja/tai kohonnut CRP) hoitoon aikuisille, joille ei ole kehittynyt riittävää vastetta tulehduskipulääkkeille (NSAID).

Läiskäpsoriaasi

Keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisille, kun muille systeemisille hoidoille, mukaan lukien siklosporiini-, metotreksaatti- tai psoralenihoidolle ja UVA-valo -hoidolle (PUVA), ei ole saatu hoitovastetta tai nämä hoidot ovat vasta-aiheisia tai potilas ei ole niitä sietänyt (ks. kohta 5.1).

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Kroonisen vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon lapsilla ja nuorilla (6-vuotiaasta ylöspäin), joilla hoitovaste on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet muita systeemisiä hoitoja tai valohoitoja.

4.2 Annostus ja antotapa

Benepali-hoito on aloitettava ja sitä on seurattava nivelreuman, juveniilin idiopaattisen artriitin, psoriaasiartriitin, selkärankareuman, aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tai läiskäpsoriaasin tai lapsilla esiintyvän läiskäpsoriaasin diagnosoimiseksi ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. Benepali-hoitoa saaville potilaille on annettava potilaskortti.

Benepali on saatavana 25 mg:n ja 50 mg:n vahvuuksina.

Annostus

Nivelreuma

Suositusannos on 50 mg etanerseptiä kerran viikossa (ks. kohta 5.1).

Psoriaasiartriitti, selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Suositusannos on 50 mg etanerseptiä kerran viikossa.

Kaikissa edellä mainituissa käyttöaiheissa saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 viikon hoidon aikana. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti, jos potilas ei saa vastetta tänä aikana.

Läiskäpsoriaasi

Suositusannos on 50 mg etanerseptiä kerran viikossa. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 50 mg kahdesti viikossa 12 viikkoon asti ja tarvittaessa jatkaa tämän jälkeen annostuksella 50 mg kerran viikossa. Benepali-hoitoa jatketaan, kunnes remissio saavutetaan, aina 24 viikkoon asti. Yli 24 viikkoa kestävä hoito saattaa olla tarpeen joillekin aikuisille (ks. kohta 5.1). Hoito on syytä lopettaa potilailla, joilla ei ilmene vastetta 12 viikon kuluttua. Jos Benepali-hoito aloitetaan uudelleen, on syytä noudattaa samaa ohjetta hoidon kestosta. Annoksen pitää olla 50 mg kerran viikossa.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Annostus ja antotapa ovat samat kuin 18–64-vuotiailla aikuisilla.

Pediatriset potilaat

Benepali on saatavana ainoastaan 25 mg:n esitäytetyssä ruiskussa, 50 mg:n esitäytetyssä ruiskussa ja 50 mg:n esitäytetyssä kynässä.

Benepali-valmistetta ei siten ole mahdollista antaa lapsipotilaille, jotka tarvitsevat vähemmän kuin täyden 25 mg:n tai 50 mg:n annoksen. Lapsipotilaille, jotka tarvitsevat jonkin muun annoksen kuin täyden 25 mg:n tai 50 mg:n annoksen, ei pidä antaa Benepali-valmistetta. Jos tarvitaan vaihtoehtoinen annos, on käytettävä muita etanerseptivalmisteita, joista löytyy sopiva vaihtoehto.

Lapsipotilaiden etanerseptiannos määräytyy potilaan painon mukaan. Alle 62,5 kg painaville potilaille annos määritellään tarkasti milligrammoina kiloa kohti, ja antoon käytetään injektiokuiva-ainetta ja liuotinta liuosta varten tai injektiokuiva-ainetta liuosta varten (katso kutakin käyttöaihetta koskevat annostusohjeet jäljestä). Kiinteäannoksista esitäytettyä ruiskua tai esitäytettyä kynää voidaan käyttää potilaille, jotka painavat 62,5 kg tai enemmän.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Suositusannos on 0,4 kg (enintään 25 mg/annos) kahdesti viikossa ihonalaisesti 3-4 päivän välein tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla ei ilmene vastetta 4 kuukauden kuluttua.

10 mg:n injektiopullon vahvuus saattaa sopia paremmin alle 25-kiloisille lapsille, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia.

Varsinaisia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 2-3 vuoden ikäisillä lapsilla. Potilasrekisterissä on kuitenkin jonkin verran turvallisuutta koskevia tietoja, joiden mukaan turvallisuusprofiili 2-3-vuotiailla on samanlainen kuin aikuisilla ja yli 4 vuoden ikäisillä lapsilla annettaessa valmistetta 0,8 mg/kg ihon alle kerran viikossa (ks. kohta 5.1).

Etanerseptille ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 2-vuotiaiden lasten juveniilin idiopaattisen artriitin hoidossa.

Läiskäpsoriaasi lapsilla (6-vuotiaasta ylöspäin)

Suositusannos on 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 24 viikkoon asti. Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua.

Jos Benepali-hoito aloitetaan uudelleen, tulee yllä olevaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa.

Etanerseptille ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 6-vuotiaiden lasten läiskäpsoriaasin hoidossa.

Antotapa

Benepali on tarkoitettu ihon alle (ks. kohta 6.6).

Yksityiskohtaiset ohjeet Benepali-valmisteeseen antamiseen löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7, ”Käyttöohjeet”.

Tahattomia annostus- ja hoitoaikataulupoikkeamia, mukaan lukien annosten ottamatta jäämistä, koskevat tarkat ohjeet on esitetty pakkausselosteen kohdassa 3.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sepsis tai sepsisriski.

Benepali-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen infektio, mukaan lukien krooniset ja paikalliset infektiot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

Potilaiden infektioriskiä on arvioitava ennen Benepali-hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen, pitäen mielessä, että etanerseptin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 70 tuntia (vaihteluväli 7–300 h).

Etanerseptin käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia infektiotapauksia, sepsistä, tuberkuloosia ja opportunisti-infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-infektioita, listerioosia ja legionelloosia (ks. kohta 4.8). Infektiot olivat bakteerien, mykobakteerien, sienten, virusten tai parasiittien (kuten alkueläimen) aiheuttamia. Joissakin tapauksissa tiettyjä sieni- tai opportunisti-infektioita ei tunnistettu. Tämä johti hoidon aloituksen viivästymiseen ja joissakin tapauksissa kuolemaan. Kun potilaan infektiohistoria arvioidaan, lääkärin on otettava huomioon myös mahdollisten opportunisti-infektioiden riski (esim. altistus endeemisille mykooseille).

Potilaita, jotka saavat uuden infektion Benepali-hoidon aikana, on seurattava tarkasti. Benepali-valmisteeseen anto on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. Etanerseptihoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joilla on krooninen infektio. Lääkärin on noudatettava erityistä varovaisuutta harkitessaan Benepali-valmisteeseen käyttöä potilaille, joilla on ollut toistuvia tai kroonisia infektioita tai infektioille altistava perussairaus, kuten pitkälle edennyt tai huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes.

Tuberkuloosi

Etanerseptihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aktiivista tuberkuloosia, myös miliaarituberkuloosia ja ekstrapulmonaalista tuberkuloosia.

Ennen Benepali-hoidon aloittamista kaikki potilaat on arvioitava sekä aktiivisen että oireettoman (latentin) tuberkuloosin varalta. Arvioinnin yhteydessä on otettava yksityiskohtainen potilasanamneesi, jonka yhteydessä selvitetään potilaan oma tuberkuloosianamneesi, mahdollinen aiempi tuberkuloosialtistus sekä aiempi ja/tai tämänhetkinen immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille on tehtävä asianmukaisia seulontatutkimuksia, esim. ihon tuberkuliin testi ja rintakehän röntgen-kuvaus (mahdollisten paikallisten suositusten mukaisesti). On suositeltavaa merkitä näiden tutkimusten tiedot potilaskorttiin. Väärien negatiivisten tulosten mahdollisuus ihon tuberkuliin testissä on otettava huomioon, etenkin, jos potilaalla on vaikea sairaus tai hän on immuunipuutteinen.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Benepali-hoitoa ei saa aloittaa. Jos potilaalla todetaan oireeton (latentti) tuberkuloosi, sen hoito tuberkuloosilääkkeillä on aloitettava ennen Benepali-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti. Tällaisissa tapauksissa Benepali-hoidon hyöty-riskisuhdetta on arvioitava hyvin huolellisesti.

Kaikkia potilaita on kehoitettava hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita (esim. pitkittynyt yskä, painon lasku/kuihtuminen, vähäinen lämmön nousu) Benepali-hoidon aikana tai sen jälkeen.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan ja samanaikaista TNF-salpaajahoidoa, kuten etanerseptihoitoa. Raporttien joukossa oli myös ilmoituksia B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisesta potilailla, jotka olivat positiivisia hepatiitti B -viruksen ydinantigeenille (HBcAg), mutta negatiivisia hepatiitti B:n pinta-antigeenille (HBsAg). Potilaat täytyy tutkia B-hepatiitti-infektion varalta ennen Benepali-hoidon aloittamista. Jos potilas todetaan positiiviseksi B-hepatiitti-infektioon, on suositeltavaa kysyä neuvoa lääkäriltä, jolla on B-hepatiitin hoitoa koskevaa asiantuntemusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Benepali-hoitoa annetaan aiemmin B-hepatiittivirustartunnan saaneille potilaille. Näitä potilaita on seurattava B-hepatiitin aktivoitumisen varalta koko hoidon ajan sekä monen viikon ajan hoidon loppumisen jälkeen. Ei ole olemassa riittävästi tietoja B-hepatiittivirustartunnan saaneiden potilaiden hoidosta samanaikaisella antiviraalisella ja TNF-salpaajahoidolla. B-hepatiitti-infektion kehittyvien potilaiden kohdalla täytyy lopettaa Benepali-hoito ja aloittaa tehokas antiviraalinen hoito sekä asianmukainen tukihoido.

C-hepatiitin paheneminen

C-hepatiitin on ilmoitettu pahentuneen etanerseptihoidon aikana. Benepali-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on aikaisemmin ollut C-hepatiittia.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Etanerseptin samanaikainen käyttö anakinran kanssa on yhdistetty vakavien infektioiden ja neutropenian lisääntyneeseen riskiin verrattuna pelkän etanerseptin käyttöön. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua. Siksi Benepali-valmisteen käyttö yhdessä anakinran kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa abataseptin ja etanerseptin samanaikaisen käytön havaittiin lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Allergiset reaktiot

Etanerseptin käyttöön liittyvistä allergisista reaktioista on raportoitu yleisesti. Allergisina reaktioina on tavattu angioedeemaa ja urtikariaa; vakavia reaktioita on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy vakava

allerginen tai anafylaktinen reaktio, Benepali-hoito on heti keskeytettävä ja asianmukainen hoito aloitettava.

Immunosuppressio

TNF-salpaajahoido, kuten etanerseptihoito, voi vaikuttaa isännän infektioita ja maligniteetteja vastaan suojaaviin puolustusmekanismeihin, koska TNF välittää tulehdusprosesseja ja säätelee soluvälitteistä immuunivastetta. Tutkimuksessa, jossa etanerseptihoitoa annettiin 49 aikuiselle nivelreumapotilaalle, ei havaittu merkkejä viivästyneen yliherkkyyden vähenemisestä, immunoglobuliinipitoisuuksien laskusta eikä efektorisolumäärien muutoksista.

Kahdelle juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalle potilaalle kehittyi vesirokkoinfektio ja aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka lievittyivät ilman seurauksia. Jos potilas altistuu merkitsevässä määrin vesirokkovirukselle, Benepali-hoito pitää keskeyttää ja zoster-immunoglobuliinierähoitoa on harkittava.

Etanerseptihoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu immuunipuutteisilla potilailla.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Kiinteät kasvaimet ja hematopoeettiset maligniteetit (paitsi ihosyövät)

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu erilaisista maligniteeteista (mm. rinta- ja keuhkosyöpä ja lymfooma, ks. kohta 4.8).

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osissa on havaittu TNF-antagonistia saaneilla potilailla useampia lymfoomatapauksia kuin kontrollipotilailla. Esiintyvyys oli kuitenkin harvinaista, ja lumelääkettä saaneiden potilaiden seuranta-aika oli lyhyempi kuin TNF-antagonistihoidon saaneilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteja käyttävillä potilailla on raportoitu leukemiaa. Nivelreumapotilailla, joilla on pitkään kestänyt, hyvin aktiivinen tulehduksellinen sairaus, on suurentunut lymfooma- ja leukemiariski taustansa vuoksi, mikä vaikeuttaa riskinarviointia.

Tämänhetkisten tietojen perusteella ei voida poissulkea TNF-antagonisteilla hoidettavien potilaiden mahdollista riskiä saada lymfooma, leukemia tai muu hematopoeettinen maligniteetti tai kiinteä kasvain. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan TNF-antagonistihoidon aloittamista potilaalle, jolla on ollut aikaisemmin jokin maligniteetti, tai hoidon jatkamista potilaalle, jolle on kehittynyt jokin maligniteetti.

Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteilla, kuten etanerseptillä, hoidetuilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (korkeintaan 22-vuotiailla) on raportoitu esiintyneen maligniteetteja, joista osa oli kuolemaan johtavia. Näiden potilaiden TNF-hoito oli aloitettu viimeistään 18-vuotiaana. Noin puolet tapauksista oli lymfoomia. Muut tapaukset koostuivat monista erityyppisistä maligniteeteista, joista osa oli harvinaisia immunosuppressioon liitettyjä maligniteetteja. Maligniteetin kehittymisen riskiä TNF-antagonisteilla hoidetuille lapsille ja nuorille ei voida poissulkea.

Ihosyövät

Melanoomaa ja ei-melanoottista ihosyöpää on raportoitu esiintyneen TNF-antagonisteilla (kuten etanerseptillä) hoidetuilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen etanerseptiä käyttävillä potilailla on hyvin harvoin raportoitu esiintyneen merkelinsolukarsinoomaa. Määräaikaista ihotarkastuksia suositellaan kaikille potilaille, erityisesti niille, joilla on lisääntynyt riski sairastua ihosyöpään.

Yhdistelemällä kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saatuja tuloksia ei-melanoottisten ihosyöpätapausten todettiin lisääntyneen etanerseptillä hoidetuilla potilailla verrattuna vertailuryhmän potilaisiin. Tämä näkyi varsinkin psoriaasia sairastavien potilaiden ryhmässä.

Rokotteet

Eläviä rokotteita ei pidä antaa samanaikaisesti Benepali-valmisteen kanssa. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektioista etanerseptiä saavilla potilailla ei ole. Psoriaasiartriittipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 184 aikuispotilasta sai myös multivalentin pneumokokkipolysakkaridirokotteen viikolla 4. Tässä tutkimuksessa useimmat etanerseptiä saaneet psoriaasiartriittipotilaat pystyivät muodostamaan tehokkaan B-soluvasteen pneumokokkipolysakkaridirokotteelle, mutta kokonaisuudessaan titterit olivat lievästi alhaisemmat ja harvoilla potilailla titterit kohosivat kaksinkertaiseksi verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät saaneet etanerseptiä. Tämän tuloksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Autovasta-ainemuodostus

Benepali-hoito voi aiheuttaa autoimmuunivasta-aineiden muodostusta (ks. kohta 4.8).

Hematologiset reaktiot

Etanerseptillä hoidetuilla potilailla on raportoitu esiintyneen harvoin pansytopeniaa sekä hyvin harvoin aplastista anemiam, näistä jotkin kuolemaan johtaneita. Varovaisuutta on noudatettava niiden Benepali-valmisteella hoidettavien potilaiden kohdalla, joilla on aiemmin todettu veren kuvan muutoksia. Kaikkia potilaita ja potilaiden vanhempia/huoltajia tulee neuvoa, että potilaan tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon, jos potilaalle kehittyy Benepalin käytön aikana veren kuvan muutoksia tai infektioita muistuttavia merkkejä ja oireita (esimerkiksi toistuvaa kuumeilua, kurkkukipua, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Kyseiset potilaat tulee tutkia kiireellisesti, mukaan lukien täydellinen verenkuvat; jos veren kuvan muutokset varmistuvat, Benepalin käyttö tulee lopettaa.

Neurologiset häiriöt

Etanerseptillä hoidetuilla potilailla on raportoitu esiintyneen harvoin keskushermoston myeliinikatoa aiheuttavia häiriöitä (ks. kohta 4.8). Lisäksi harvoin on raportoitu esiintyneen perifeerisiä demyelinoivia polyneuropatioita (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia). Vaikka etanerseptihoitoa ei ole arvioitu multipeliskleroosipotilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, muilla TNF-antagonisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui multipeliskleroosipotilaita, havaittiin taudin aktivoitumista. Huolellista riski-/hyötyarviota, myös neurologista arviota, suositellaan tehtäväksi määrättäessä Benepali-valmistetta potilaille, joilla on jo aiemmin kehittynyt tai tuore myeliinikatoa aiheuttava sairaus tai potilaille, joilla katsotaan olevan suurentunut riski saada myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Yhdistelmähoito

Kun nivelreumapotilaille tehtiin kaksi vuotta kestänyt kontrolloitu kliininen tutkimus, etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmähoidossa ei ilmennyt odottamattomia turvallisuuslöydöksiä. Etanerseptin turvallisuusprofiili annettaessa yhdessä metotreksaatin kanssa oli samankaltainen kuin annettaessa etanerseptiä ja metotreksaattia yksinään. Pitkäaikaistutkimukset yhdistelmähoidon turvallisuudesta ovat meneillään. Etanerseptin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä muiden tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa ei ole selvitetty.

Etanerseptin käyttöä psoriaasin hoitoon yhdessä muiden systeemisten hoitojen tai valohoitojen kanssa ei ole tutkittu.

Munuaisen ja maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella (ks. kohta 5.2) annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisen tai maksan vajaatoiminta. Kliiniset kokemukset näillä potilailla ovat rajalliset.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Tarkkaavaisuutta on noudatettava käytettäessä Benepali-valmistetta kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoitoon. Markkinoille tulon jälkeen etanerseptiä käyttävillä potilailla on raportoitu esiintyneen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Kaikilla potilailla ei ollut tunnistettavissa olevia taudin etenemistä jouduttavia tekijöitä. Myös harvinaisia (< 0,1 %) raportteja uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan alkamisesta on ollut, mukaan lukien potilaat, joilla ei ollut aiemmin todettua sydän- ja verisuonitautia. Jotkut näistä potilaista ovat olleet alle 50-vuotiaita. Kaksi suurta kliinistä tutkimusta, joilla arvioitiin etanerseptin käyttöä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon, keskeytettiin tutkimusten alussa tehottomuuden takia. Näistä tutkimuksista toisessa saatu tieto viittaa mahdolliseen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemistaipumukseen etanerseptiä saaneilla potilailla.

Alkoholisteilla esiintyvä hepatiitti

Vaiheen II satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 48 sairaalahoitoa vaativaa, keskivaikeaa tai vaikeaa hepatiittia sairastavaa alkoholistipotilasta hoidettiin joko etanerseptillä tai lumelääkkeellä. Etanersepti ei tehonnut näihin potilaisiin, ja etanerseptillä hoidettujen potilaiden kuolleisuus oli 6 kuukautta myöhemmin merkittävästi korkeampi. Tästä johtuen Benepali-valmistetta ei pidä käyttää alkoholisteilla esiintyvän hepatiitin hoitoon. Lääkärin on noudatettava varovaisuutta käyttäessään Benepali-valmistetta niiden alkoholistipotilaiden hoitoon, joilla on keskivaikea tai vaikea hepatiitti.

Wegenerin granulomatoosi

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 89 aikuispotilasta sai etanerseptiä standardihoidon lisänä (mukaan lukien syklofosfamidi tai metotreksaatti ja glukokortikoidit) keskimäärin 25 kuukauden ajan, etanerseptiä ei todettu tehokkaaksi Wegenerin granulomatoosin hoidossa. Erityyppisten pahanlaatuisten, muiden kuin ihokasvainten insidenssi oli merkittävästi suurempi etanerseptihoitoa saaneilla potilailla kuin verrokkiryhmässä. Benepali-valmistetta ei suositella Wegenerin granulomatoosin hoitoon.

Hypoglykemia diabetekseen hoitoa saavilla potilailla

Diabeteslääkitystä saavien potilaiden keskuudessa on etanerseptihoidon aloittamisen jälkeen todettu hypoglykemiaa, joka on muutamilla potilailla vaatinut diabeteslääkityksen vähentämistä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Etanerseptillä tehdyissä vaiheen 3 tutkimuksissa nivelreuma-, psoriaasiartriitti- ja selkärankareumapotilailla ei todettu eroja haittavaikutusten, vakavien haittavaikutusten tai vakavien infektioiden esiintyvyydessä yli 65-vuotiailla etanerseptiä saaneilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita, ja erityistä huomiota on kiinnitettävä infektioiden esiintyvyyteen.

Pediatriset potilaat

Rokotteet

Lapsipotilaiden rokotukset on syytä mahdollisuuksien mukaan saattaa rokotussuosituksen mukaisesti ajan tasalle ennen etanerseptihoidon aloittamista (ks. Rokotteet, yllä).

Benepali sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 50 mg, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Etanerseptillä ja anakinralla hoidetuilla aikuispotilailla havaittiin korkeampi vakavien infektioiden esiintyvyys, kun lukuja verrattiin pelkkää etanerseptiä tai anakinraa saaneisiin potilaisiin (historiallista tietoa).

Lisäksi metotreksaattia saavilla aikuispotilailla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa havaittiin tämän lisäksi, että etanerseptiä ja anakinraa saaneilla potilailla oli useammin vakavia infektoita (7 %) ja neutropeniaa kuin pelkällä etanerseptillä hoidetuilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Etanerseptin ja anakinran yhdistelmällä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella.

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että abataseptin ja etanerseptin samanaikainen käyttö lisäsi vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö sulfasalatsiinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa ohjeen mukaisen määrän sulfasalatsiinia saaville aikuispotilaille lisättiin myös etanerseptilääkitys, yhdistelmälääkitystä saaneen potilasryhmän veren valkosolujen keskiarvomäärät laskivat tilastollisesti merkitsevästi verrattuna ryhmiin, jotka saivat pelkkää etanerseptiä tai sulfasalatsiinia. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Lääkäriin on noudatettava erityistä varovaisuutta harkitessaan yhdistelmähoitoa sulfasalatsiinin kanssa.

Yhteensopivuus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia annettaessa etanerseptiä glukokortikoidien, salisylaattien (paitsi sulfasalatsiini), ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien), analgeettien tai metotreksaatin kanssa (ks. rokotosohjeet kohdasta 4.4).

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu ihmisillä, joita on hoidettu metotreksaatilla, digoksiinilla tai varfariinilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava tehokkaan ehkäisyn käyttöä estääkseen raskaaksi tulo Benepali-hoidon aikana ja kolme viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään merkkejä etanerseptin sikiölle tai vastasyntyneelle rotalle aiheuttamista haitoista. Etanerseptin vaikutuksia raskauden lopputulokseen on tutkittu kahdessa havainnoivassa kohorttitutkimuksessa. Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien määrä oli suurempi raskauksissa, joissa äiti oli altistunut etanerseptille (n = 370) ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna raskauksiin, joissa äiti ei ollut altistunut etanerseptille tai muille TNF-antagonisteille (n = 164) (korjattu vetosuhte 2,4, 95 %:n luottamusväli: 1,0–5,5). Nämä merkittävät synnynnäiset poikkeavuudet olivat samanlaisia kuin yleisimmin normaaliväestössä raportoidut. Mitään säännönmukaisuutta poikkeavuuksissa ei havaittu. Tässä tutkimuksessa ei myöskään havaittu muutoksia spontaanien keskenmenojen, kuolleena syntymisen, ennenaikaisten synnytyksien tai vähäisempien synnynnäisten poikkeavuuksien määrissä. Toisessa, monta maata kattaneessa

havainnoivassa rekisteritutkimuksessa verrattiin raskaudelle haitallisten lopputulosten riskiä naisilla, joista osa oli altistunut ensimmäisten 90 raskauspäivän aikana etanerseptille (n = 425) ja osa ei-biologisille lääkevalmisteille (n = 3497). Tässä tutkimuksessa ei havaittu merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista (vakioimaton vetosuhte [OR] = 1,22, 95 %:n luottamusväli: 0,79–1,90; (maan, äidin sairauden, synnytyskertojen lukumäärän, äidin iän ja varhaisraskauden aikaisen tupakoinnin suhteen) korjattu OR = 0,96, 95 %:n luottamusväli: 0,58–1,60). Tässä tutkimuksessa ei myöskään osoitettu vähäisille synnynnäisille poikkeavuuksille, ennenaikaiselle synnytykselle, kuolleenä syntymiselle tai ensimmäisen elinvuoden aikaisille infektioille riskin suurenemista vauvoilla, joiden äiti oli altistunut etanerseptille raskausaikana. Benepalia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen.

Etanersepti läpäisee istukan ja sitä on havaittu sellaisten vauvojen seerumissa, joiden äitejä on hoidettu etanerseptillä raskauden aikana. Tämän kliinistä vaikutusta ei tunneta. Vauvoilla saattaa kuitenkin olla suurentunut infektioriski. Elävien rokotteiden antoa vauvoille ei tavallisesti suositella 16 viikkoon äidin viimeisen Benepali-annoksen jälkeen.

Imetys

Imettävälle rotille ihonalaisesti annettu etanersepti erittyi maitoon ja oli havaittavissa poikasten seerumissa. Julkaistusta kirjallisuudesta saadut suppeat tiedot osoittavat, että ihmisen rintamaidossa on havaittu pieniä etanerseptipitoisuuksia. Etanerseptin käyttöä imetyksen aikana voidaan harkita ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Rintaruokitulle imeväiselle aiheutuva systeeminen altistus on oletettavasti vähäinen, koska etanersepti hajoaa suurelta osin maha-suolikanavassa, mutta rintaruokitulle imeväiselle aiheutuvasta systeemisestä altistuksesta on vähän tietoja saatavissa. Sen vuoksi eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista etanerseptihoitoa saavan äidin rintaruokkimalle imeväiselle voidaan harkita 16 viikon kuluttua imetyksen lopettamisesta (tai aiemmin, jos etanerseptipitoisuus imeväisen seerumissa on alle havaitsemisrajan).

Hedelmällisyys

Prekliinisiä tietoja etanerseptin peri- ja postnataalitoksisuudesta ja etanerseptin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Etanerseptillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat injektiokohdan reaktiot (kuten kipu, turvotus, kutina, punoitus ja verenvuoto pistoskohdassa), infektiot (kuten ylähengitystieinfektiot, keuhkoputkien tulehdukset, rakkoinfektiot ja ihoinfektiot), päänsärky, allergiset reaktiot, autovasta-aineiden muodostuminen, kutina ja kuume.

Etanerseptiin on raportoitu liittyneen myös vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten etanersepti, vaikuttavat immuunijärjestelmään, ja niiden käyttö saattaa vaikuttaa kehon kykyyn puolustautua infektioita ja syöpää vastaan. Vakavia infektioita on todettu harvemmillä kuin yhdellä etanerseptillä hoidetulla potilaalla 100:sta. Raportteihin on sisältynyt kuolemaan johtaneita ja henkeä uhkaavia infektioita ja sepsistä. Etanerseptin käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen myös erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien rinta-, keuhko, iho- ja imusolmukesyöpää (lymfoomaa).

Vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on myös ilmoitettu esiintyneen. Ilmoituksiin on sisällytetty harvinaisina tapauksina pansytopeniaa ja hyvin harvinaisina tapauksina aplastista anemiaa. Etanerseptin käytön yhteydessä on havaittu harvinaisina ja hyvin harvinaisina tapauksina sentraalisia ja perifeeraalisia demyelinoivia tapahtumia. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu lupusta, lupukseen liittyviä tiloja ja vaskuliittia.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavassa luettelossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on listattu elinjärjestelmäkohtaisesti esiintymistiheyden mukaan (oletettavasti reaktion saavien potilaiden määrä) seuraavaa luokitusta käyttäen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Infektio (mukaan lukien ylempien hengitysteiden infektio, bronkiitti, kystiitti, ihoinfektio) *		Vakavat infektiot (mukaan lukien pneumonia, selluliitti, bakteeiartriitti, sepsis ja parasiitti-infektiot)*	Tuberkuloosi, opportunistiset infektiot (mukaan lukien invasiiviset sieni-, prototsooi-, bakteeri-, atyyppiset mykobakteeri- ja virusperäiset infektiot ja Legionella) *		B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen, listeria
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Ei-melanoottiset ihosyövät* (ks. kohta 4.4)	Pahanlaatuinen melanooma (ks. kohta 4.4), lymfooma, leukemia		Merkelinsolukarsinooma (ks. kohta 4.4), Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Pansytopenia*	Aplastinen anemia*	Hematofaginen histiosytoosi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä)*

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot (ks. Iho ja ihonalainen kudos), autovasta- aineiden muodostus*	Vaskuliitti (mukaan lukien ANCA-positiivinen vaskuliitti)	Vakavat allergiset/anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien angioedeema, bronkospasmi), sarkoidoosi		Dermatomyosittin oireiden paheneminen
Hermosto	Päänsärky			Multipeliskleroosia muistuttava keskushermostoon liittyvä myeliinikato tai paikalliseen myeliinikatoon liittyvät tapaukset kuten näköhermon tulehdus sekä transversaalinen myeliitti (ks. kohta 4.4), perifeeriset demyelinoivat tapahtumat, mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia (ks. kohta 4.4), kouristus		
Silmät			Uveiitti, skleriitti			
Sydän			Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen (ks. kohta 4.4)	Uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen (ks. kohta 4.4)		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Interstitiaali keuhkosairaus (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi) *		
Ruoansulatus-elimistö			Tulehduksellinen suolistotauti			
Maksa ja sappi			Kohonneet maksaentsyymi- arvot*	Autoimmuuni- hepatiitti*		
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina, ihottuma	Angioedeema, psoriaasi (myös psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen ja pustulaarinen psoriaasi lähinnä kämmenissä ja jalkapohjissa), urtikaria, psoriaasin kaltainen ihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien yliherkkyyss- vaskuliitti), erythema multiforme, Jäkälää muistuttavat reaktiot	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Kutaaninen lupus erythematosus, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus, lupuksen kaltainen oireisto		
Munuaiset ja virtsatie						Munuaiskeräs- tulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu, turvotus)*	Kuume				

*katso Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus alla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Satakaksikymmentähdeksän (129) uutta maligniteettia todettiin 4 114 nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin kliinisissä tutkimuksissa etanerseptillä enimmillään noin 6 vuotta. Tähän sisältyi myös kaksivuotinen aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloitu tutkimus, jossa 231 potilasta hoidettiin etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmällä. Näissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut tiheydet ja ilmaantuvuudet olivat tutkitussa potilasaineistossa odotetun kaltaiset. Yhteensä kaksi maligniteettia raportoitiin noin kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 240 etanerseptillä hoidettua psoriaasiartriitipotilasta. Yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 351 selkärankareumapotilasta, raportoitiin 6 maligniteettia etanerseptillä hoidetuilla potilailla. Enimmillään 2,5 vuotta kestäneissä avoimissa ja kaksoissokkotutkimuksissa, joissa 2 711:tä läiskäpsoriaasipotilasta hoidettiin etanerseptillä, todettiin 30 maligniteettia ja 43 emelanoottista ihosyöpätapausta.

Kliinisissä tutkimuksissa 7 416:lla etanerseptiä saaneella nivelreuma-, psoriaasiartriitti-, selkärankareuma- ja psoriaasipotilaalla raportoitiin ilmenneen 18 lymfoomaa.

Markkinoille tulon jälkeen on myös raportoitu erilaisista maligniteeteista (mukaan lukien rinta- ja keuhkokarsinoma sekä lymfooma, ks. kohta 4.4).

Pistoskohdan reaktiot

Lumelääkkeeseen verrattuna etanerseptihoitoa saaneilla reumaa sairastavilla potilailla oli merkitsevästi enemmän pistoskohdan reaktioita (36 % vs. 9 %). Pistoskohdan reaktioita esiintyi tavallisesti ensimmäisen kuukauden aikana. Niiden keskimääräinen kesto oli noin 3–5 päivää. Suurinta osaa pistoskohdan reaktioista ei etanerseptiryhmissä hoidettu, ja hoidetuista potilaista suurin osa sai paikallishoitoa, kuten kortikosteroideja, tai antihistamiinia suun kautta. Lisäksi joillekin potilaille kehittyi aiempien pistoskohtien reaktio samanaikaisesti viimeisen pistoskohdan reaktion kanssa. Nämä reaktiot olivat yleensä ohimeneviä eivätkä uusiutuneet hoidon kuluessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana noin 13,6 %:lle potilaista, joita hoidettiin etanerseptillä, kehittyi pistoskohdan reaktioita, vastaavan luvun ollessa 3,4 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla.

Vakavat infektiot

Vakavien infektioiden (kuolemaan johtavien, henkeä uhkaavien, sairaalahoitoa tai suonensisäisiä antibiootteja vaativien infektioiden) ilmaantuvuuden ei havaittu lisääntyneen lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Vakavia infektioita havaittiin 6,3 %:lla nivelreumapotilaista, joita hoidettiin etanerseptillä enimmillään 48 kuukautta. Vakaviin infektiioihin kuuluivat absessi (eri puolilla vartaloa), bakteremia, bronkiitti, bursiitti, selluliitti, kolekystiitti, ripuli, divertikuliitti, endokardiitti (suspekti), gastroenteriitti, hepatiitti B, herpes zoster, säärihaavauma, suutulehdus, osteomyeliitti, otiitti, peritoniitti, keuhkokuume, pyelonefriitti, sepsis, septinen artriitti, sinuiitti, ihotulehdus, ihon haavauma, virtsatieinfektio, vaskuliitti ja haavainfektio. Kaksi vuotta kestäneessä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko etanerseptillä tai metotreksaatilla yksinään tai etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmällä, vakavia infektioita esiintyi yhtä usein kaikissa hoitoryhmissä. Kuitenkaan ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmähoito voisi liittyä infektioiden lisääntyneeseen määrään.

Infektioiden esiintyvyydessä ei havaittu eroa etanerseptillä hoidettujen ja lumelääkettä saaneiden läiskäpsoriaasipotilaiden välillä enimmillään 24 viikkoa kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Etanerseptihoitoa saaneilla potilailla esiintyneitä vakavia infektioita olivat selluliitti, gastroenteriitti, pneumonia, kolekystiitti, osteomyeliitti, gastriitti, appendisiitti, streptokokkifaskiitti, myosiitti, septinen sokki, divertikuliitti ja absessi. Avoimissa ja kaksoissokkoutetuissa psoriaasiartriittitutkimuksissa yhdellä potilaalla raportoitiin vakava infektio (keuhkokuume).

Vakavia ja kuolemaan johtavia infektioita on raportoitu etanerseptin käytön aikana; raportoituihin patogeeneihin sisältyvät bakteerit, mykobakteerit (mukaan lukien tuberkuloosi), virukset sekä sienet. Osa on ilmaantunut muutaman viikon sisällä etanerseptihoidon aloittamisesta potilaille, joilla on nivelreuman lisäksi jokin muu perussairaus (esim. diabetes, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aiempi aktiivinen tai krooninen infektio) (ks. kohta 4.4). Benepali-hoito voi lisätä kuolleisuutta niillä potilailla, joilla on varmennettu sepsis.

Etanerseptin käytön aikana on ilmoitettu opportunistisia infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-, parasiitti- (kuten protosooi), virusperäisiä (kuten herpes zoster), bakteeri- (myös *Listeria* ja *Legionella*) ja atyyppisiä mykobakteeri-infektioita. Useammasta kliinisestä tutkimuksesta yhdistettyjen tulosten mukaan opportunisti-infektioiden kokonaisesiintyvyys oli 0,09 % 15 402 tutkimuspotilaan joukossa, jotka saivat etanerseptiä. Altistuksen mukaan mukautettu esiintymistiheys oli 0,06 opportunisti-infektiota 100 potilasvuotta kohden. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen maailmanlaajuisesti ilmenneistä opportunisti-infektioista suunnilleen puolet on ollut invasiivisia sieni-infektioita. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma* ovat olleet yleisimmin raportoitujen invasiivisten sieni-infektioiden aiheuttajia. Kuolemaan johtaneista opportunisti-infektioista yli puolet johtui invasiivisista sieni-infektioista. Kuolemaan johtaneissa tapauksissa suurimmalla osalla potilaista oli joko *Pneumocystis*-keuhkokuume, epäspesifi systeeminen sieni-infektio tai aspergilloosi (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Aikuispotilaiden seeruminäytteistä määritettiin autovasta-aineet useana ajankohtana. Tumavasta-aineiden (ANA) suhteen testatuista nivelreumapotilaista uudet positiiviset tumavasta-ainetapaukset ($\geq 1:40$) olivat yleisempiä etanerseptihoitoa saavilla potilailla (11 %) kuin lumelääkettä saavilla potilailla (5 %). Uudet positiiviset antinatiivi-DNA-vasta-ainetapaukset olivat myös yleisempiä radioimmunoanalyyseissä (15 % etanerseptiryhmässä ja 4 % lumelääkeryhmässä) ja *Crithidia luciliae* -määrityksessä (3 % etanerseptiryhmässä eikä yhtään lumelääkeryhmässä). Niiden etanerseptiryhmän potilaiden osuus, joille kehittyi kardioliipinivasta-aineita, oli niinkään suurempi kuin lumelääkeryhmässä. Pitkäaikaisen etanerseptihoidon vaikutusta autoimmuunitautien kehittymiseen ei tiedetä.

Yksittäisiä raportteja on tehty potilaista, joille kehittyi muita autovasta-aineita sellaisen lupuksen kaltaisen oireiston tai ihottumien yhteydessä, joiden kliininen kuva ja biopsia vastasivat subakuuttia kutaanista lupusta tai diskoidia lupusta. Näihin potilaisiin kuului reumatekijäpositiivisia potilaita.

Pansytopenia ja aplastinen anemia

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu esiintyneen pansytopeniaa ja aplastista anemiaa, joista osa oli kuolemaan johtaneita (ks. kohta 4.4).

Interstitiaali keuhkosairaus

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,06 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptiä ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,47 % (esiintymistiheys melko harvinainen). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu esiintyneen interstitiaalia keuhkosairautta (mukaan lukien pneumoniittia ja keuhkofibroosia), joista osa oli kuolemaan johtaneita.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Tutkimuksissa, joissa aikuispotilaita hoidettiin samanaikaisesti etanerseptillä ja anakinralla, vakavien infektioiden esiintyvyys oli suurempi yhdistelmähoidolla kuin pelkällä etanerseptihoidolla. 2 %:lle potilaista (3/139) kehittyi neutropenia (absoluuttinen neutrofiilien määrä $< 1\ 000 / \text{mm}^3$). Yhdelle potilaalle kehittyi neutropenian yhteydessä selluliitti, joka parantui sairaalahoidon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevien kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen vaiheiden aikana haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,54 % (esiintymistiheys melko harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen niiden vaiheiden aikana, jolloin voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 4,18 % (esiintymistiheys yleinen).

Autoimmuunihepatiitti

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,02 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,24 % (esiintymistiheys melko harvinainen).

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla

Yleisesti juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla haittatapahtumat olivat yhtä yleisiä ja samantyyppisiä kuin aikuisilla. Seuraavassa käsitellään eroavuuksia aikuisilla havaittuihin haittoihin nähden sekä muita erityispiirteitä.

Kliinisissä tutkimuksissa juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla (2–18-vuotiaat) esiintyneet infektiot olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja samantyyppisiä kuin avohoidossa olevilla lapsipotilailla yleensä. Vakavina haittavaikutuksina todettiin mm. vesirokkoa, johon liittyi aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka hävisivät ilman jälkitauteja (ks. myös kohta 4.4), appendisiittia, gastroenteriittia, masennusta/persoonallisuushäiriöitä, ihoahaavauksia, esofagiittia/gastriittia, A-ryhmän streptokokin aiheuttamaa septistä shokkia, tyypin I diabetes mellitusta, pehmytkudosinfektioita sekä postoperatiivisia haavainfektioita.

Eräässä tutkimuksessa 43:lla 69:stä (62 %) juveniilia idiopaattista artriittia sairastavasta lapsesta (4–17 -vuotiaita) esiintyi infektio kolmen kuukauden etanerseptihoidon aikana (osa 1, avoin tutkimus). Infektioiden esiintymistiheys ja vakavuusaste olivat samanlaisia 58 potilaalla, jotka olivat mukana 12 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla esiintyneet haittavaikutukset olivat tyypiltään ja esiintyvyydeltään samankaltaiset kuin etanerseptitutkimuksiin osallistuneilla, nivelreumaa sairastavilla aikuispotilailla. Useimmat haittavaikutuksista olivat lieviä. Kolmen kuukauden etanerseptihoidon aikana 69:llä juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella esiintyi yleisemmin useita haittavaikutuksia kuin 349:llä nivelreumaa sairastavalla aikuispotilaalla. Näitä haittavaikutuksia olivat mm. päänsärky (19 % potilaista, 1,7 tapahtumaa potilasvuotta kohti), pahoinvointi (9 %, 1 tapahtuma potilasvuotta kohti), mahakipu (19 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja oksentelu (13 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti).

Juveniilia idiopaattista artriittia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin neljä makrofagiaktivaatio-oireyhtymätapausta.

Haittavaikutukset läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla

Haittavaikutukset ovat samantyyppisiä läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla kuin aikaisemmissa tutkimuksissa läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla. Tämä todettiin 48 viikon tutkimuksessa, johon osallistui 211 läiskäpsoriaasia sairastavaa 4–17-vuotiaita lasta ja nuorta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

[liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei todettu kliinisissä tutkimuksissa nivelreumapotilailla. Suurin arvioitu annostaso on ollut laskimoon annettu kyllästysannos 32 mg/m² ja sitä seuraava ihonalaisesti annettu 16 mg/m² kahdesti viikossa. Yksi nivelreumapotilas pisti vahingossa itse virheellisesti 62 mg etanerseptiä ihonalaisesti kahdesti viikossa 3 viikon ajan ilman, että haittavaikutuksia ilmeni. Etanerseptille ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjät, ATC-koodi: L04AB01

Benepali on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

Tuumorinekroositekijä (TNF) on dominoiva sytokiini nivelreuman tulehdusprosessissa. Kohonneita TNF-tasoja esiintyy myös psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden nivelkalvoilla ja psoriaasiläiskissä sekä selkärankareumapotilaiden seerumissa ja synoviaalikudoksessa. Läiskäpsoriaasissa tulehdusta aiheuttavien solujen, mukaan lukien T-solujen, aiheuttama infiltraatio johtaa psoriaasialueilla suurentuneisiin TNF-tasoihin terveiden ihoalueiden tasoihin verrattuna. Etanersepti estää kilpailevasti TNF:n sitoutumista solun pintareseptoreihin ja estää siten TNF:n biologista aktiivisuutta. TNF ja lymfotoksiini ovat proinflammatorisia sytokiineja, jotka sitoutuvat kahteen erilliseen solun pintareseptoriin: 55 kilodaltonin (p55) ja 75 kilodaltonin (p75) tuumorinekroositekijäreseptoreihin (TNFR). Molemmat TNF-reseptorit esiintyvät luontaisesti solukalvoon sitoutuneina ja liukoisina muotoina. Liukoisten TNF-reseptorien oletetaan säätelevän TNF:n biologista aktiivisuutta.

TNF ja lymfotoksiini esiintyvät lähinnä homotrimeereinä, ja niiden biologinen aktiivisuus riippuu solun pinta-TNFR-risteämisestä. Dimeeriset liukoiset reseptorit, kuten etanersepti, hakeutuvat voimakkaammin TNF:ään kuin monomeeriset reseptorit ja ovat huomattavasti potentimpia kilpailevia TNF:n solureseptoreihin sitoutumisen estäjiä. Lisäksi immunoglobuliinin Fc-osan käyttö fuusioelementtinä dimeerisen reseptorin rakentamisessa merkitsee pitempää puoliintumisaikaa.

Vaikutusmekanismi

Nivelreumassa ja selkärankareumassa nivelissä ja läiskäpsoriaasin ihopatologiassa tapahtuvat muutokset välittyvät paljolti TNF:n säätelemän proinflammatoristen molekyylien verkoston kautta. Etanerseptin vaikutusmekanismin ajatellaan perustuvan siihen, että se estää kilpailevasti TNF:n sitoutumisen solun pinnan TNF-reseptoriin, mikä puolestaan estää TNF-välitteisiä soluvasteita tekemällä TNF:n biologisesti inaktiiviseksi. Etanersepti voi myös moduloida muiden TNF:n indusoimien tai säätelemien samaan signaalinvälitysketjuun kuuluvien molekyylien (esim. sytokiinit, adheesiomolekyylit tai proteinaasit) säätelemiä biologisia vasteita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tässä osassa esitetään tuloksia neljästä satunnaistetusta kontrolloidusta aikuispotilailla tehdystä nivelreumatutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä psoriaasiartriittitutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä selkärankareumatutkimuksesta, kahdesta aikuispotilailla tehdystä aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tutkimuksesta ja neljästä

aikuispotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta, kolmesta juveniilin idiopaattisen artriitin tutkimuksesta ja yhdestä lapsipotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta.

Aikuiset nivelreumapotilaat

Etanerseptin teho arvioitiin satunnaistetussa lumelääke-kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa arvioitiin 234 aikuista potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma ja joilla vähintään yksi mutta enintään neljä antireumaattista lääkettä (DMARD) ei ollut tehonnut. Potilaat saivat 10 mg tai 25 mg etanerseptiä tai lumelääkettä ihonalaisesti kahdesti viikossa 6 kuukauden ajan. Tämän kontrolloidun tutkimuksen tulokset ilmaistiin prosentuaalisena nivelreuman lievittymisenä käyttäen ACR-vastekriteerejä (American College of Rheumatology).

ACR 20 ja ACR 50 -vasteet olivat suuremmat etanerseptihoitoa saaneilla potilailla 3 ja 6 kuukauden kohdalla (ACR 20: etanersepti 62 % ja 59 %, lumelääke 23 % ja 11 % vastaavasti 3 ja 6 kuukauden kohdalla; ACR 50: etanersepti 41 % ja 40 %, lumelääke 8 % ja 5 % vastaavasti 3 ja 6 kuukauden kohdalla; $p < 0,01$ etanersepti vs lumelääke kaikkina tutkittuina ajankohtina sekä ACR 20 että ACR 50 -vasteiden osalta).

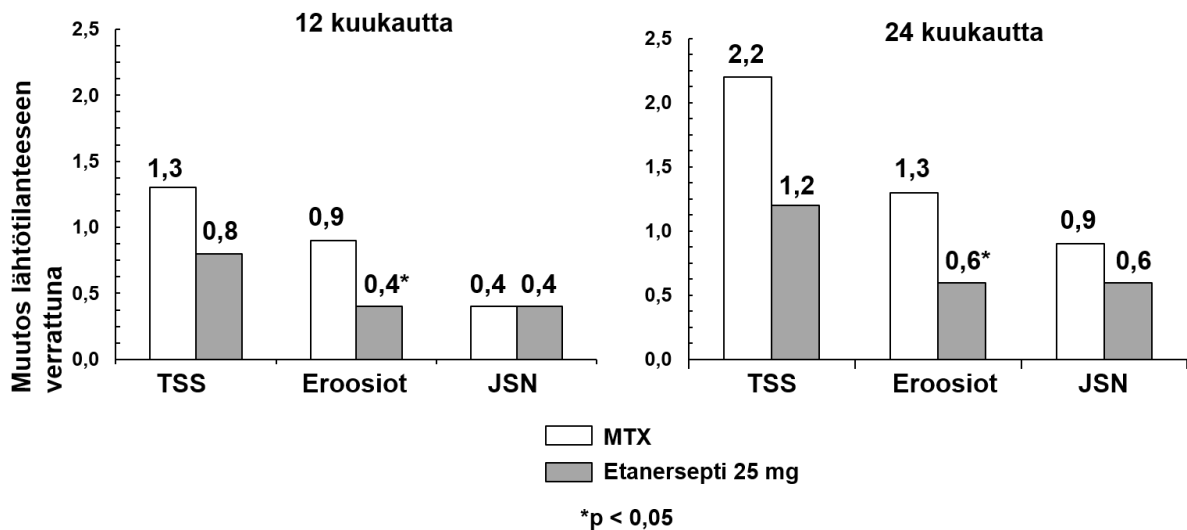
Noin 15 % etanerseptiä saaneista koehenkilöistä saavutti ACR 70 -vasteen 3 ja 6 kuukauden kohdalla, kun vastaava luku lumelääkeryhmässä oli alle 5 %. Etanerseptihoitoa saaneilla potilailla kliininen vaste ilmeni yleensä 1–2 viikon kuluttua, ja lähes aina 3 kuukauden sisällä, hoidon aloittamisesta. Annosvaste todettiin: 10 mg:n annoksella saatu vaste sijoittui lumelääkkeellä ja 25 mg:n annoksella saadun vasteen väliin. Etanersepti oli merkitsevästi parempi kuin lumelääke kaikkien ACR-kriteerien perusteella, mutta myös ACR-kriteereihin kuulumattomien nivelreuman aktiivisuutta arvioivien mittareiden, kuten aamujäykkyyden, perusteella. Toimintakykyindeksi (HAQ), johon sisältyivät toimintakyvyn heikkeneminen, vitaalisuus, psyykinen terveys, yleinen terveydentila ja nivelreumaan liittyvät terveydentilan alakohdat, määritettiin 3 kuukauden välein tutkimuksen aikana. Kaikkien toimintakykyindeksin alakohtien tulokset paranivat etanerseptillä saaneilla potilailla vertailupotilaisiin nähden 3 ja 6 kuukauden kohdalla.

Etanerseptihoidon lopettamisen jälkeen nivelreuman oireet palautuivat yleensä kuukaudessa. Avoimista tutkimuksista saatujen tulosten mukaan etanerseptihoidon aloittaminen uudelleen korkeintaan 24 kuukauden tauon jälkeen tuotti potilaille yhtä vahvan vasteen kuin ilman taukoja annettu etanerseptihoito. Pitkäkestoisesti pysyviä vasteita on havaittu aina 10 vuoteen asti avoimissa jatkohoitotutkimuksissa, joissa potilaat saivat etanerseptillä tauotta.

Etanerseptin tehoa verrattiin metotreksaatin tehoon satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa ensisijaisena päätetapahtumana oli sokkoutettu röntgenologinen arviointi. Tutkimuksessa arvioitiin 632 aikuispotilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma (< 3 vuotta kestänyt) ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet metotreksaattihoitoa. Etanerseptiä annosteltiin joko 10 mg tai 25 mg ihonalaisesti kahdesti viikossa 24 kuukauden ajan. Metotreksaatin viikkoannoksia nostettiin kahdeksan ensimmäisen tutkimusviikon aikana asteittain 7,5 mg:sta korkeintaan 20 mg:aan, ja hoitoa jatkettiin 24 kuukautta. Kliininen paraneminen, mukaan lukien vaikutuksen alkaminen 2 viikon sisällä, 25 mg etanerseptiä saaneilla potilailla oli samankaltaista kuin aiemmissa tutkimuksissa ja se säilyi 24 kuukauden ajan. Lähtötilanteessa potilaiden toimintakyky oli kohtalaisesti heikentynyt; HAQ-arvojen keskiarvon ollessa 1,4–1,5. Etanerseptihoito 25 mg:n annoksella sai aikaan merkittävää paranemista 12 kuukauden kohdalla, jolloin 44 % potilaista saavutti normaalia toimintakykyä kuvaavan HAQ-arvon (< 0,5). Tämä saavutettu hyöty säilyi edelleen tutkimuksen toisena vuonna.

Tässä tutkimuksessa rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenologisesti ja ilmaistiin Sharpin luokittelun (Total Sharp Score, TSS) sekä sen osien (eroosioaste ja nivelraonkaventuminen, JSN) muutoksina. Käsien/ranteiden ja jalkojen röntgenkuvat katsottiin tutkimuksen alussa ja 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. 10 mg:n etanerseptiannoksella oli säännönmukaisesti heikompi vaikutus rakenteellisiin vaurioihin kuin 25 mg:n etanerseptiannoksella. 12 ja 24 kuukauden kohdalla etanersepti 25 mg oli merkitsevästi metotreksaattia tehokkaampi eroosioasteella mitattuna. Erot TSS- ja JNS-tuloksissa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin ja etanersepti 25 mg:n välillä. Tutkimuksen tulokset on esitettyalla olevassa kuvaajassa.

Röntgenologinen progressio: etanerseptin ja metotreksaatin vertailu potilailla, joilla nivelreuma kestänyt < 3 vuotta



Toisessa aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin kliinistä tehoa, turvallisuutta ja röntgenologista progressiota nivelreumapotilailla, joita hoidettiin vain etanerseptillä (25 mg kahdesti viikossa), vain metotreksaattilla (7,5–20 mg viikossa, mediaaniannos 20 mg) tai etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmähoidolla (lääkkeet aloitettiin yhtä aikaa). Eri hoitoja verrattiin 682 aikuispotilaalla, joilla oli ollut aktiivinen nivelreuma 6 kk:n – 20 vuoden ajan (mediaaniaika 5 vuotta) ja joille ei kehittynyt tyydyttävää vastetta vähintään 1 antireumaattiseen lääkkeeseen (DMARD), joka ei ollut metotreksaatti.

Etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmällä hoidettujen potilaiden ACR 20-, ACR 50- ja ACR 70 -vasteet sekä DAS- ja HAQ-arvot olivat parantuneet 24 ja 52 viikon kohdalla verrattuna potilaisiin, jotka kuuluivat jompaankumpaan yhtä hoitoa saaneeseen ryhmään (tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa). Etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmällä saavutettiin 24 kuukauden jälkeen merkittävä hyötyä verrattuna etanerseptin tai metotreksaatin käyttöön yksinään.

Kliininen teho tulokset 12 kuukauden kohdalla: etanersepti vs. metotreksaatti vs. etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen

Päätetapahtuma		Metotreksaatti (n = 228)	Etanersepti (n = 223)	Etanersepti + metotreksaatti (n = 231)
ACR- vasteet ^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	(Pistemäärä ^b)Lähtötasoarvo	5,5	5,7	5,5
	(Pistemäärä ^b) Viikko 52	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remissio ^c	14 %	18 %	37 % ^{†, Φ}
HAQ	Lähtötasoarvo	1,7	1,7	1,8
	Viikko 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Niiden potilaiden, jotka eivät olleet tutkimuksessa mukana 12 kuukautta kestäneen seurannan loppuun asti, katsottiin jääneen ilman hoitovastetta.

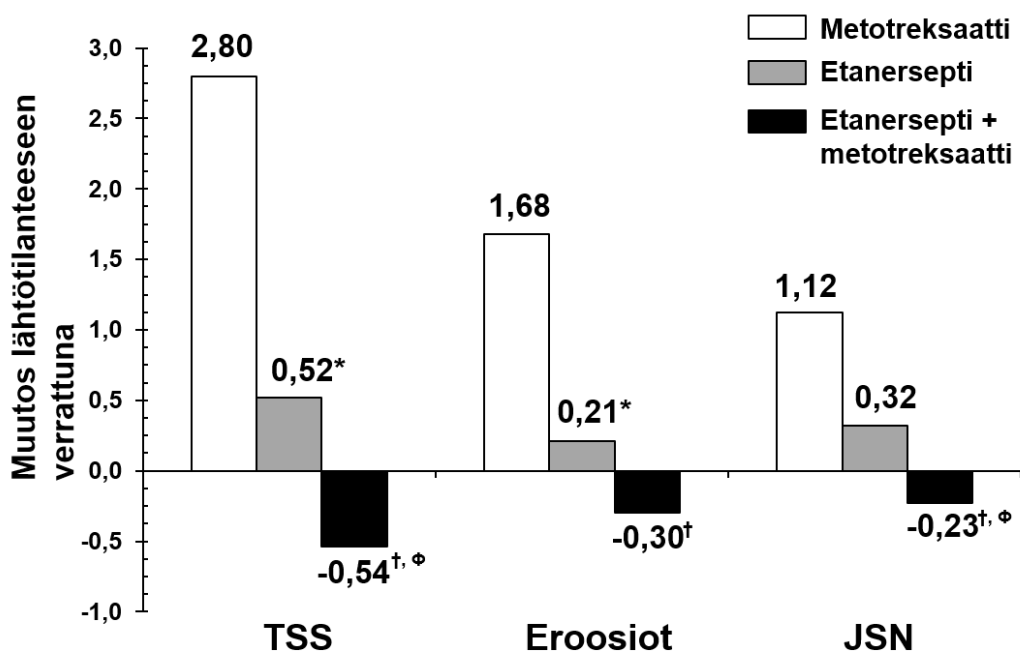
^b DAS-arvot ovat keskiarvoja.

^c Remissioksi määritely: DAS < 1,6.

Parittainen vertailu, p-arvot: † = p < 0,05 vertailussa etanersepti + metotreksaatti vs metotreksaatti ja Φ = p < 0,05 vertailussa etanersepti + metotreksaatti vs etanersepti.

Taudin röntgenologinen progressio oli 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähäisempää etanerseptiryhmässä kuin metotreksaattiryhmässä, kun taas yhdistelmähoito oli merkitsevästi parempi kuin kumpikaan hoito yksinään röntgenologisen progression hidastamisessa (katso alla oleva kuva).

Röntgenologinen progressio: etanersepti vs metotreksaatti vs etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen (12 kuukauden tulokset)



Parittainen vertailu, p-arvot: * = $p < 0,05$ vertailussa etanersepti vs metotreksaatti, † = $p < 0,05$ vertailussa etanersepti + metotreksaatti vs metotreksaatti ja $\Phi = p < 0,05$ vertailussa etanersepti + metotreksaatti vs etanersepti.

Myös 24 kuukautta jatkuneen hoidon jälkeen etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmällä saavutettiin merkittävää hyötyä verrattuna etanerseptin tai metotreksaatin käyttöön yksinään. Samoin etanersepti-monoterapialla saavutettiin merkittävää hyötyä verrattuna metotreksaatin käyttöön yksinään myös 24 kuukauden jälkeen.

Analyysissä, jossa katsottiin kaikkien tutkimuksessa mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin edenneen, niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt (TSS-muutos $\leq 0,5$) 24 kuukauden hoidon aikana, oli etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla korkeampi (62 %) kuin etanerseptiä yksinään (50 %) tai metotreksaattia yksinään (36 %; $p < 0,05$) saaneilla potilailla. Ero pelkällä etanerseptillä tai pelkällä metotreksaatilla hoidettujen potilaiden välillä oli myös merkittävä ($p < 0,05$). Koko 24 kuukauden ajan tutkimuksessa mukana olleista potilaista 78 %:lla etanerseptiä ja metotreksaattia, 70 %:lla etanerseptiä yksinään ja 61 %:lla metotreksaattia yksinään saaneista potilaista tauti ei ollut edennyt.

Etanersepti-hoidon 50 mg (kaksi 25 mg:n ihonalaista injeksiota) kerran viikossa tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 420 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelreuma. Tässä tutkimuksessa 53 potilaalle annettiin lumelääkettä, 214 potilaalle 50 mg etanerseptiä kerran viikossa ja 153 potilaalle 25 mg etanerseptiä kahdesti viikossa. Teho- ja turvallisuusprofiilit nivelreuman merkkien ja oireiden hoidossa olivat 8 viikon kohdalla molemmissa etanersepti-hoitohaaroissa keskenään vertailukelpoiset. Tutkimustulokset eivät kuitenkaan olleet 16 viikon kohdalla vertailukelpoisia (ei-inferiorinen) näiden kahden hoitohaaran välillä. Yhden 50 mg/ml etanersepti-injektion todettiin olevan biologisesti samanarvoinen kuin annettaessa samanaikaisesti kaksi 25 mg/ml injeksiota.

Aikuiset psoriaasiartriittipotilaat

Etanerseptin tehoa tutkittiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 205 psoriaasiartriitti-potilasta. Potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita, ja heillä oli aktiivinen psoriaasiartriitti (≥ 3 turvonnutta niveltä ja ≥ 3 aristavaa niveltä) vähintään yhtenä seuraavista muodoista: (1) DIP-artriitti; (2) polyartriitti (ei reumakyhmyjä, potilaalla myös psoriaasi); (3) mutiloiva artriitti; (4) epäsymmetrinen psoriaasiartriitti; tai (5) spondylartropatia. Potilailla oli lisäksi läiskäpsoriaasi, läiskät läpimitaltaan ≥ 2 cm.

Potilaita oli aiemmin hoidettu tulehduskipulääkkeillä (NSAID, 86 %), antireumaattisilla lääkkeillä (DMARD, 80 %) ja kortikosteroideilla (24 %). Samanaikaista metotreksaattilääkitystä (stabiili ≥ 2 kuukautta) voitiin jatkaa vakiintuneella annoksella ≤ 25 mg metotreksaattia/viikko. Etanersepti 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annos-vastetutkimuksiin) tai lumelääke annosteltiin ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan. Kaksoissokkotutkimuksen päätyttyä potilaalla oli mahdollisuus siirtyä avoimeen, pitkäaikaiseen, 2 vuotta kestävään jatkotutkimukseen.

Kliiniset vasteet ilmaistiin niiden potilaiden prosentuaalisena osuutena, jotka saavuttivat ACR 20-, ACR 50- ja ACR 70 -vasteen, sekä prosentuaalisena psoriaasiartriitin lievittymisenä käyttäen PsARC-vastekriteerejä (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Tulokset on kerätty alla olevaan taulukkoon.

Psoriaasiartriittipotilaiden vasteet lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa

Psoriaasiartriittivaste		Prosenttia potilaista	
		Lumelääke n = 104	Etanersepti ^a n = 101
ACR 20	Kuukausi 3	15	59 ^b
	Kuukausi 6	13	50 ^b
ACR 50	Kuukausi 3	4	38 ^b
	Kuukausi 6	4	37 ^b
ACR 70	Kuukausi 3	0	11 ^b
	Kuukausi 6	1	9 ^c
PsARC	Kuukausi 3	31	72 ^b
	Kuukausi 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanerseptiä ihonalaisesti kahdesti viikossa

^b $p < 0,001$, etanersepti vs lumelääke

^c $p < 0,01$, etanersepti vs lumelääke

Etanerseptiä saaneiden psoriaasiartriittipotilaiden kliininen vaste oli ilmeinen ensimmäisen käynnin (4 viikkoa) yhteydessä, ja se säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Etanersepti oli merkittävästi lumelääkettä parempi kaikilla taudin aktiivisuutta määrittävillä mittareilla tarkasteltuna ($p < 0,001$) ja vasteet olivat samanlaiset sekä samanaikaisen metotreksaattihoidon kanssa että ilman sitä.

Psoriaasiartriittipotilaiden elämänlaatua arvioitiin jokaisena seuranta-ajankohtana toimintakykyarviokyselyn (HAQ) toimintakykyindeksin avulla. Toimintakykyindeksin arvo oli merkittävästi parantunut etanerseptillä hoidetuilla psoriaasiartriittipotilailla kaikkina ajankohtina suhteessa lumelääkeryhmään ($p < 0,001$).

Psoriaasiartriittitutkimuksessa arvioitiin röntgenologisia muutoksia käsissä ja ranteissa tutkimuksen alussa sekä 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua. Modifioitu TSS 12 kuukauden kohdalla on esitetty alla olevassa taulukossa. Analyysissä, jossa tutkimuksen mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin katsottiin edenneen, niiden potilaiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (TSS muutos $\leq 0,5$) 12 kuukauden kohdalla, oli suurempi etanerseptiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (73 % vs 47 %, $p \leq 0,001$). Etanerseptin teho säilyi röntgenologisesti arvioituna potilailla, joiden hoitoa jatkettiin 2 vuoden ajan. Perifeeristen nivelien vaurioitumisen hidastuminen todettiin potilailla, joilla oli taudin symmetrinen, useita niveliä sairastuttava muoto.

Vuosittainen muutos (SE) lähtötilanteeseen verrattuna ”Total Sharp Score” -lukuna

Aika	Lumelääke (n = 104)	Etanersepti (n = 101)
Kuukausi 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard error, keskvirhe

^a p = 0,0001

Kaksoissokkoviheen aikana etanerseptihoito paransi fyysistä toimintakykyä, ja tämä hyöty säilyi pidemmän, yhteensä 2 vuotta kestäneen, altistumisen ajan. Tutkittujen potilaiden vähäisen määrän vuoksi etanerseptin tehosta ei ole tarpeeksi näyttöä potilailla, jotka sairastavat selkärankareumatyypistä tai mutiloiva artriitti -tyyppistä psoriaasiartriittia.

Psoriaasiartriittipotilailla ei ole tehty tutkimusta, jossa olisi käytetty annostelua 50 mg kerran viikossa. Näyttö kerran viikossa -annostelun tehosta tässä potilasryhmässä perustuvat selkärankareumapotilailla tehdyistä tutkimuksista saatuun tietoon.

Aikuiset selkärankareumapotilaat

Etanerseptin tehoa selkärankareuman hoidossa tutkittiin kolmessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa verrattiin etanersepti 25 mg:n kahdesti viikossa -annostelua lumelääkkeeseen. Tutkimuksiin osallistui 401 potilasta. Näistä potilaista 203 hoidettiin etanerseptillä. Kolmesta tutkimuksesta laajimpaan (n = 277) osallistuneet potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita, ja he sairastivat aktiivista selkärankareumaa, joka määriteltiin VAS-kipumittarin asteikolla arvoksi ≥ 30 mitattaessa keskimääräistä aamujäykkyyden kestoa ja voimakkuutta. Tämän lisäksi potilaalla piti olla ≥ 30 VAS-asteikon pistettä vähintään kahdessa seuraavista kolmesta parametrissa: potilaan kokonaisarvio omasta tilastaan; yöllisen selkävun ja yleisen selkävun VAS-keskiarvo; kymmenestä Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) -toimintakykyindeksin kysymyksestä saatu keskiarvo. Potilaiden antireumaattista lääkitystä (DMAR), tulehduskipulääkitystä (NSAID) tai kortikosteroidilääkitystä voitiin jatkaa muuttumattomilla annoksilla. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joiden selkäranka oli täysin jäykistynyt. Etanersepti 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annos-vastetutkimuksiin) tai lumelääke annosteltiin 138 potilaalle ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan.

Tehon primaarimittarina (ASAS 20) pidettiin ≥ 20 %:n paranemaa vähintään kolmessa neljästä Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) -kriteeristä (potilaan kokonaisarvio, selkäkipu, BASFI ja tulehdus) ja sitä, että neljännessä kriteerissä ei tapahtunut huononemista. ASAS 50- ja 70-vasteissa käytettiin vastaavia kriteerejä:

ASAS 50 -vasteessa vähintään 50 % parantuminen tai ASAS 70 -vasteessa vähintään 70 % parantuminen.

Lumelääkkeeseen verrattuna etanerseptihoidolla saavutettiin merkitsevästi enemmän parantumista ASAS 20-, ASAS 50- ja ASAS 70 -vasteissa niinkin varhaisessa vaiheessa kuin 2 viikon kuluttua hoidon aloituksesta.

Selkärankareumaa sairastavien potilaiden vasteet plasebokontrolloidussa tutkimuksessa

Selkärankareumavaste	Prosenttia potilaista	
	Lumelääke n = 139	Etanersepti n = 138
ASAS 20		
2 viikkoa	22	46 ^a
3 kuukautta	27	60 ^a
6 kuukautta	23	58 ^a
ASAS 50		
2 viikkoa	7	24 ^a
3 kuukautta	13	45 ^a
6 kuukautta	10	42 ^a
ASAS 70		
2 viikkoa	2	12 ^b
3 kuukautta	7	29 ^b
6 kuukautta	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanersepti vs lumelääke

^b p = 0,002, etanersepti vs lumelääke

Osalla etanerseptiä saaneista selkärankareumapotilaista kliininen vaste oli todettavissa ensimmäisen käynnin aikana (2 viikkoa), ja vaste säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Vasteet olivat potilailla samanlaiset riippumatta siitä, käytettiin lähtötilanteessa muuta samanaikaista lääkitystä.

Samanlaiset tulokset saatiin kahdesta pienemmästä selkärankareumatutkimuksesta.

Neljännessä tutkimuksessa arvioitiin kerran viikossa (kahtena ihonalaisena 25 mg:n injektiona) annetun 50 mg:n etanerseptiannoksen turvallisuutta ja tehoa verrattuna kahdesti viikossa annettuun 25 mg:n etanerseptiannokseen. Tähän kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen osallistui 356 selkärankareumapotilasta. Kerran viikossa annetun 50 mg:n etanerseptihoidon turvallisuus- ja tehoprofiilit olivat samanlaiset kuin kahdesti viikossa annettulla 25 mg:n etanerseptillä.

Aikuispotilaat, joilla on aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Tutkimus 1

Etanerseptin tehoa potilailla, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (nr-AxSpa), arvioitiin satunnaistetussa 12 viikon lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa. Tutkimuksessa seurattiin 215 aikuispotilasta (modifioitu hoitoaikeen mukainen eli intent-to-treat-populaatio), jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta ja jotka olivat iältään 18–49-vuotiaita. Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New York-kriteerejä. Potilailla tuli myös olla riittämätön vaste tai huono sietokyky kahdelle tai useammalle tulehduskipulääkkeelle (NSAID). Kaksoissokkojakson aikana potilaat saivat etanerseptiä 50 mg viikossa tai lumelääkettä 12 viikon ajan. Tehon primaarimittarina (ASAS 40) pidettiin 40 %:n paranemaa vähintään kolmessa neljästä ASAS-kriteeristä ja sitä, että neljännessä kriteerissä ei tapahtunut huononemista. Kaksoissokkojaksoa seurasi avoin jakso, jonka aikana kaikki potilaat saivat etanerseptiä 50 mg viikossa jopa 92 lisäviikon ajan. Risti-suoliluunivelen ja selkärangan magneettikuvaus suoritettiin, jotta voitaisiin arvioida tulehdusta lähtötilanteessa ja viikolla 12 ja 104.

Lumelääkehoitoon verrattuna etanerseptihoidolla saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi suuremmat ASAS 40-, ASAS 20- ja ASAS 5/6 -vasteet. Myös osittaisen ASAS-remission ja BASDAI 50 -arvon saavutti merkittävästi suurempi osa näistä potilaista. Viikon 12 tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Tehovaste lumelääkekontrolloidussa nr-AxSpa-tutkimuksessa (aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta): päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus

Kaksoissokkoutetut kliiniset vasteet viikolla 12	Lumelääken = 106–109*	Etanersepti 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 osittainen remissio	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Jotkut potilaat eivät antaneet täydellisiä tietoja kaikista päätetapahtumista.

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: p < 0,001, ^b: < 0,01 ja ^c: < 0,05; p-arvot etanerseptiä ja lumelääkettä verrattaessa.

Etanerseptiä saavilla potilailla havaittiin viikolla 12 tilastollisesti merkitsevää paranemista magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä (SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada). Vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 3,8 etanerseptillä hoidetuilla potilailla (n = 95) ja 0,8 lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla (n = 105) (p < 0,001). Viikolla 104 kaikilla etanerseptillä hoidetuilla potilailla keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä 4,64 (n = 153) ja selkärangan SPARCC-pistemäärässä 1,40 (n = 154).

Muutos lähtötilanteesta viikolle 12 oli tilastollisesti merkitsevästi parempi etanerseptillä kuin lumelääkkeellä suurimmassa osassa terveyteen liittyvistä elämänlaatuarvioinneista ja fyysisen toimintakyvyn arvioinneista, mukaan lukien BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D -kokonaisindeksi ja SF-36-mittarin fyysisen toimintakyvyn komponentti.

Etanerseptiä saaneiden nr-AxSpa-potilaiden kliininen vaste oli havaittavissa ensimmäisen käynnin aikana (viikon 2 kohdalla), ja vaste säilyi 2 hoitovuoden ajan. Terveyteen liittyvän elämänlaadun ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen säilyivät myös koko kahden hoitovuoden ajan. Mitään uusia turvallisuuslöydöksiä ei ilmennyt 2 vuoden aikana. Viikolla 104 selkärangan röntgentutkimuksessa 8 potilasta olivat edenneet mukailun New Yorkin radiologisen luokittelun mukaan pistemäärissä bilateraaliseen luokkaan 2, mikä viittaa aksiaaliseen spondylartriittiin.

Tutkimus 2

Etanerseptihoidon lopettamista ja jatkamista potilailla, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (nr-AxSpa) ja joiden vaste oli riittämätön (inaktiivinen tauti, joka oli määritelty sairauden aktiivisuutta C-reaktiivisen proteiinin perusteella kuvaavina ASDAS-CRP-pisteinä [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) C-reactive protein (CRP)] alle 1,3), arvioitiin avoimessa, faasin 4, kolmen jakson monikeskustutkimuksessa 24 hoitoviikon jälkeen.

Tutkimuksessa oli mukana 209 aikuispotilasta, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (ikä 18–49 vuotta). Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit (mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New Yorkin kriteerejä), joilla oli magneettikuvauksella todettu (magneettikuvauksessa aktiivinen tulehdus, joka viittaa voimakkaasti spondylartriittiin liittyvään sakroiliittiin) ja/tai positiivinen hsCRP (joksi määritelty herkän C-reaktiivisen proteiinin [hsCRP] pitoisuus > 3 mg/l) sekä aktiivisia oireita, joiksi määriteltiin seulontakäynnillä ASDAS CRP -pisteet vähintään 2,1. Nämä potilaat saivat ensimmäisessä jaksossa 24 viikon ajan avointa etanerseptihoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain sekä vakaata peruslääkitystä tulehduskipulääkkeillä optimaalisesti siedettynä tulehdusta hillitseväksi annostuksena. Potilailla piti olla myös riittämätön vaste kahteen tai useampaan tulehduskipulääkkeeseen tai he eivät sietäneet näitä. Viikon 24 aikapisteessä 119 (57 %) potilaalla oli inaktiivinen sairaus, joten he jatkoivat toiseen jaksoon, joka oli 40 viikkoa

kestävä hoidon lopetusvaihe, jossa potilaat lopettivat etanerseptin käytön. Perushoitona käytetty tulehduskipulääkitys kuitenkin jatkui. Tehon primaarimittari oli sairauden paheneminen (määriteltiin sairauden aktiivisuutta laskon [ESR] perusteella kuvaavina ASDAS-ESR-pisteinä vähintään 2,1) Etanerseptihoidon lopettamisen jälkeisten 40 viikon aikana. Potilaat, joiden sairaus paheni, jatkoivat etanerseptihoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain 12 viikon ajan (kolmas jakso).

Toisessa jaksossa niiden potilaiden osuus, joilla oli ≥ 1 sairauden paheneminen, lisääntyi 22 %:sta (25/112) viikon 4 aikapisteessä 67 %:iin (77/115) viikon 40 aikapisteessä. Sairaus paheni jossakin aikapisteessä etanerseptihoidon lopettamisen jälkeisten 40 viikon aikana kaikkiaan 75 %:lla (86/115) potilaista.

Tutkimuksen 2 keskeinen toissijainen tavoite oli arvioida sairauden pahenemiseen kuluva aikaa etanerseptihoidon lopettamisen jälkeen sekä lisäksi verrata sairauden pahenemiseen kuluva aikaa niihin tutkimuksen 1 potilaisiin nähden, jotka täyttivät tutkimuksen 2 hoidon lopettamista koskevaan vaiheeseen mukaan tulon edellytykset ja jatkoivat etanerseptihoitoa.

Sairauden pahenemiseen etanerseptihoidon lopettamisen jälkeen kuluneen ajan mediaani oli 16 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 13–24 viikkoa). Alle 25 %:lla tutkimuksen 1 potilaista, joiden hoitoa ei lopetettu, sairaus paheni 40:tä viikkoa vastaavana ajanjaksona, kuten tutkimuksen 2 toisessa jaksossa. Sairauden pahenemiseen kulunut aika oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi tutkittavilla, jotka lopettivat etanerseptihoidon (tutkimus 2), verrattuna jatkuvaa etanerseptihoitoa saaneisiin tutkittaviin (tutkimus 1), $p < 0,0001$.

Niistä 87 potilaasta, jotka tulivat mukaan kolmanteen jaksoon ja jatkoivat etanerseptihoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain 12 viikon ajan, 62 %:lla (54/87) tauti rauhoittui inaktiiviseksi, ja näistä 50 %:lla taudin rauhoittuminen tapahtui 5 viikon kuluessa (95 %:n luottamusväli: 4–8 viikkoa)

Aikuiset läiskäpsoriaasipotilaat

Etanerseptia suositellaan käytettäväksi kohdan 4.1 käyttöaiheiden mukaisesti. Kohderyhmän potilaat, joiden ei katsottu saavuttaneen vastetta, eivät joko saavuttaneet riittävää vastetta (PASI < 50 tai PGA vähemmän kuin ”hyvä”) tai heidän tautinsa paheni hoidon aikana. Näille potilaille annettiin systeemistä hoitoa riittävällä annoksella tarpeeksi pitkän ajan, jotta vaste vähintään yhdelle kolmesta mainitusta systeemihoidosta voitiin arvioida.

Etanerseptin tehokkuutta muihin systeemiin hoitoihin verrattuna ei ole arvioitu tutkimuksissa, joissa verrattaisiin etanerseptiä muihin systeemisesti annettaviin hoitoihin potilailla, joilla on keskivaikkea tai vaikea psoriaasi (ja jotka vastaavat muihin systeemiin hoitoihin). Sen sijaan etanerseptin turvallisuutta ja tehoa on tutkittu neljässä satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Ensisijaisena tehoa mittaavana päätetapahtumana kaikissa neljässä tutkimuksessa oli kustakin hoitoryhmästä löytyvä potilasmäärä, joka saavutti 12 viikossa PASI 75 -indeksin (vähintään 75 %:n parannus psoriaasialueen ja -vaikeusasteen indeksin pisteytyksessä lähtötasoon verrattuna).

Tutkimus 1, joka oli vaiheen II-tutkimus, suoritettiin potilailla, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja joilla oli aktiivinen mutta kliinisesti vakaa läiskäpsoriaasi (≥ 10 % vartalon pinta-alasta). Satakaksitoista (112) potilasta satunnaistettiin saamaan etanerseptiä 25 mg (n = 57) tai lumelääkettä (n = 55) kahdesti viikossa 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa 2 seurattiin 652 kroonista läiskäpsoriaasipotilasta ja hyödynnettiin samoja sisäänottokriteerejä kuin ensimmäisessä tutkimuksessa. Tämän lisäksi potilaiden PASI (Psoriaasialue ja -vaikeusaste-indeksi) -pisteiden piti olla tutkimuksen sisäänottovaiheessa vähintään 10. Etanerseptiä annettiin seuraavanlaisin annostuksin: 25 mg kerran viikossa, 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kahdesti viikossa kuutena peräkkäisenä kuukautena. Potilaat saivat 12 ensimmäisen kaksoissokkotutkimusviikon aikana lumelääkettä tai etanerseptiä yhdellä edellä mainituista kolmesta annostuksista. 12 hoitoviikon jälkeen lumelääkeryhmässä olevat potilaat aloittivat sokkoutetun

etanerseptihoidon (25 mg kahdesti viikossa). Potilailla, jotka olivat aktiivihoitoryhmissä, jatkettiin alkuperäistä satunnaistettua annostusta viikkoon 24 asti.

Tutkimuksessa 3 seurattiin 583 potilasta, jotka valittiin tutkimukseen samoilla kriteereillä kuin tutkimuksessa 2. Tutkimuksessa mukana olleet potilaat saivat etanerseptiä joko 25 mg tai 50 mg tai lumelääkettä kahdesti viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 25 mg etanerseptiä kahdesti viikossa vielä 24 viikkoa.

Tutkimuksessa 4 seurattiin 142 potilasta, jotka valittiin tutkimukseen samoilla kriteereillä kuin tutkimuksissa 2 ja 3. Tässä tutkimuksessa olevat potilaat saivat 50 mg etanerseptiä tai lumelääkettä kerran viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 50 mg etanerseptiä kerran viikossa toiset 12 viikkoa.

Tutkimuksessa 1 etanerseptillä hoidettu ryhmä saavutti merkitsevästi korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (30 %) kuin ryhmä, joka sai lumelääkettä (2 %) ($p < 0,0001$). Viikolla 24 etanerseptillä hoidetusta ryhmästä 56 % potilaista saavutti PASI 75 -vasteen, kun taas lumelääkeryhmässä vastaava määrä oli 5 %. Tutkimusten 2, 3 ja 4 avaintulokset on esitetty alla.

Psoriaasipotilaiden vasteet tutkimuksissa 2,3 ja 4

Vaste (%)	Tutkimus 2					Tutkimus 3			Tutkimus 4		
	Lume-lääke	Etanersepti				Lume-lääkebo	Etanersepti		Lume-lääke	Etanersepti	
		25 mg BIW	50 mg BIW	25 mg BIW	50 mg BIW		50 mg QW	50 mg QW			
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
vko 12	vko 12	vko 24 ^a	vko 12	vko 24 ^a	vko 12	vko 12	vko 12	vko 12	vko 12	vko 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , puhdas tai melkein puhdas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ lumelääkkeeseen verrattuna

^a Viikolla 24 tutkimuksissa 2 ja 4 ei tehty tilastollista vertailua lumelääkkeeseen, koska alkuperäinen lumelääkeryhmä sai etanerseptiä 25 mg kahdesti viikossa (BIW) tai 50 mg kerran viikossa (QW) viikosta 13 viikkoon 24.

^b Dermatologist Static Global Assessment. Puhdas tai melkein puhdas määritelmä: 0 tai 1 asteikolla 0–5.

Etanerseptiä saavilla läiskäpsoriaasipotilailla todettiin merkittävä vaste ensikäynnillä (2 viikon kohdalla) lumelääkkeeseen verrattuna, ja vaste säilyi kaikkien 24 hoitoviikon ajan.

Tutkimukseen 2 kuului myös jakso, jossa potilailta, jotka saavuttivat vähintään 50 %:n PASI-indeksiparannuksen viikolla 24, lopetettiin hoito. Potilaita seurattiin hoidottomana aikana mahdollisen rebound-ilmiön varalta (PASI \geq 150 % lähtötasosta) ja relapsin (vähintään puolet lähtötason ja viikon 24 välillä saavutetusta parantumisesta menetetty) alkuun kuluvan ajan määrittämiseksi. Kyseisen ajanjakson aikana psoriaasin oireet palasivat vähitellen (keskimääräinen aika taudin relapsiin 3 kuukautta). Taudin uudelleen-aktivoitumista tai psoriaasikseen viittaavia vakavia haittavaikutuksia ei ilmennyt. Tutkimuksesta saatiin kohtuullisesti näyttöä sen tueksi, että etanerseptihoito kannattaa aloittaa uudelleen potilaille, jotka alun perin vastasivat hoitoon.

Tutkimuksessa 3 suurimmalla osalla (77 %) potilaista, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan etanerseptiä 50 mg kahdesti viikossa ja joiden annostusta vähennettiin viikolla 12 annokseen 25 mg

kahdesti viikossa, säilyi PASI 75 -vaste viikon 36 loppuun asti. Niillä potilailla, jotka saivat etanerseptiä 25 mg kahdesti viikossa koko tutkimuksen ajan, PASI 75 -vaste parani koko ajan viikolta 12 viikolle 36.

Tutkimuksessa 4 suurempi määrä etanerseptiryhmän potilaista (38 %) saavutti PASI 75 -vasteen viikolla 12 lumelääkeryhmään (2 %) verrattuna ($p < 0,0001$). Tehovaste parani koko ajan niillä potilailla, jotka saivat etanerseptiä 50 mg kerran viikossa koko tutkimuksen ajan. Viikolla 24 PASI 75 -vasteen saavutti 71 % näistä potilaista.

Enimmillään 34 kuukautta kestäneissä pitkäaikaisissa avoimissa tutkimuksissa, joissa etanerseptiä annettiin ilman taukoja, kliiniset vasteet säilyivät ja turvallisuustulokset olivat verrannollisia lyhytaikaisista tutkimuksista saatuihin tuloksiin.

Kliinisen tutkimustiedon analysoinnissa ei ilmennyt sellaisia perussairauden piirteitä, joiden perusteella voitaisiin valita sopiva annostusvaihtoehto (jaksoittainen tai jatkuva). Tästä johtuen jaksoittaisen tai jatkuvan hoitovaihtoehdon valinnan on perustuttava lääkärin harkintaan ja potilaan yksilöllisiin tarpeisiin.

Etanerseptivasta-aineet

Etanerseptin vasta-aineita on löydetty joidenkin etanerseptillä hoidettujen henkilöiden seerumista. Nämä vasta-aineet ovat yleensä olleet ei-neutralisoivia ja ohimeneviä. Vasta-aineiden muodostuksen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei vaikuta olevan korrelaatiota.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

Etanerseptin turvallisuutta ja tehoa tutkittiin kaksiosaisessa tutkimuksessa 69:llä taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella, joilla oli monentyypistä taudin puhkeamisvaiheen juveniilia idiopaattista artriittia (polyartriittia, oligoartriittia, yleisoireista artriittia). Tutkimukseen otettiin 4-17-vuotiaita potilaita, joilla oli kohtalainen tai erittäin aktiivinen taudinkulultaan polyartikulaarinen juveniili idiopaattinen artriitti, johon metotreksaatti ei tehonnut tai jotka eivät sietäneet sitä. Potilaille annosteltiin vakioannos yhtä ei-steroidista tulehduskipulääkettä ja/tai prednisonia ($< 0,2$ mg/kg päivässä tai enintään 10 mg). Tutkimuksen ensimmäisessä osassa kaikki potilaat saivat etanerseptiä kahdesti viikossa ihonalaisesti 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos). Tutkimuksen toisessa osassa potilaat, joilla todettiin kliininen vaste 90 päivän kuluttua hoidon alkamisesta, satunnaistettiin jatkamaan etanerseptihoitoa tai saamaan lumelääkettä neljän kuukauden ajan ja taudin pahenemista arvioitiin. Vaste mitattiin ACR Pedi 30:llä, jossa vasteeksi katsotaan 30 % paraneminen vähintään kolmessa kuudesta ja 30 % paheneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä, joita ovat mm. aktiivisten nivelten määrä, liikuntarajoitteisuus, lääkärin ja potilaan/vanhempien yleisarviot (PGA), toimintakyvyn arvio sekä lasko. Taudin pahenemiskriteerejä olivat 30 % paheneminen kolmessa kuudesta JRA:n pääkriteeristä ja 30 % paraneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä.

Tutkimuksen ensimmäisessä osassa 51:llä 69:stä (74 %) potilaasta todettiin kliininen vaste ja nämä siirtyivät tutkimuksen toiseen osaan. Tutkimuksen toisessa osassa tauti paheni 6 potilaalla 25:stä (24 %) kun taas lumelääkettä saaneilla potilailla tauti paheni 20:lla 26:sta (77 %) ($p = 0,007$). Mediaaniaika tutkimuksen toisen osan alusta, taudin pahenemiseen oli 116 päivää etanerseptiä saaneilla potilailla ja 28 päivää lumelääkettä saaneilla potilailla. Osa tutkimuksen toiseen osaan siirtyneistä etanerseptiä saaneista potilaista, joilla kliininen vaste oli todettu 90 päivän kuluttua tutkimuksen alkamisesta, parani edelleen kolmannen ja seitsemännen kuukauden välisenä aikana, mutta lumelääkettä saaneet potilaat eivät osoittaneet paranemista.

Edellä mainitun tutkimuksen pediatrisista potilaista 58 osallistui avoimeen, turvallisuutta selvittäneeseen jatkotutkimukseen, jossa he käyttivät etanerseptiä jopa 10 vuotta. Potilaat olivat tutkimuksen aloittaessaan vähintään 4-vuotiaita. Vakavien haittatapahtumien ja vakavien infektioiden määrät eivät lisääntyneet pitkän altistuksen seurauksena.

Etanersepti-monoterapian (n = 103), etanerseptin ja metotreksaatin yhdistelmän (n = 294) ja metotreksaatti-monoterapian (n = 197) pitkäaikaista turvallisuutta arvioitiin enintään 3 vuoden ajan aineistosta, johon kuului 594 juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa lasta (iältään 2-18 vuotta), joista 39 oli 2-3-vuotiaita. Infektioita raportoitiin kaiken kaikkiaan yleisemmin etanerseptiä, kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla potilailla (3,8 vs. 2 %), ja etanerseptin käyttöön liittyvät infektiot olivat vaikea-asteisempia.

Toisessa avoimessa, yksihaaraisessa tutkimuksessa potilaat (n = 127), joilla oli joko laajeneva oligoartriitti (yhteensä 60 potilasta: 15 iältään 2–4-vuotiaita, 23 iältään 5–11-vuotiaita ja 22 iältään 12–17-vuotiaita), entesiittiin liittyvä artriitti (38 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita) tai psoriaasiartriitti (29 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita), saivat 0,8 mg/kg etanerseptiä (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 12 viikon ajan. Suurin osa juveniilin idiopaattisen artriitin jokaisen alatyypin potilaista saavutti ACR Pedi 30 -vasteen sekä kliinistä paranemista toissijaisten päätemuuttujien, kuten aristavien nivelten määrän sekä lääkärin tekemän yleisarvion, suhteen. Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen muiden juveniilia idiopaattista artriittia koskeneiden tutkimusten kanssa.

Kantatutkimuksen 127 potilaasta 109 potilasta osallistui avoimeen jatkotutkimukseen, ja heitä seurattiin vielä 8 vuoden ajan eli yhteensä enintään 10 vuoden ajan. Jatkotutkimuksen päättyessä 84 potilasta 109 potilaasta (77 %) oli ollut tutkimuksessa mukana sen loppuun saakka; 27 (25 %) käytti etanerseptiä aktiivisesti, seitsemän (6 %) oli lopettanut hoidon sairauden vähäisyyden/inaktiivisuuden vuoksi, viisi (5 %) oli aloittanut etanerseptihoidon uudelleen lopetettuaan sen aiemmin, ja 45 potilasta (41 %) oli lopettanut etanerseptin käytön (mutta pysyi seurannassa); 25 potilasta 109 potilaasta (23 %) oli vetäytynyt tutkimuksesta pysyvästi. Kantatutkimuksessa saavutettu kliinisen tilan paraneminen oli yleensä säilynyt kaikkien tehon päätemuuttujien osalta koko seurantajakson ajan. Etanerseptiä aktiivisesti käyttäneillä potilailla oli mahdollisuus siirtyä valinnaiseen jaksoon, jossa hoito lopetettiin ja aloitettiin uudelleen kerran jatkotutkimuksen aikana tutkijan kliinisestä vasteesta tekemän arvion perusteella. Hoidon lopettamista koskeneeseen jaksoon tuli mukaan 30 potilasta. 17 potilaalla raportoitiin sairauden paheneminen (joksi määriteltiin kuudesta ACR Pedi -komponentista vähintään kolmen huononeminen ≥ 30 % ja lopuista komponentista enintään yhden paraneminen ≥ 30 % sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä); sairauden pahenemiseen etanerseptihoidon lopettamisen jälkeen kulunut aika (mediaani) oli 190 päivää. 13 potilasta sai hoitoa uudelleen, ja hoidon lopettamisesta sen uudelleen aloittamiseen kuluneen ajan (mediaani) arvioitiin olleen 274 päivää. Koska datapisteitä oli vähän, näitä tuloksia on tulkittava varoen.

Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen kantatutkimuksessa havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, miten edelleen jatkettu etanerseptihoito vaikuttaa niillä potilailla, joilla vastetta ei todettu kolmen kuukauden kuluessa etanerseptihoidon alkamisesta. Tutkimuksia ei myöskään ole tehty etanerseptin suositusannoksen pienentämisen vaikutuksista pitkäaikaisen käytön jälkeen juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Etanerseptin tehoa tutkittiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 211 lapsipotilaalla, jotka olivat iältään 4–17-vuotiaita ja jotka sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia (määritelty sPGA ≥ 3 , BSA ≥ 10 % vartalon pinta-alasta ja PASI ≥ 12 -kriteereillä). Tutkimukseen mukaan otetuille potilaille oli aikaisemmin annettu valohoitoa tai systeemistä hoitoa tai vaste paikallishoidoilla oli ollut riittämätön.

Potilaille annettiin 0,8 mg/kg etanerseptiä (enintään 50 mg) tai lumelääkettä kerran viikossa 12 viikon ajan. Viikolla 12 useampi etanersepti-haaraan kuin lumelääkehaaraan satunnaistetuista potilaista, sai suotuisan vasteen (PASI 75).

Läiskäpsoriaasia sairastavien lasten tulokset 12 viikon kohdalla

	Etanersepti 0,8 mg/kg kerran viikossa (n = 106)	Lumelääke(n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”clear” tai ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Lyhenne: sPGA – static Physician Global Assessment

^a p < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen

12 viikon kaksoissokkoutetun jakson jälkeen kaikille potilaille annettiin 0,8 mg/kg etanerseptiä (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa seuraavat 24 viikkoa. Avoimen jakson aikana todetut vasteet olivat samankaltaiset kuin kaksoissokkojakson aikana havaitut.

Satunnaistetun lopetusvaiheen aikana merkitsevästi useampi potilas, joka oli uudelleen satunnaistettu lumelääkkeelle, sai relapsin (PASI 75 vasteen menetys) verrattuna potilaisiin, jotka oli uudelleen satunnaistettu etanerseptille. Jatkohoidossa vasteet säilyivät 48 viikkoon asti.

Kerran viikossa annettavan 0,8 mg/kg etanerseptin (enintään 50 mg/annos) pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa oli mukana 181 läiskäpsoriaasia sairastavaa lapsipotilasta, enintään kahden vuoden ajan yllä mainitun 48 viikon lisäksi. Pitkäaikainen kokemus etanerseptistä oli yleisesti verrattavissa alkuperäisestä 48 viikon mittaisesta tutkimuksesta saatuun kokemukseen, eikä uusia turvallisuuslöydöksiä ilmaantunut

5.2 Farmakokinetiikka

Etanerseptin seerumiarvoja on tutkittu ELISA-menetelmällä (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), joka saattaa tunnistaa ELISA:lle herkkiä hajoamistuotteita sekä kantayhdisteen.

Imeytyminen

Etanersepti imeytyy hitaasti ihonalaisesta injektio kohdasta, ja huippupitoisuus saavutetaan noin 48 tuntia kerta-annoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on 76 %. Kahdesti viikossa tapahtuvan annon yhteydessä vakaan tilan pitoisuuksien odotetaan olevan noin kaksinkertaisia kerta-annoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Kun etanerseptiä annettiin kerta-annoksena 25 mg ihon alle, keskimääräiset huippupitoisuudet seerumissa terveillä vapaaehtoisilla olivat $1,65 \pm 0,66$ mikrog/ml, ja pitoisuuskäyrän alainen alue (AUC) oli $235 \pm 96,6$ mikrog \times h/ml.

Annostuksella 50 mg kerran viikossa nivelreumapotilaiden (n = 21) keskiarvoiset pitoisuusprofiilit seerumissa vakaassa tilassa olivat C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l ja osittainen AUC 297 mg \times h/l. Annostuksella 25 mg kahdesti viikossa (n = 16) vastaavat luvut olivat 2,6 mg/l, 1,4 mg/l ja 316 mg \times h/l. Avoimessa kahden hoidon vaihtovuoroisessa (crossover) kerta-annostutkimuksessa etanerseptiä annettiin kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille. Todettiin, että 50 mg/ml -injektio oli biologisesti samanarvoinen kuin kaksi samanaikaista 25 mg/ml -injektiota.

Selkärankareumapotilailla tehdyissä populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä etanerseptin vakaan tilan AUC oli 466 mikrog \times h/ml, kun 50 mg:n etanerseptiä annettiin kerran viikossa (n = 154) ja 474 mikrog \times h/ml, kun 25 mg etanerseptiä annettiin kahdesti viikossa (n = 148).

Jakautuminen

Etanerseptin pitoisuus-aikakäyrää kuvaamaan tarvitaan biekspontiaalinen käyrä. Etanerseptin keskeinen jakautumistilavuus on 7,6 l ja vakaan tilan jakautumistilavuus on 10,4 l.

Eliminaatio

Etanersepti poistuu hitaasti elimistöstä. Puoliintumisaika on pitkä, noin 70 tuntia. Puhdistuma on nivelreumapotilailla noin 0,066 l/h, mikä on jonkin verran alhaisempi kuin terveillä vapaaehtoisilla todettu 0,11 l/h. Lisäksi etanerseptin farmakokinetiikka on samanlainen nivelreuma-, selkärankareuma- ja läiskäpsoriaasipotilailla.

Miesten ja naisten välillä ei näytä olevan farmakokineettistä eroa.

Lineaarisuus

Suhdetta annokseen ei ole tutkittu muodollisesti, mutta puhdistuman saturaatiota ei näytä tapahtuvan käytetyllä annosalueella.

Erityispopulaatioryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka radioaktiivisuutta todetaan virtsassa annettaessa radioaktiivisesti merkittyä etanerseptiä potilaille ja vapaaehtoisille, etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminnassa annostuksen muuttamisen ei pitäisi olla tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminnassa annostuksen muuttamisen ei pitäisi olla tarpeen.

Iäkkäät henkilöt

Vanhuuden merkitystä tutkittiin seerumin etanerseptipitoisuuksien väestöfarmakokineettisessä analyysissä. Puhdistuman ja jakautumistilavuuden arviot 65–87-vuotiailla potilailla olivat samanlaiset kuin arviot alle 65-vuotiailla.

Pediatriiset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

Etanerseptillä tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 69 taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa potilasta (4-17-vuotiaita), jotka saivat 0,4 mg/kg etanerseptiä kahdesti viikossa kolmen kuukauden ajan. Seerumipitoisuusprofiilit olivat samanlaiset kuin aikuisilla nivelreumapotilailla. Nuorimmilla (4-vuotiailla) lapsilla puhdistuma oli pienempi (suurempi puhdistuma suhteutettuna painoon) kuin vanhemmilla (12-vuotiailla) lapsilla ja aikuisilla. Annosta suhteutettaessa vanhemmilla (10-17-vuotiailla) lapsilla seerumitasot ovat lähes samat kuin aikuisilla. Nuoremmilla lapsilla tasot ovat huomattavasti alhaisemmat.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille (4-17-vuotiaat) annettiin 0,8 mg/kg (korkeintaan 50 mg/annos) etanerseptiä kerran viikossa 48 viikkoon asti. Vakaan tilan keskipitoisuudet seerumissa olivat 1,6-2,1 mikrog/ml viikolla 12, 24 ja 48. Nämä keskipitoisuudet läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsipotilailla olivat samanlaiset kuin juveniilia idiopaattista artriittia sairastavien lapsipotilaiden, joita oli hoidettu 0,4 mg/kg etanerseptillä kahdesti viikossa, enintään 50 mg:n viikkoannoksella. Nämä keskipitoisuudet olivat samanlaisia kuin aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla, joita oli hoidettu 25 mg etanerseptillä kahdesti viikossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Etanerseptin toksikologisissa tutkimuksissa ei todettu annosta rajoittavaa eikä kohde-elintoksisuutta. Etanersepti katsottiin ei-genotoksiseksi *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimussarjoissa.

Karsinogeenisyyttä ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tavanomaisia tutkimuksia ei ole tehty etanerseptillä, koska sille kehittyy neutraloivia vasta-aineita jyrksijöillä.

Etanersepti ei aiheuttanut kuolleisuutta tai huomattavaa toksisuutta hiirillä tai rotilla, kun 2 000 mg/kg annettiin ihonalaisesti tai 1 000 mg/kg suonensisäisesti. Etanersepti ei aiheuttanut annosta rajoittavaa tai kohde-elintoksisuutta apinoilla, kun niille annettiin ihonalaisesti annos (15 mg/kg) kahdesti viikossa 4 tai 26 viikon ajan. Tällä annoksella pitoisuus seerumissa oli AUC:n perusteella vähintään 27-kertainen ihmisen suositeltuun terapeuttiseen annokseen (25 mg) nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarooosi
Natriumkloridi
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytettävä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitetyt ruiskut tai kynät ulkopakkauksessa valolta suojattuina.

Kun olet ottanut ruiskun tai kynän jääkaapista, odota noin 30 minuuttia, kunnes kyseisessä ruiskussa tai kynässä oleva Benepali-liuos on lämmennyt huoneenlämpöiseksi. Älä lämmitä sitä millään muulla tavalla. On suositeltavaa, että liuos käytetään välittömästi tämän jälkeen.

Benepali-valmistetta voidaan säilyttää alle 30°C:n lämpötilassa yhden enintään 31 vuorokauden jakson ajan, minkä jälkeen sitä ei enää voi laittaa jääkaappiin. Benepali on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 31 vuorokauden kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

50 mg injektioneste, liuos, esitetyt ruisku

Kirkas lasinen (tyypin 1) esitetyt ruisku, jossa on neula ruostumattomasta teräksestä, kuminen neulansuojus ja kuminen mäntä ja joka sisältää 0,98 ml liuosta.

Benepalia on saatavana 4 esitetyt ruiskua sisältävinä pakkauksina sekä kerrannaispakkauksina, joissa on 12 esitetyt ruiskua (3 pakkausta, joista kussakin 4 ruiskua). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

50 mg injektioneste, liuos, esitetyt kynä

Esitetyt kynä, joka sisältää esitetyt Benepali-ruiskun. Kynän sisällä oleva ruisku on valmistettu kirkkaasta tyypin I lasista, ja siinä on 27 gaugen neula ruostumattomasta teräksestä, kuminen neulansuojus ja muovinen mäntä.

Benepalia on saatavana yhden esitältetyn kynän sisältävinä pakkauksina sekä kerrannaispakkauksina, joissa on 12 esitältettyä kynää (3 pakkausta, joista kussakin 4 kynää). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

50 mg injektioneste, liuos, esitältetty ruisku

Kertakäyttöisen esitältetyn Benepali-ruiskun pitää olla huoneenlämpöinen pistettäessä (pidä huoneenlämmössä noin 30 minuuttia). Neulansuojasta ei saa poistaa esitältetyn ruiskun lämmitessä huoneenlämpöiseksi. Liuoksen pitää olla kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen, ja se voi sisältää pieniä läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia.

Yksityiskohtaiset ohjeet lääkevalmisteen antamiseen löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Käyttöohjeet”.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

50 mg injektioneste, liuos, esitältetty kynä

Kertakäyttöisen esitältetyn Benepali-kynän pitää olla huoneenlämpöinen pistettäessä (pidä huoneenlämmössä noin 30 minuuttia). Neulansuojasta ei saa poistaa esitältetyn kynän lämmitessä huoneenlämpöiseksi. Tarkistusikkunasta katsottaessa liuoksen pitää olla kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen, ja se voi sisältää pieniä läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia.

Yksityiskohtaiset ohjeet lääkevalmisteen antamiseen löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Käyttöohjeet”.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. tammikuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. marraskuu 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft5.1
Alankomaat

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on ennen etanerseptin käyttöä kussakin jäsenvaltiossa sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelutavat ja muut ohjelmaa koskevat seikat.

Koulutusohjelman tavoitteena on vähentää vakavien infektioiden ja sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan riskiä.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava kussakin jäsenvaltiossa, jossa etanersepti on markkinoilla, että kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla, jotka olettavasti määräävät etanerseptiä, on pääsy seuraaviin materiaaleihin tai että ne toimitetaan heille:

Potilaskortti

- etanerseptihoito voi lisätä aikuisilla infektioiden ja sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan riskiä
- näiden turvahuolien oireet ja löydökset sekä tiedon siitä, milloin kääntyä terveydenhuollon ammattilaisen puoleen
- etanerseptiä määränneen lääkärin yhteystiedot.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (25 mg ESITÄYTETTY RUISKU)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Benepali 25 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 25 mg etanerseptiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Sakkarosi, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti,
dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

4 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

Vedä auki

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoista säilytystä koskevat tiedot.

Hävittämispäivämäärä: _____

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1074/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Benepali 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN, JOISSA 8 TAI 24 RUISKUA, ULKOPAKKAUS (MYÖS BLUE BOX)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benepali 25 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 25 mg etanerseptiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Sakkaroosi, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti,
dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 8 esitäytettyä ruiskua (2 pakkausta, joista kussakin 4 ruiskua)
Kerrannaispakkaus: 24 esitäytettyä ruiskua (6 pakkausta, joista kussakin 4 ruiskua)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoista säilytystä koskevat tiedot.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1074/006 kerrannaispakkaus, jossa on 8 esitettyä ruiskua (2 pakkausta, joissa kummassakin 4 ruiskua)

EU/1/15/1074/007 kerrannaispakkaus, jossa on 24 esitettyä ruiskua (6 pakkausta, joissa kussakin 4 ruiskua)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Benepali 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KERRANNAISPAKKAUKSESSA OLEVA VÄLIPAKKAUKSEN KOTELO (EI BLUE BOX -
TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benepali 25 mg injektioneste, liuos, esitötetty ruisku
etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitötetty ruisku sisältää 25 mg etanerseptiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Sakkaroosi, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti,
dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

4 esitötettyä ruiskua
Kerrannaispakkauksen osa, jota ei voi myydä erikseen

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

Vedä auki

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoisista säilytystä koskevat tiedot.

Hävittämispäivämäärä: _____

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Alankomaat

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1074/006 kerrannaispakkaus, jossa on 8 esitetyä ruiskua (2 pakkausta, joissa kummassakin 4 ruiskua)

EU/1/15/1074/007 kerrannaispakkaus, jossa on 24 esitetyä ruiskua (6 pakkausta, joissa kussakin 4 ruiskua)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Benepali 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄPAKKAUS (2 KPL 25 mg:n ESITÄYTETTYJÄ RUISKUJA) EI BLUE BOX - TEKSTIÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benepali 25 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 25 mg etanerseptiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Sakkarosi, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti,
dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

2 esitäytettyä ruiskua
Ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

Avaa

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoista säilytystä koskevat tiedot.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**13. ERÄNUMERO**

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Benepali 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MERKINNÄT (25 mg ESITÄYTETTY RUISKU)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Benepali 25 mg injektioneste
etanersepti
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

25 mg/0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (50 mg ESITÄYTETTY RUISKU)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Benepali 50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 50 mg etanerseptiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Sakkarooosi, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti,
dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

4 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

Vedä auki

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoista säilytystä koskevat tiedot.

Hävittämispäivämäärä: _____

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1074/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Benepali 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN, JOSSA 12 ESITÄYTETTYÄ RUISKUA, ULKOPAKKAUS (MYÖS BLUE BOX)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benepali 50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 50 mg etanerseptiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Sakkaroosi, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti,
dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 12 esitäytettyä ruiskua (3 pakkausta, joista kussakin 4 ruiskua)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoista säilytystä koskevat tiedot.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1074/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Benepali 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KERRANNAISPAKKAUKSESSA OLEVA VÄLIPAKKAUKSEN KOTELO (EI BLUE BOX -
TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benepali 50 mg injektioneste, liuos, esitötetty ruisku
etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitötetty ruisku sisältää 50 mg etanerseptiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Sakkaroosi, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti,
dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

4 esitötettyä ruiskua
Kerrannaispakkauksen osa, jota ei voi myydä erikseen

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

Vedä auki

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitetyt ruiskut ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoisista säilytystä koskevat tiedot.

Hävittämispäivämäärä: _____

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Alankomaat

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1074/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Benepali 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄPAKKAUS (2 KPL 50 mg:n ESITÄYTETTYJÄ RUISKUJA) EI BLUE BOX - TEKSTIÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benepali 50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 50 mg etanerseptiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Sakkarosi, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti,
dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

2 esitäytettyä ruiskua
Ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

Avaa

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitöytetyt ruiskut ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoista säilytystä koskevat tiedot.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**13. ERÄNUMERO**

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Benepali 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MERKINNÄT (50 mg ESITÄYTETTY RUISKU)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Benepali 50 mg injektioneste
etanersepti
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg/1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (50 mg ESITÄYTETTY KYNÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benepali 50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty kynä sisältää 50 mg etanerseptiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Sakkarooosi, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti,
dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

4 esitäytettyä kynää

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

Vedä auki

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä esitetyt kynät ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoista säilytystä koskevat tiedot.

Hävittämispäivämäärä: _____

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1074/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Benepali 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN, JOSSA 12 ESITÄYTETTYÄ KYNÄÄ, ULKOPAKKAUS (MYÖS BLUE BOX)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benepali 50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty kynä sisältää 50 mg etanerseptiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Sakkarooosi, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti,
dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 12 esitäytettyä kynää (3 pakkausta, joista kussakin 4 kynää)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitetyt kynät ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoista säilytystä koskevat tiedot.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1074/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Benepali 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KERRANNAISPAKKAUKSESSA OLEVA VÄLIPAKKAUKSEN KOTELO (EI BLUE BOX -
TEKSTIÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benepali 50 mg injektioneste, liuos, esitötetty kynä
etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitötetty kynä sisältää 50 mg etanerseptiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Sakkaroosi, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti,
dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

4 esitötettyä kynää
Kerrannaispakkauksen osa, jota ei voi myydä erikseen

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

Vedä auki

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitetyt kynät ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoista säilytystä koskevat tiedot.

Hävittämispäivämäärä: _____

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1074/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Benepali 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄPAKKAUS (2 KPL 50 mg:n ESITÄYTETTYJÄ KYNIÄ) EI BLUE BOX - TEKSTIÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benepali 50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
etanersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty kynä sisältää 50 mg etanerseptiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Sakkarosi, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti,
dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

2 esitäytettyä kynää
Ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

Avaa

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitäytetyt kynät ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Ks. pakkausselosteesta vaihtoehtoista säilytystä koskevat tiedot.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**13. ERÄNUMERO**

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Benepali 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MERKINNÄT (50 mg ESITÄYTETTY KYNÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Benepali 50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
etanersepti
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg/1 ml

6. MUUTA

Potilaskortti
Benepali
etanersepti

Tässä kortissa on tärkeitä turvallisuustietoja, jotka sinun täytyy pitää mielessä ennen Benepali-hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Jos et ymmärrä tietoja, pyydä lääkäriä selittämään ne sinulle.

- Näytä tämä kortti kaikille hoitoosi tai lapsesi hoitoon osallistuville lääkäreille.

Infektiot

Benepali saattaa kasvattaa riskiäsi saada infektioita, jotka voivat olla vakavia.

- Et saa käyttää Benepali-valmistetta, jos sinulla on jokin infektio. Jos et ole varma, kysy asiasta lääkäriltäsi.
- Jos sinulla ilmenee infektioihin viittaavia oireita, kuten kuumetta, itsepintaista yskää, laihtumista tai voimattomuutta, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.
- Sinulle on tehtävä tuberkuloositesti. Pyydä lääkäriäsi kirjaamaan sinulle viimeksi tehdyn tuberkuloositestin päivät ja tulokset alle:

Testi: _____ Testi: _____
Päivä: _____ Päivä: _____
Tulos: _____ Tulos: _____

- Pyydä lääkäriä listaamaan muut käyttämäsi lääkkeet, jotka voivat kasvattaa infektioriskiä.

Sydämen kongestiivinen vajaatoiminta

- Jos sairastat sydämen kongestiivista vajaatoimintaa ja oireesi (kuten hengenahdistus tai jalkojen turpoaminen) ovat mielestäsi pahenemassa, tai jos huomaat, että tällaiset oireet alkavat uudelleen, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.

Muita tietoja (täytä)

Potilaan nimi: _____
Lääkärin nimi: _____
Lääkärin puhelinnumero: _____

- Pidä korttia mukana 2 kuukauden ajan viimeisen Benepali-annoksen jälkeen, koska haittavaikutuksia voi ilmetä vielä viimeisen Benepali-annoksen ottamisen jälkeen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Benepali 25 mg injektioneste, liuos esitäftetyssä ruiskussa etanersepti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle myös potilaskortin, jossa kerrotaan tärkeää turvallisuuteen liittyvää tietoa. Tarvitset näitä tietoja ennen Benepali-hoitoa ja sen aikana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai hoidossasi olevalle lapselle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla tai hoidossasi olevalla lapsella.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Benepali on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Benepali-valmistetta
3. Miten Benepali-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Benepali-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet (katso toinen puoli)

1. Mitä Benepali on ja mihin sitä käytetään

Benepali sisältää vaikuttavaa ainetta etanerseptiä.

Benepali on lääke, joka on valmistettu kahdesta ihmisen proteiinista. Se salpaa ihmisen kehossa esiintyvän toisen tulehdusta aiheuttavan proteiinin vaikutuksen. Benepali vähentää tiettyihin sairauksiin liittyvää tulehdusta.

Aikuispotilaille (18-vuotiaat tai sitä vanhemmat) Benepali-valmistetta voidaan käyttää seuraavien sairauksien hoitoon:

- keskivaikea tai vaikea **nivelreuma**
- **nivelpsoriaasi**
- vaikea **aksiaalinen spondylartriitti**, mukaan lukien **selkärankareuma**
- keskivaikea tai vaikea **läiskäpsoriaasi**.

Benepali-valmistetta käytetään näissä tapauksissa yleensä silloin, kun muut yleisesti käytetyt hoidot eivät ole tehonneet riittävästi tai eivät sovi sinulle.

Nivelreuman hoidossa Benepali-valmistetta käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa, mutta sitä voidaan käyttää myös yksinään, jos metotreksaatti ei sovi sinulle. Yksinään tai yhdessä metotreksaatin kanssa käytettynä Benepali voi hidastaa nivelreuman aiheuttamia vaurioita nivelissäsi ja parantaa toimintakykyäsi päivittäisissä askareissa.

Nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla, joilla on useamman nivelen tulehdus, Benepali voi parantaa selviytymistä normaaleista päivän aktiviteeteista.

Potilailla, joilla on **symmetrisesti useammassa nivelessä kipua tai turvotusta** (kädet, ranteet ja jalat), Benepali voi hidastaa näiden sairaiden nivelten rakenteellista vaurioitumista.

Benepali-valmistetta käytetään myös seuraaviin lasten ja nuorten sairauksiin:

- seuraaviin lastenreuman tyypeihin, kun metotreksaattihoito ei ole toiminut riittävän hyvin tai kun potilas ei voi sitä käyttää:
 - moniniveltulehdukseen (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevaan harvaniveltulehdukseen vähintään 2-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville potilaille.
 - nivelpsoriaasiin vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville potilaille.
- entesiittiin liittyvään niveltulehdukseen vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville potilaille, kun muut laajalti käytetyt hoitomenetelmät eivät ole toimineet riittävän hyvin tai kun potilaat eivät voi niitä käyttää.
- vaikeaan läiskäpsoriaasiin vähintään 6-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville potilaille, joiden vaste valohoitoihin tai muihin systeemisiin hoitoihin on ollut riittämätön tai jotka eivät voi niitä käyttää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Benepali-valmistetta

Älä käytä Benepali-valmistetta

- jos olet tai hoidettava lapsi on **allerginen etanerseptille** tai **tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle** (lueteltu kohdassa 6). Jos sinulle tai lapselle tulee allergisia reaktioita kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta tai ihottumaa, älä pistä enempää Benepalia ja ota yhteys lääkäriin heti.
- jos sinulla tai lapsella on sepsikseksi kutsuttu **vakava verenmyrkytys** tai verenmyrkytyksen vaara. Jos olet epävarma asiasta, keskustele lääkärin kanssa.
- jos sinulla tai lapsella on **jokin infektio**. Jos olet epävarma asiasta, keskustele lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Benepali-valmistetta.

- **Allergiset reaktiot:** Jos sinulle tai lapselle tulee allergisia reaktioita, kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta tai ihottumaa, älä pistä enempää Benepali-valmistetta ja ota heti yhteys lääkäriin.
- **Tulehdukset/leikkaukset:** Jos sinulla tai lapsella on uusi tulehdus tai suuri leikkaus edessä, lääkäri voi haluta seurata Benepali-hoitoa.
- **Tulehdukset/diabetes:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on ollut toistuvasti tulehduksia tai sinulla tai lapsella on diabetes tai jokin muu tila, joka lisää tulehdusriskiä.
- **Tulehdukset/seuranta:** Kerro lääkärille kaikista hiljattain tehdyistä matkoista Euroopan ulkopuolelle. Jos sinulla tai lapsella on infektion oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai yskää, ota yhteyttä lääkäriin välittömästi. Lääkäri päättää ehkä seurata vointiasi/lapsen vointia tulehdusten varalta Benepali-hoidon päätyttyä.
- **Tuberkuloosi:** Benepali-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen tuberkuloosia, joten lääkäri tarkastaa tuberkuloosiin viittaavat merkit ja oireet ennen Benepali-hoidon aloittamista. Tällöin sinulta saatetaan ottaa tarkat lääketieteelliset esitiedot ja sinulle saatetaan tehdä rintakehän röntgenkuvaus ja ihon tuberkuliin testi. Näiden tutkimusten tiedot kirjataan potilaskorttiin. On hyvin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla tai lapsella on joskus ollut tuberkuloosi tai olette olleet läheisissä tekemisissä jonkun tuberkuloosia sairastaneen kanssa. Jos huomaat hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (esim. pitkittynyt yskä, laihtuminen, voimattomuus, lämmön nousu) tai mitä tahansa muita infektio-oireita, kerro niistä välittömästi lääkärille.
- **B-hepatiitti:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on tai on joskus aiemmin ollut B-hepatiitti. Lääkärin täytyy tehdä sinulle/lapselle tutkimuksia B-hepatiitin poissulkemiseksi ennen Benepali-hoidon aloittamista. Benepali-hoito voi johtaa B-hepatiitin uudelleenaktivoitumiseen

niillä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan. Jos näin käy, sinun täytyy lopettaa Benepali-valmisteen käyttö.

- **C-hepatiitti:** Kerro lääkärille, jos sinulla/lapsella on C-hepatiitti. Lääkäri haluaa ehkä seurata Benepali-hoitoa siltä varalta, että infektio pahenee.
- **Verisairaus:** Hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi, jos sinulla tai lapsella ilmenee jokin seuraavanlaisista merkeistä tai oireista: toistuva kuumeilu, kurkkukipu, mustelmat, verenvuoto tai kalpeus. Tämänkaltaiset oireet saattavat olla merkki mahdollisesti hengenvaarallisesta verisairaudesta, joka voi vaatia Benepali-valmisteen käytön lopettamisen.
- **Hermosto- ja silmänsairaudet:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on multippeliskleroosi, silmähermon tulehdus tai transversaalinen myeliitti (tulehdus selkäytimessä). Lääkäri päättää, onko Benepali sinulle sopiva hoito.
- **Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta:** Kerro lääkärille, jos sinä olet tai lapsi on kärsinyt kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnast, sillä Benepali-valmistetta pitää tässä tapauksessa käyttää varoen.
- **Syöpä:** Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on joskus ollut lymfooma (verisyöpämuoto) tai jokin muu syöpä, ennen kuin sinulle annetaan Benepali-valmistetta. Potilailla, joilla on pitkään kestänyt vaikea nivelreuma, voi olla tavallista suurempi riski sairastua lymfoomaan. Lapsilla ja aikuisilla, joita hoidetaan Benepalilla, saattaa olla suurempi riski sairastua lymfoomaan tai johonkin muuhun syöpään. Jotkut lapset ja nuoret, joita on hoidettu etanerseptillä tai muilla vastaavalla tavalla vaikuttavilla lääkkeillä, ovat sairastuneet syöpään, epätavalliset syöpätyypit mukaan lukien. Joskus nämä tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Joillekin Benepali-valmistetta saaneille potilaille on kehittynyt ihosyöpä. Kerro lääkärille, jos sinulle tai lapselle kehittyy mitä tahansa ihossa esiintyviä muutoksia tai kasvannaisia.
- **Vesirokko:** Kerro lääkärille, jos sinä olet tai lapsi on altistunut vesirokolle Benepali-valmisteen käytön aikana. Lääkäri päättää, onko ehkäisevä vesirokkohoito tarpeen.
- **Alkoholin väärinkäyttö:** Benepali-valmistetta ei pidä käyttää liialliseen alkoholinkäyttöön liittyvän hepatiitin hoitoon. Kerro lääkärille, jos sinulla tai hoidettavalla lapsella on tai on ollut liiallista alkoholinkäyttöä.
- **Wegenerin granulomatoosi:** Benepali-valmistetta ei suositella Wegenerin granulomatoosin (harvinainen tulehdussairaus) hoitoon. Jos sinulla tai hoidettavalla lapsella on Wegenerin granulomatoosi, keskustele lääkärin kanssa.
- **Diabeteslääkkeet:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on diabetes tai käytätte diabeteslääkkeitä. Lääkäri harkitsee, tarvitsetko / tarvitseeko lapsi vähemmän diabeteslääkettä Benepali-hoidon aikana.
- **Rokotteet:** Eräitä rokotuksia, kuten suun kautta otettavaa poliorokotetta, ei pidä antaa Benepali-hoidon aikana. Neuvottele lääkärin kanssa, ennen kuin otat tai lapsi saa minkä tahansa rokotteen.

Lapset ja nuoret

Benepali-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 62,5 kg painavien lasten ja nuorten hoitoon.

- **Rokotteet:** Mikäli mahdollista lasten tulee olla rokotettu ja rokotusohjelman mukaisesti ennen Benepalin käyttöä. Eräitä rokotuksia, kuten suun kautta otettavaa poliorokotetta, ei tule antaa Benepalin käytön aikana. Neuvottele lapsen lääkärin kanssa ennen kuin lapsi saa rokotuksia.

Benepali-valmistetta ei tavallisesti saa käyttää alle 2-vuotiaiden tai alle 62,5 kg painavien lasten moniniveltulehduksen tai laajenevan harvaniveltulehduksen hoitoon, alle 12-vuotiaiden tai alle 62,5 kg painavien lasten entesiittiin liittyvään niveltulehdukseen tai nivelpsooriaasin hoitoon eikä alle 6-vuotiaiden tai alle 62,5 kg painavien lasten psoriaasin hoitoon.

Muut valmisteet ja Benepali

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai lapsi parhaillaan käytätte, olette äskettäin käyttäneet tai saatatte käyttää muita lääkkeitä (mukaan lukien anakinra, abatasepti ja sulfasalatsiini).

Sinun tai lapsen **ei pidä** käyttää Benepali-valmistetta anakinra- tai abatasepti-nimistä vaikuttavaa ainetta sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä raskaaksi tulon estämiseksi Benepali-hoidon aikana ja kolme viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Benepalia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen.

Jos sait Benepali-valmistetta raskauden aikana, vauvalla voi olla suurentunut infektioriski. Lisäksi eräissä tutkimuksissa havaittiin enemmän synnynnäisiä poikkeavuuksia raskauden aikana etanerseptiä käyttäneillä naisilla verrattuna äiteihin, jotka eivät olleet käyttäneet etanerseptiä tai muita samanlaisia lääkkeitä (TNF-antagonisteja). Havainto ei kuitenkaan koskenut mitään tiettyä synnynnäistä poikkeavuutta. Toisessa tutkimuksessa ei havaittu synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista silloin, kun äiti oli saanut etanerseptiä raskausaikana. Lääkäri auttaa sinua päättämään, ovatko hoidon hyödyt suuremmat kuin vauvalle koituva mahdollinen riski. Keskustele lääkärin kanssa, jos haluat imettää Benepali-hoidon aikana. Sinun on tärkeää kertoa vauvan lääkäreille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille Benepali-valmisteen raskauden- ja imetyksenaikaisesta käytöstä, ennen kuin vauvalle annetaan mitään rokotetta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tietoa siitä, vaikuttaako Benepali-valmiste kykyyn ajaa autolla tai käyttää koneita, ei ole saatavilla.

Benepali sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 25 mg, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Benepali-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos sinusta tuntuu, että Benepali-valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkiin.

Käyttö aikuisille (18-vuotiaat tai sitä vanhemmat)

Nivelreuma, nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti, mukaan lukien selkärankareuma

Suositusannos on 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa pistoksena ihon alle.

Lääkäri voi kuitenkin muuttaa Benepali-pistosten aikaväliä.

Läiskäpsoriaasi

Suositusannos on 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 50 mg:n annos kahdesti viikossa korkeintaan 12 viikon ajan, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Hoitovasteestasi riippuen lääkäri päättää, kuinka kauan sinun on käytettävä Benepali-valmistetta ja onko hoidolle tarvetta. Jos Benepali-valmisteella ei ole vaikutusta sairauteesi 12 viikon hoidon jälkeen, lääkäri saattaa määrätä sinut lopettamaan lääkityksen.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lapselle ja nuorelle sopiva annos ja annostus riippuvat lapsen painosta ja sairaudesta. Lääkäri päättää oikean annostuksen lapselle ja määrää sen mukaisesti sopivan etanersepti-valmisteen.

Vähintään 62,5 kg painaville lapsille voidaan antaa 25 mg annettuna kahdesti viikossa tai 50 mg annettuna kerran viikossa kiinteäannoksisella esitäytetyllä ruiskulla tai esitäytetyllä kynällä.

Muita etanerseptivalmisteita on saatavana lapsille sopivissa annosmuodoissa.

Tavallinen annos vähintään 2-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville moniniveltulehdusta tai laajenevaa harvaniveltulehdusta sairastaville potilaille sekä vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville entesiittiin liittyvää niveltulehdusta tai nivelsoriaasia sairastaville potilaille on 25 mg annettuna kahdesti viikossa tai 50 mg annettuna kerran viikossa.

Yli 6-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville psoriaasia sairastaville potilaille tavallinen annos on 50 mg kerran viikossa. Jos Benepali-valmisteella ei ole vaikutusta lapsesi sairauteen 12 viikon hoidon jälkeen, lääkäri saattaa määrätä sinut lopettamaan lääkityksen.

Lääkäri neuvoo tarkasti miten sinun tulee valmistaa ja mitata sopiva annos.

Antotapa ja antoreitti

Benepali annetaan ihonalaisena pistoksena eli injektiona (ihon alle).

Yksityiskohtaiset ohjeet Benepali-valmisteen pistämiseen löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Käyttöohjeet”. Älä sekoita Benepali-liuosta muiden lääkkeiden kanssa.

Muistamisen helpottamiseksi voi olla hyödyllistä kirjoittaa päiväryhtiin, minä viikonpäivänä tai -päivinä Benepali-valmistetta pitää käyttää.

Jos käytät enemmän Benepali-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet käyttänyt Benepali-valmistetta enemmän kuin sinun kuuluisi (joko pistämällä kerralla liian paljon tai pistämällä lääkettä liian usein), **ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin välittömästi**. Pidä aina lääkepakkauksen kotelo mukana, vaikka se olisi tyhjäkin.

Jos unohdat käyttää Benepali-valmistetta

Jos unohdat annoksen, pistä se heti kun muistat, paitsi jos seuraavan suunnitellun annoksen ajankohta on seuraavana päivänä. Siinä tapauksessa unohdettu annos pitää jättää väliin. Jatka lääkkeen pistämistä ohjeiden mukaisina päivinä. Jos muistat unohtaneesi yhden pistoksen vasta seuraavan pistoksen antopäivänä, älä pistä kaksinkertaista annosta (kahta annosta samana päivänä) korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Benepali-valmisteen käytön

Oireet saattavat palata, jos lopetat lääkkeen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot

Älä pistä Benepali-valmistetta enää lisää, jos sinulla on jokin seuraavista oireista. **Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu lähimmälle päivystyspoliklinikalle.**

- nielemis- tai hengitysvaikeuksia
- kasvojen, kurkun alueen, käsien tai jalkojen turvotusta
- hermostunut tai ahdistunut olo, tykytyksen tunne, ihon äkillinen punoitus ja/tai lämmön tunne
- voimakas ihottuma, kutina tai nokkosihottuma (punoittavat tai kalpeat ihopaukammat, jotka usein

kutiavat)

Vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Mikä tahansa yllä olevista oireista voi kuitenkin olla merkki Benepali-valmisteen aiheuttamasta allergisesta reaktiosta, joten sinun tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon.

Vakavat haittavaikutukset

Jos havaitset jonkin seuraavista oireista, sinä tai lapsi saatatte tarvita välitöntä lääkärin hoitoa.

- **Vakavan tulehduksen** (mukaan lukien keuhkokuumeen, syvän ihotulehduksen, niveltulehduksen ja verenmyrkytyksen) merkit, kuten korkea kuume, johon voi liittyä yskä, hengenahdistus, vilunväreet, heikkouden tunne tai kuuma, punoittava, arka, kipeä ihon tai nivelen alue.
- **Verisairauteen** viittaavat merkit, kuten verenvuoto, mustelmat tai kalpeus.
- **Hermoston häiriöön** viittaavat merkit, kuten puutumisen tai pistely, näkökyvyn muutokset, silmäkipu tai käsivarren tai jalan heikkouden alkaminen.
- **Sydämen vajaatoimintaan** tai **sydämen vajaatoiminnan pahentumiseen** viittaavat merkit, kuten uupuneisuus tai rasituksen yhteydessä esiintyvä hengenahdistus, nilkkojen turvotus, kylläisyyden tunne kaulan tai vatsan alueella, yöllinen hengenahdistus tai yskintä, kynsien tai huulten sinertävä väri.
- Merkit **syöpäsairauksista**: Syöpää voi esiintyä missä tahansa kehon osassa, myös ihossa ja veressä, ja syövän tunnusmerkit riippuvat sen tyypistä ja sijainnista. Merkkejä voivat olla painon lasku, kuume, kivulias tai kivuton turvotus, sitkeä yskä sekä kyhmyt tai kasvaimet iholla.
- Merkit **autoimmuunireaktioista** (eli sellaisten vasta-aineiden muodostumisesta, jotka voivat vahingoittaa terveitä kudoksia), kuten kipu, kutina, heikotus ja hengityksen, ajattelun, tuntoaistimusten ja näön poikkeavuudet.
- Merkit lupuksesta tai lupuksen kaltaisesta oireyhtymästä, kuten painon vaihtelu, pitkäkestoinen ihottuma, kuume, nivel- ja lihaskipu sekä väsymys.
- Merkit **verisuonten tulehtumisesta**, kuten kipu, kuume, ihon punoitus tai kuumeitus ja kutina.

Edellä mainitut sairaustilat ovat harvinaisia tai melko harvinaisia haittavaikutuksia. Ne ovat silti vakavia (ja jotkut saattavat harvoin olla kuolemaan johtavia). Mikäli näitä oireita esiintyy, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu lähimmälle päivystyspoliklinikalle.

Muut haittavaikutukset

Seuraavassa on esitetty Benepali-valmisteen tunnetut haittavaikutukset, jotka on jaoteltu yleisyysluokkiin haittavaikutuksen esiintyvyyden mukaan alenevassa järjestyksessä:

- **Hyvin yleinen** (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)
Tulehdukset (mukaan lukien nuhakuume, nenän sivuontelotulehdus, keuhkoputkentulehdus, virtsatietulehdus ja ihotulehdus), pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu ja turvotus) (näitä reaktioita ei enää esiinny yhtä usein ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen; joillekin potilaille on kehittynyt reaktio äskettäin käytettyyn pistoskohtaan) ja päänsärky.
- **Yleinen** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)
Allergiset reaktiot, kuume, ihottuma, kutina, normaalia kudosta vastaan toimivat vasta-aineet (autovasta-aineiden muodostus).
- **Melko harvinainen** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)
Vakavat infektiot (mukaan lukien keuhkokuume, syvä ihotulehdus, niveltulehdus, verenmyrkytys ja useassa kohdassa esiintyvät infektiot), kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen, veren punasolujen määrän väheneminen, veren valkosolujen määrän väheneminen, matala neutrofiilien (eräs valkosolutyypin) määrä, matala verihiutaleiden määrä, ihosyöpä (melanoomaa lukuun ottamatta), paikallinen ihoturvotus (angioedeema), nokkosihottuma (punoittavat tai kalpeat ihopaukammat, jotka usein kutiavat), silmätulehdus,

psoriaasi (uusi tai pahentunut), verisuonitulehdus, joka vaikuttaa useaan elimeen, kohonneet veren maksaentsyymiarvot (samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla kohonneiden veren maksaentsyymiarvojen esiintymistiheys on yleinen), vatsakrampit ja -kipu, ripuli, painon lasku tai verta ulosteessa (merkkejä suolisto-ongelmista).

- **Harvinainen** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)
Vakavat allergiset reaktiot (mukaan lukien vaikea paikallinen ihoturvotus ja vinkuva hengitys), lymfooma (verisyöpämuoto), leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen), melanooma (ihosyöpämuoto), verihitulehdus ja veren puna- ja valkosolujen määrän väheneminen samanaikaisesti, hermoston sairaudet, joihin liittyy vaikea lihasheikkous ja joiden merkit ja oireet muistuttavat multipeliskleroosia tai näköhermon tulehdusta tai selkäydintulehdusta, tuberkuloosi, uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen, kouristukset, lupus tai lupuksen kaltainen oireisto (oireisiin voi kuulua jatkuva ihottuma, kuume, nivelkipu ja väsymys), ihottuma, joka voi johtaa vakavaan ihon rakkulamuodostukseen ja hilseilyyn, maksatulehdus, joka on kehon oman immuunijärjestelmän aiheuttama (autoimmuunihepatiitti; samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla esiintymistiheys on melko harvinainen), immuunihäiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (sarkoidoosi), keuhkojen tulehdus tai arpeutuminen (samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla keuhkojen tulehduksen tai arpeutumisen esiintymistiheys on melko harvinainen), jäkälää muistuttavat reaktiot (kutiseva, punertavanvioletti ihottuma ja/tai säiemäisiä valkoisenharmaita viivoja limakalvoilla), opportunistiset infektiot (joita ovat tuberkuloosi ja muut infektiot, joita esiintyy kun elimistön puolustuskyky on heikentynyt), erythema multiforme (eräs punoittava ihottuma), ihovaskuliitti (ihon verisuonitulehdus), hermovauriot, mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä (vakava sairaus, joka voi vaikuttaa hengitykseen ja vaurioittaa elimiä).
- **Hyvin harvinainen** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)
Luuytimen heikentynyt elintärkeiden verisolujen tuotanto, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (eräs hengenvaarallinen ihosairaus).
- **Tuntematon** (esiintymistiheyttä ei voida määrittää, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Merkelinsolusyöpä (ihosyöpämuoto), Kaposin sarkooma (harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina), tulehdukseen liittyvä valkosolujen liiallinen aktivointi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä), B-hepatiitin (maksatulehdus) uusiutuminen, dermatomyosiitin paheneminen (lihastulehdus ja -heikkous, johon liittyy ihottumaa), *Listeria* (bakteeri-infektio), munuaisissa olevien hyvin pienten suodattimien vaurioituminen ja sen seurauksena munuaisten toiminnan heikkeneminen (munuaiskerästulehdus).

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla todetut haittavaikutukset ja niiden yleisyys ovat edellä kuvatun kaltaiset.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteiden turvallisuudesta.

5. Benepali-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja esitetytyn ruiskun myyntipäilyksessä mainitun viimeisen

käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetyt ruiskut ulkopakkauksessa valolta suojattuina.

Kun olet ottanut ruiskun jääkaapista, **odota noin 30 minuuttia, kunnes ruiskussa oleva Benepali-liuos on lämmennyt huoneenlämpöiseksi**. Älä lämmitä sitä millään muulla tavalla. On suositeltavaa, että liuos käytetään välittömästi tämän jälkeen.

Benepali-valmistetta voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 30°C lämpötilassa yhden enintään 31 vuorokauden jakson ajan; tämän jälkeen sitä ei enää saa laittaa jääkaappiin. Benepali on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 31 vuorokauden kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista. Päivämäärä, jolloin Benepali on otettu jääkaapista, sekä päivämäärä, jolloin Benepali on hävitettävä (enintään 31 vuorokautta siitä, kun se on otettu jääkaapista), on suositeltavaa merkitä muistiin.

Tarkista ruiskussa oleva liuos. Sen on oltava kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen, ja se voi sisältää pieniä valkoisia tai lähes läpinäkyviä proteiinihiukkasia. Tältä Benepali normaalisti näyttää. Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat että liuos on värjäytynyttä tai sameaa tai että siinä on edellisestä kuvauksesta eroavia hiukkasia. Jos liuksen ulkonäkö huolestuttaa sinua, ota yhteyttä apteekkiin.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Benepali sisältää

- Vaikuttava aine on etanersepti. Jokainen esitötetty ruisku sisältää 25 mg etanerseptiä.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 ”Benepali sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Benepali toimitetaan esitötetyssä ruiskussa, joka sisältää kirkasta tai hieman opaalinhohtoista, väritöntä tai vaaleankeltaista injektiooliuosta (injektio).

Benepali on saatavana 4 esitötettyä ruiskua sisältävinä pakkauksina, 2 pahvikotelo sisältävinä kerrannaispakkauksina (kummassakin pahvikotelossa on 4 esitötettyä ruiskua), ja 6 pahvikotelo sisältävinä kerrannaispakkauksina (kussakin pahvikotelossa on 4 esitötettyä ruiskua). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

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

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

<http://www.ema.europa.eu>.

7. Käyttöohjeet

Lue käyttöohjeet ennen Benepali-valmisteen käytön aloittamista ja joka kerta, kun lääkemääräyksesi uusitaan. Ohjeet voivat sisältää uusia tietoja.

- **Älä** yritä pistää lääkettä itse, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja ole näyttänyt sinulle, miten pistos annetaan.

Yksi kertakäyttöinen esitäytetty ruisku sisältää yhden 25 mg:n annoksen Benepali-valmistetta.

Valitse hyvin valaistu ja puhdas työtaso ja kokoa tasolle kaikki tarvitsemasi välineet:

- **uusi esitäytetty Benepali-ruisku**



- **Älä** ravista esitäytettyä ruiskua.

Pakkaukseen eivät kuulu seuraavat:

- **1 alkoholipyyhe, sideharsotuppo ja laastari**



- **säiliö terävien esineiden hävittämistä varten**



A. Valmistelu

1. Tarkasta esitäytetty ruisku:

Tarkasta esitäytetyn ruiskun pakkausmerkintöihin painettu viimeinen käyttöpäivämäärä.

- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos viimeinen käyttöpäivä on kulunut umpeen.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut kovalle alustalle. Esitäytetyn ruiskun sisäiset osat ovat ehkä menneet rikki.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos neulansuojusta ei ole tai suojusta ei ole kunnolla kiinni ruiskussa.

2. Tarkasta liuos:

Tarkastele esitäytetyssä ruiskussa olevaa lääkevalmistetta.

Lääkevalmisteen on oltava kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen, ja se voi sisältää pieniä valkoisia tai lähes läpinäkyviä proteiinihiukkasia.

- **Älä käytä** värjäytynyttä tai sameaa liuosta tai liuosta, jossa on edellisestä kuvauksesta eroavia hiukkasia.

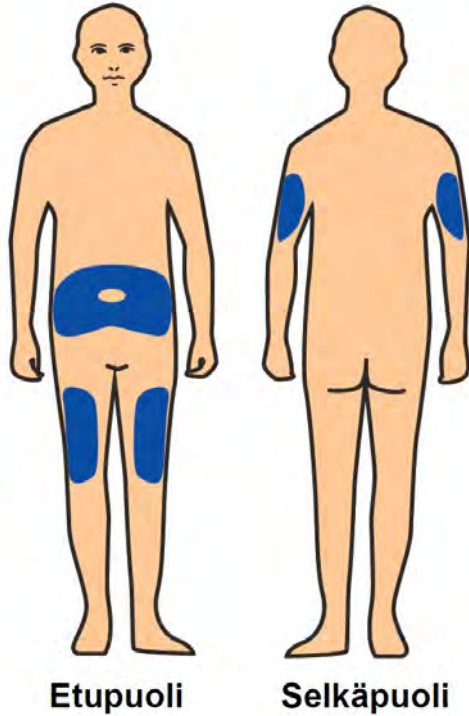
3. Anna lääkevalmisteen lämmitä huoneenlämpöiseksi:

Ota yksi esitäytetty ruisku jääkaapista ja jätä se huoneenlämpöön ainakin 30 minuutin ajaksi ennen pistämistä.

Tämä on tärkeää, koska se tekee lääkevalmisteen pistämisestä helpompaa ja miellyttävämpää.

- Älä poista neulansuojusta, ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
- Älä lämmitä Benepali-valmistetta millään muulla tavoin (älä esimerkiksi lämmitä sitä mikroaaltouunissa tai kuumassa vedessä).

4. Valitse pistoskohta:



Esitäytetty Benepali-ruisku on tarkoitettu käyttöön ihonalaista pistosta varten.

Lääkevalmiste pistetään reiteen, vatsaan tai olkavarren ulkosyrjään (ks. vasemmanpuoleinen kuva).

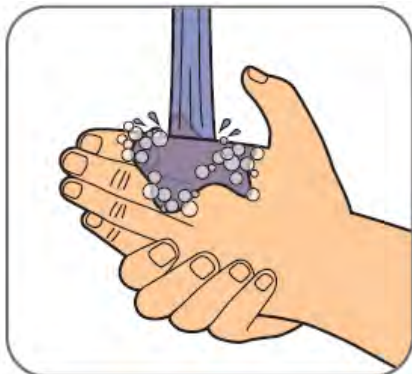
Uusi pistos on annettava aina uuteen kohtaan.

Jos annat pistoksen vatsaan, valitse alue, joka sijaitsee ainakin 5 cm:n päässä navasta.

- Älä pistä kohtiin, joissa iho on arka, mustelmilla, punoittaa tai on kova.
- Älä pistä kohtiin, joissa on arpikudosta tai raskausarpia.
- Jos sinulla on psoriaasi, **älä** pistä suoraan kohonneille, paksuille, punoittaville tai hilseileville iholäiskille tai vaurioituneille ihoalueille.

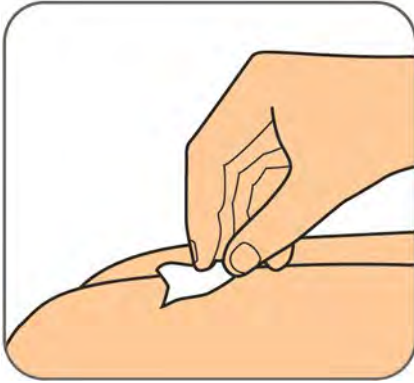
B. Pistämisen vaiheet

Vaihe 1:



Pese kädet saippualla ja vedellä.

Vaihe 2:

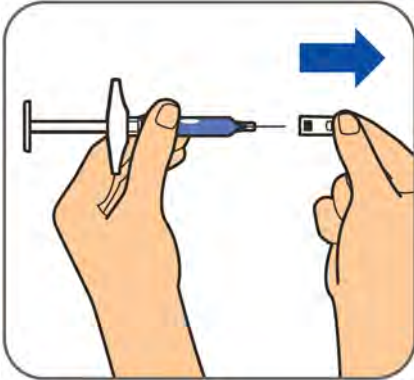


Pyhi pistoskohdan iho alkoholipyyhkeellä.

Lue kohdasta ”Valitse pistoskohta” ohjeet pistoskohdan valintaa varten.

- **Älä** kosketa tätä kohtaa uudestaan ennen lääkkeen pistämistä.

Vaihe 3:



Vedä neulansuojus suoraan irti ja hävitä suojus roskakoriin tai teräville esineille tarkoitettuun säiliöön.

Ks. ohjeet pistoskohdan valintaan kohdasta ”Valitse pistoskohta”.

- **Älä** väännä tai taivuta neulansuojusta poistaessasi sitä, koska vääntäminen tai taivuttaminen voi vaurioittaa neulaa.
- **Älä** kosketa männänvartta neulasuojusta poistaessasi.
- **Älä pane neulansuojusta koskaan uudelleen paikalleen.**

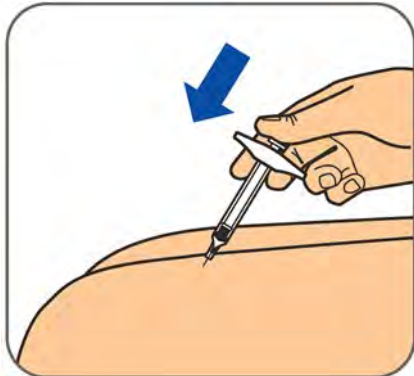
Vaihe 4:



Purista hellävaroen ihopoimu sormiesi väliin puhdistetun pistoskohdan kohdalta. Pitele esitäytettyä ruiskua 45 asteen kulmassa ihoon nähden. Työnnä neula kokonaan ihon sisään nopealla, terävällä liikkeellä.

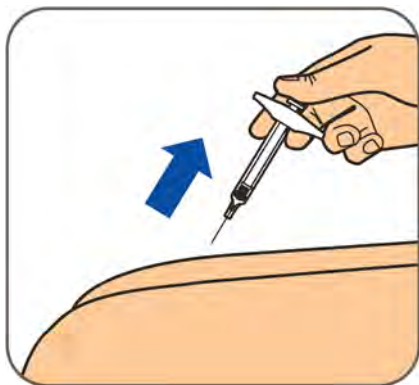
Kun neula on kokonaan ihon sisällä, voit hellittää otteesi ihopoimusta.

Vaihe 5:



Paina ruiskun mäntä alas hitaasti ja tasaisesti, kunnes kaikki Benepali-liuos on injisoitu.

Vaihe 6:



Kun ruisku on tyhjä, vedä neula pois ihosta samassa kulmassa kuin pistit sen.

- **Älä** pane neulansuojusta **koskaan** uudelleen paikalleen. Suojuksen laittaminen takaisin paikalleen voi aiheuttaa neulanpistovamman.

Hävittäminen:



Hävitä koko neula terävien esineiden hävittämiseen tarkoitettuun, hyväksytyyn säiliöön.

Tarkasta terveydenhuoltopalvelujen tarjoajalta ohjeet täyden säiliön asianmukaista hävittämistä varten. Teräville esineille tarkoitettuja säiliöitä voi ostaa paikallisesta apteekista.

- **Älä** hävitä terävien esineiden hävittämiseen tarkoitettua säiliötä talousjätteiden mukana.
- **Älä** kierrätä.
- **Älä** käytä esitäytettyä Benepali-ruiskua uudestaan.
- **Säilytä säiliötä aina poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.**

C. Pistoskohdan hoito

Jos pistospaikassa esiintyy verenvuotoa, paina sideharsotuppo pistospaikan päälle.

- **Älä** hiero pistoskohtaa.

Voit tarvittaessa peittää pistoskohdan laastarilapulla.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Benepali 50 mg injektioneste, liuos esitötetyssä ruiskussa etanersepti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle myös potilaskortin, jossa kerrotaan tärkeää turvallisuuteen liittyvää tietoa. Tarvitset näitä tietoa ennen Benepali-hoitoa ja sen aikana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai hoidossasi olevalle lapselle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla tai hoidossasi olevalla lapsella.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Benepali on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Benepali-valmistetta
3. Miten Benepali-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Benepali-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet (katso toinen puoli)

1. Mitä Benepali on ja mihin sitä käytetään

Benepali sisältää vaikuttavaa ainetta etanerseptiä.

Benepali on lääke, joka on valmistettu kahdesta ihmisen proteiinista. Se salpaa ihmisen kehossa esiintyvän toisen tulehdusta aiheuttavan proteiinin vaikutuksen. Benepali vähentää tiettyihin sairauksiin liittyvää tulehdusta.

Aikuispotilaille (18-vuotiaat tai sitä vanhemmat) Benepali-valmistetta voidaan käyttää seuraavien sairauksien hoitoon:

- keskivaikea tai vaikea **nivelreuma**
- **nivelpsoriaasi**
- vaikea **aksiaalinen spondylartriitti**, mukaan lukien **selkärankareuma**
- keskivaikea tai vaikea **läiskäpsoriaasi**.

Benepali-valmistetta käytetään näissä tapauksissa yleensä silloin, kun muut yleisesti käytetyt hoidot eivät ole tehonneet riittävästi tai eivät sovi sinulle.

Nivelreuman hoidossa Benepali-valmistetta käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa, mutta sitä voidaan käyttää myös yksinään, jos metotreksaatti ei sovi sinulle. Yksinään tai yhdessä metotreksaatin kanssa käytettynä Benepali voi hidastaa nivelreuman aiheuttamia vaurioita nivelissäsi ja parantaa toimintakykyäsi päivittäisissä askareissa.

Nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla, joilla on useamman nivelen tulehdus, Benepali voi parantaa selviytymistä normaaleista päivän aktiviteeteista.

Potilailla, joilla on **symmetrisesti useammassa nivelessä kipua tai turvotusta** (kädet, ranteet ja jalat), Benepali voi hidastaa näiden sairaiden nivelten rakenteellista vaurioitumista.

Benepali-valmistetta käytetään myös seuraaviin lasten ja nuorten sairauksiin:

- seuraaviin lastenreuman tyypeihin, kun metotreksaattihoito ei ole toiminut riittävän hyvin tai kun potilas ei voi sitä käyttää:
 - moniniveltulehdukseen (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevaan harvaniveltulehdukseen vähintään 2-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville potilaille.
 - nivelpsoriaasiin vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville potilaille.
- entesiittiin liittyvään niveltulehdukseen vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville potilaille, kun muut laajalti käytetyt hoitomenetelmät eivät ole toimineet riittävän hyvin tai kun potilaat eivät voi niitä käyttää.
- vaikeaan läiskäpsoriaasiin vähintään 6-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville potilaille, joiden vaste valohoitoihin tai muihin systeemisiin hoitoihin on ollut riittämätön tai jotka eivät voi niitä käyttää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Benepali-valmistetta

Älä käytä Benepali-valmistetta

- jos olet tai hoidettava lapsi on **allerginen etanerseptille** tai **tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle** (lueteltu kohdassa 6). Jos sinulle tai lapselle tulee allergisia reaktioita kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta tai ihottumaa, älä pistä enempää Benepalia ja ota yhteys lääkäriin heti.
- jos sinulla tai lapsella on sepsikseksi kutsuttu **vakava verenmyrkytys** tai verenmyrkytyksen vaara. Jos olet epävarma asiasta, keskustele lääkärin kanssa.
- jos sinulla tai lapsella on **jokin infektio**. Jos olet epävarma asiasta, keskustele lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Benepali-valmistetta.

- **Allergiset reaktiot:** Jos sinulle tai lapselle tulee allergisia reaktioita, kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta tai ihottumaa, älä pistä enempää Benepali-valmistetta ja ota heti yhteys lääkäriin.
- **Tulehdukset/leikkaukset:** Jos sinulla tai lapsella on uusi tulehdus tai suuri leikkaus edessä, lääkäri voi haluta seurata Benepali-hoitoa.
- **Tulehdukset/diabetes:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on ollut toistuvasti tulehduksia tai sinulla tai lapsella on diabetes tai jokin muu tila, joka lisää tulehdusriskiä.
- **Tulehdukset/seuranta:** Kerro lääkärille kaikista hiljattain tehdyistä matkoista Euroopan ulkopuolelle. Jos sinulla tai lapsella on infektion oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai yskää, ota yhteyttä lääkäriin välittömästi. Lääkäri päättää ehkä seurata vointiasi/lapsen vointia tulehdusten varalta Benepali-hoidon päätyttyä.
- **Tuberkuloosi:** Benepali-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen tuberkuloosia, joten lääkäri tarkastaa tuberkuloosiin viittaavat merkit ja oireet ennen Benepali-hoidon aloittamista. Tällöin sinulta saatetaan ottaa tarkat lääketieteelliset esitiedot ja sinulle saatetaan tehdä rintakehän röntgenkuvaus ja ihon tuberkuliin testi. Näiden tutkimusten tiedot kirjataan potilaskorttiin. On hyvin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla tai lapsella on joskus ollut tuberkuloosi tai olette olleet läheisissä tekemisissä jonkun tuberkuloosia sairastaneen kanssa. Jos huomaat hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (esim. pitkittynyt yskä, laihtuminen, voimattomuus, lämmön nousu) tai mitä tahansa muita infektio-oireita, kerro niistä välittömästi lääkärille.
- **B-hepatiitti:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on tai on joskus aiemmin ollut B-hepatiitti. Lääkärin täytyy tehdä sinulle/lapselle tutkimuksia B-hepatiitin poissulkemiseksi ennen Benepali-hoidon aloittamista. Benepali-hoito voi johtaa B-hepatiitin uudelleenaktivoitumiseen

niillä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan. Jos näin käy, sinun täytyy lopettaa Benepali-valmisteen käyttö.

- **C-hepatiitti:** Kerro lääkärille, jos sinulla/lapsella on C-hepatiitti. Lääkäri haluaa ehkä seurata Benepali-hoitoa siltä varalta, että infektio pahenee.
- **Verisairaus:** Hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi, jos sinulla tai lapsella ilmenee jokin seuraavanlaisista merkeistä tai oireista: toistuva kuumeilu, kurkkukipu, mustelmat, verenvuoto tai kalpeus. Tämänkaltaiset oireet saattavat olla merkki mahdollisesti hengenvaarallisesta verisairaudesta, joka voi vaatia Benepali-valmisteen käytön lopettamisen.
- **Hermosto- ja silmäsairaudet:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on multippeliskleroosi, silmähermon tulehdus tai transversaalinen myeliitti (tulehdus selkäytimessä). Lääkäri päättää, onko Benepali sinulle sopiva hoito.
- **Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta:** Kerro lääkärille, jos sinä olet tai lapsi on kärsinyt kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnast, sillä Benepali-valmistetta pitää tässä tapauksessa käyttää varoen.
- **Syöpä:** Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on joskus ollut lymfooma (verisyöpämuoto) tai jokin muu syöpä, ennen kuin sinulle annetaan Benepali-valmistetta. Potilailla, joilla on pitkään kestänyt vaikea nivelreuma, voi olla tavallista suurempi riski sairastua lymfoomaan. Lapsilla ja aikuisilla, joita hoidetaan Benepalilla, saattaa olla suurempi riski sairastua lymfoomaan tai johonkin muuhun syöpään. Jotkut lapset ja nuoret, joita on hoidettu etanerseptillä tai muilla vastaavalla tavalla vaikuttavilla lääkkeillä, ovat sairastuneet syöpään, epätavalliset syöpätyypit mukaan lukien. Joskus nämä tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Joillekin Benepali-valmistetta saaneille potilaille on kehittynyt ihosyöpä. Kerro lääkärille, jos sinulle tai lapselle kehittyy mitä tahansa ihossa esiintyviä muutoksia tai kasvannaisia.
- **Vesirokko:** Kerro lääkärille, jos sinä olet tai lapsi on altistunut vesirokolle Benepali-valmisteen käytön aikana. Lääkäri päättää, onko ehkäisevä vesirokkohoito tarpeen.
- **Alkoholin väärinkäyttö:** Benepali-valmistetta ei pidä käyttää liialliseen alkoholinkäyttöön liittyvän hepatiitin hoitoon. Kerro lääkärille, jos sinulla tai hoidettavalla lapsella on tai on ollut liiallista alkoholinkäyttöä.
- **Wegenerin granulomatoosi:** Benepali-valmistetta ei suositella Wegenerin granulomatoosin (harvinainen tulehdussairaus) hoitoon. Jos sinulla tai hoidettavalla lapsella on Wegenerin granulomatoosi, keskustele lääkärin kanssa.
- **Diabeteslääkkeet:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on diabetes tai käytätte diabeteslääkkeitä. Lääkäri harkitsee, tarvitsetko / tarvitseeko lapsi vähemmän diabeteslääkettä Benepali-hoidon aikana.
- **Rokotteet:** Eräitä rokotuksia, kuten suun kautta otettavaa poliorokotetta, ei pidä antaa Benepali-hoidon aikana. Neuvottele lääkärin kanssa, ennen kuin otat tai lapsi saa minkä tahansa rokotteen.

Lapset ja nuoret

Benepali-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 62,5 kg painavien lasten ja nuorten hoitoon.

- **Rokotteet:** Mikäli mahdollista lasten tulee olla rokotettu ja rokotusohjelman mukaisesti ennen Benepalin käyttöä. Eräitä rokotuksia, kuten suun kautta otettavaa poliorokotetta, ei tule antaa Benepalin käytön aikana. Neuvottele lapsen lääkärin kanssa ennen kuin lapsi saa rokotuksia.

Benepali-valmistetta ei tavallisesti saa käyttää alle 2-vuotiaiden tai alle 62,5 kg painavien lasten moniniveltulehduksen tai laajenevan harvaniveltulehduksen hoitoon, alle 12-vuotiaiden tai alle 62,5 kg painavien lasten entesiittiin liittyvään niveltulehdukseen tai nivelpsooriaasin hoitoon eikä alle 6-vuotiaiden tai alle 62,5 kg painavien lasten psoriaasin hoitoon.

Muut valmisteet ja Benepali

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai lapsi parhaillaan käytätte tai olette äskettäin käyttäneet tai saatatte käyttää muita lääkkeitä (mukaan lukien anakinra, abatasepti ja sulfasalatsiini).

Sinun tai lapsen **ei pidä** käyttää Benepali-valmistetta anakinra- tai abatasepti-nimistä vaikuttavaa ainetta sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä raskaaksi tulon estämiseksi Benepali-hoidon aikana ja kolme viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Benepalia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen.

Jos sait Benepali-valmistetta raskauden aikana, vauvalla voi olla suurentunut infektioriski. Lisäksi eräässä tutkimuksessa havaittiin enemmän synnynnäisiä poikkeavuuksia raskauden aikana etanerseptiä käyttäneillä naisilla verrattuna äiteihin, jotka eivät olleet käyttäneet etanerseptiä tai muita samanlaisia lääkkeitä (TNF-antagonisteja). Havainto ei kuitenkaan koskenut mitään tiettyä synnynnäistä poikkeavuutta. Toisessa tutkimuksessa ei havaittu synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista silloin, kun äiti oli saanut etanerseptiä raskausaikana. Lääkäri auttaa sinua päättämään, ovatko hoidon hyödyt suuremmat kuin vauvalle koituva mahdollinen riski. Keskustele lääkärin kanssa, jos haluat imettää Benepali-hoidon aikana. Sinun on tärkeää kertoa vauvan lääkäreille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille Benepali-valmisteen raskauden- ja imetyksenaikaisesta käytöstä, ennen kuin vauvalle annetaan mitään rokotetta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tietoa siitä, vaikuttaako Benepali-valmiste kykyyn ajaa autolla tai käyttää koneita, ei ole saatavilla.

Benepali sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 50 mg, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Benepali-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos sinusta tuntuu, että Benepali-valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkiin.

Käyttö aikuisille (18-vuotiaat tai sitä vanhemmat)

Nivelreuma, nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti, mukaan lukien selkärankareuma

Suositusannos on 50 mg kerran viikossa pistoksena ihon alle.

Lääkäri voi kuitenkin muuttaa Benepali-pistosten aikaväliä.

Läiskäpsoriaasi

Suositusannos on 50 mg kerran viikossa.

Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 50 mg:n annos kahdesti viikossa korkeintaan 12 viikon ajan, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 50 mg kerran viikossa.

Hoitovasteestasi riippuen lääkäri päättää, kuinka kauan sinun on käytettävä Benepali-valmistetta ja onko hoidolle tarvetta. Jos Benepali-valmisteella ei ole vaikutusta sairauteesi 12 viikon hoidon jälkeen, lääkäri saattaa määrätä sinut lopettamaan lääkityksen.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lapselle ja nuorelle sopiva annos ja annostus riippuvat lapsen painosta ja sairaudesta. Lääkäri päättää oikean annostuksen lapselle ja määrää sen mukaisesti sopivan etanersepti-valmisteen.

Vähintään 62,5 kg painaville lapsille voidaan antaa 25 mg annettuna kahdesti viikossa tai 50 mg annettuna kerran viikossa kiinteäannoksisella esitäytetyllä ruiskulla tai esitäytetyllä kynällä.

Muita etanerseptivalmisteita on saatavana lapsille sopivissa annosmuodoissa.

Tavallinen annos vähintään 2-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville moniniveltulehdusta tai laajenevaa harvaniveltulehdusta sairastaville potilaille sekä vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville entesiittiin liittyvää niveltulehdusta tai nivelpsoriaasia sairastaville potilaille on 25 mg annettuna kahdesti viikossa tai 50 mg annettuna kerran viikossa.

Yli 6-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville psoriaasia sairastaville potilaille tavallinen annos on 50 mg kerran viikossa. Jos Benepali-valmisteella ei ole vaikutusta lapsesi sairauteen 12 viikon hoidon jälkeen, lääkäri saattaa määrätä sinut lopettamaan lääkityksen.

Lääkäri neuvoo tarkasti miten sinun tulee valmistaa ja mitata sopiva annos.

Antotapa ja antoreitti

Benepali annetaan ihonalaisena pistoksena eli injektiona (ihon alle).

Yksityiskohtaiset ohjeet Benepali-valmisteen pistämiseen löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Käyttöohjeet”. Älä sekoita Benepali-liuosta muiden lääkkeiden kanssa.

Muistamisen helpottamiseksi voi olla hyödyllistä kirjoittaa päiväryhtiin, minä viikonpäivänä tai -päivinä Benepali-valmistetta pitää käyttää.

Jos käytät enemmän Benepali-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet käyttänyt Benepali-valmistetta enemmän kuin sinun kuuluisi (joko pistämällä kerralla liian paljon tai pistämällä lääkettä liian usein), **ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin välittömästi**. Pidä aina lääkepakkauksen kotelo mukana, vaikka se olisi tyhjäkin.

Jos unohdat käyttää Benepali-valmistetta

Jos unohdat annoksen, pistä se heti kun muistat, paitsi jos seuraavan suunnitellun annoksen ajankohta on seuraavana päivänä. Siinä tapauksessa unohdettu annos pitää jättää väliin. Jatka lääkkeen pistämistä ohjeiden mukaisina päivinä. Jos muistat unohtaneesi yhden pistoksen vasta seuraavan pistoksen antopäivänä, älä pistä kaksinkertaista annosta (kahta annosta samana päivänä) korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Benepali-valmisteen käytön

Oireet saattavat palata, jos lopetat lääkkeen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot

Älä pistä Benepali-valmistetta enää lisää, jos sinulla on jokin seuraavista oireista. **Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu lähimmälle päivystyspoliklinikalle.**

- nielemis- tai hengitysvaikeuksia
- kasvojen, kurkun alueen, käsien tai jalkojen turvotusta

- hermostunut tai ahdistunut olo, tykytyksen tunne, ihon äkillinen punoitus ja/tai lämmön tunne
- voimakas ihottuma, kutina tai nokkosihottuma (punoittavat tai kalpeat ihopaukammat, jotka usein kutiavat)

Vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Mikä tahansa yllä olevista oireista voi kuitenkin olla merkki Benepali-valmisteen aiheuttamasta allergisesta reaktiosta, joten sinun tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon.

Vakavat haittavaikutukset

Jos havaitset jonkin seuraavista oireista, sinä tai lapsi saatatte tarvita välitöntä lääkärin hoitoa.

- **Vakavan tulehduksen** (mukaan lukien keuhkokuumeeseen, syvän ihotulehduksen, niveltulehduksen ja verenmyrkytyksen) merkit, kuten korkea kuume, johon voi liittyä yskä, hengenahdistus, vilunväreet, heikkouden tunne tai kuuma, punoittava, arka, kipeä ihon tai nivelen alue.
- **Verisairauteen** viittaavat merkit, kuten verenvuoto, mustelmat tai kalpeus.
- **Hermoston häiriöön** viittaavat merkit, kuten puutumisen tai pistelyn, näkökyvyn muutokset, silmäkipu tai käsivarren tai jalan heikkouden alkaminen.
- **Sydämen vajaatoimintaan** tai **sydämen vajaatoiminnan pahentumiseen** viittaavat merkit, kuten uupuneisuus tai rasituksen yhteydessä esiintyvä hengenahdistus, nilkkojen turvotus, kylläisyyden tunne kaulan tai vatsan alueella, yöllinen hengenahdistus tai yskintä, kynsien tai huulten sinertävä väri.
- Merkit **syöpäsairauksista**: Syöpää voi esiintyä missä tahansa kehon osassa, myös ihossa ja veressä, ja syövän tunnusmerkit riippuvat sen tyypistä ja sijainnista. Merkkejä voivat olla painon lasku, kuume, kivulias tai kivuton turvotus, sitkeä yskä sekä kyhmyt tai kasvaimet iholla.
- Merkit **autoimmuunireaktioista** (eli sellaisten vasta-aineiden muodostumisesta, jotka voivat vahingoittaa terveitä kudoksia), kuten kipu, kutina, heikotus ja hengityksen, ajattelun, tuntoaistimusten ja näön poikkeavuudet.
- Merkit lupuksesta tai lupuksen kaltaisesta oireyhtymästä, kuten painon vaihtelu, pitkäkestoinen ihottuma, kuume, nivel- ja lihaskipu sekä väsymys.
- Merkit **verisuonten tulehtumisesta**, kuten kipu, kuume, ihon punoitus tai kuumeitus ja kutina.

Edellä mainitut sairaustilat ovat harvinaisia tai melko harvinaisia haittavaikutuksia. Ne ovat silti vakavia (ja jotkut saattavat harvoin olla kuolemaan johtavia). Mikäli näitä oireita esiintyy, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu lähimmälle päivystyspoliklinikalle.

Muut haittavaikutukset

Seuraavassa on esitetty Benepali-valmisteen tunnetut haittavaikutukset, jotka on jaoteltu yleisyysluokkiin haittavaikutuksen esiintyvyyden mukaan alenevassa järjestyksessä:

- **Hyvin yleinen** (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)
Tulehdukset (mukaan lukien nuhakuume, nenän sivuontelotulehdus, keuhkoputkentulehdus, virtsatie-tulehdus ja ihotulehdus), pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu ja turvotus) (näitä reaktioita ei enää esiinny yhtä usein ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen; joillekin potilaille on kehittynyt reaktio äskettäin käytettyyn pistoskohtaan) ja päänsärky.
- **Yleinen** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)
Allergiset reaktiot, kuume, ihottuma, kutina, normaalia kudosta vastaan toimivat vasta-aineet (autovasta-aineiden muodostus).
- **Melko harvinainen** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)
Vakavat infektiot (mukaan lukien keuhkokuume, syvä ihotulehdus, niveltulehdus, verenmyrkytys ja useassa kohdassa esiintyvät infektiot), kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen, veren punasolujen määrän väheneminen, veren valkosolujen

määrän väheneminen, matala neutrofiilien (eräs valkosolutyyppe) määrä, matala verihiutaleiden määrä, ihosyöpä (melanoomaa lukuun ottamatta), paikallinen ihoturvotus (angioedeema), nokkosihottuma (punoittavat tai kalpeat ihopaukamat, jotka usein kutiavat), silmätulehdus, psoriaasi (uusi tai pahentunut), verisuonitulehdus, joka vaikuttaa useaan elimeen, kohonneet veren maksaentsyymiarvot (samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla kohonneiden veren maksaentsyymiarvojen esiintymistiheys on yleinen), vatsakrampit ja -kipu, ripuli, painon lasku tai verta ulosteessa (merkkejä suolisto-ongelmista).

- **Harvinainen** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)
Vakavat allergiset reaktiot (mukaan lukien vaikea paikallinen ihoturvotus ja vinkuva hengitys), lymfooma (verisyöpämuoto), leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen), melanooma (ihosyöpämuoto), verihiutaleiden ja veren puna- ja valkosolujen määrän väheneminen samanaikaisesti, hermoston sairaudet, joihin liittyy vaikea lihasheikkous ja joiden merkit ja oireet muistuttavat multippliskleroosia tai näköhermon tulehdusta tai selkäydintulehdusta, tuberkuloosi, uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen, kouristukset, lupus tai lupuksen kaltainen oireisto (oireisiin voi kuulua jatkuva ihottuma, kuume, nivelkipu ja väsymys), ihottuma, joka voi johtaa vakavaan ihon rakkulamuodostukseen ja hilseilyyn, maksatulehdus, joka on kehon oman immuunijärjestelmän aiheuttama (autoimmuunihepatiitti; samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla esiintymistiheys on melko harvinainen), immuunihäiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (sarkoidoosi), keuhkojen tulehdus tai arpeutuminen (samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla keuhkojen tulehduksen tai arpeutumisen esiintymistiheys on melko harvinainen), jäkälää muistuttavat reaktiot (kutiseva, punertavanvioletti ihottuma ja/tai säiemäisiä valkoisenharmaita viivoja limakalvoilla), opportunistiset infektiot (joita ovat tuberkuloosi ja muut infektiot, joita esiintyy kun elimistön puolustuskyky on heikentynyt), erythema multiforme (eräs punoittava ihottuma), ihovaskuliitti (ihon verisuonitulehdus), hermovauriot, mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä (vakava sairaus, joka voi vaikuttaa hengitykseen ja vaurioittaa elimiä).
- **Hyvin harvinainen** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)
Luuytimen heikentynyt elintärkeiden verisolujen tuotanto, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (eräs hengenvaarallinen ihosairaus).
- **Tuntematon** (esiintymistiheyttä ei voida määrittellä, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):
Merkelinsolusyöpä (ihosyöpämuoto), Kaposin sarkooma (harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina), tulehdukseen liittyvä valkosolujen liiallinen aktivointi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä), B-hepatiitin (maksatulehdus) uusiutuminen, dermatomyosiitin paheneminen (lihastulehdus ja -heikkous, johon liittyy ihottumaa), *Listeria* (bakteeri-infektio), munuaisissa olevien hyvin pienten suodattimien vaurioituminen ja sen seurauksena munuaisten toiminnan heikkeneminen (munuaiskerästulehdus).

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla todetut haittavaikutukset ja niiden yleisyys ovat edellä kuvatun kaltaiset.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Benepali-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja esitäytetyn ruiskun myyntipäällyksessä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetyt ruiskut ulkopakkauksessa valolta suojattuina.

Kun olet ottanut ruiskun jääkaapista, **odota noin 30 minuuttia, kunnes ruiskussa oleva Benepali-liuos on lämmennyt huoneenlämpöiseksi**. Älä lämmitä sitä millään muulla tavalla. On suositeltavaa, että liuos käytetään välittömästi tämän jälkeen.

Benepali-valmistetta voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 30°C lämpötilassa yhden enintään 31 vuorokauden jakson ajan; tämän jälkeen sitä ei enää saa laittaa jääkaappiin. Benepali on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 31 vuorokauden kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista. Päivämäärä, jolloin Benepali on otettu jääkaapista, sekä päivämäärä, jolloin Benepali on hävitettävä (enintään 31 vuorokautta siitä, kun se on otettu jääkaapista), on suositeltavaa merkitä muistiin.

Tarkista ruiskussa oleva liuos. Sen on oltava kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen, ja se voi sisältää pieniä valkoisia tai lähes läpinäkyviä proteiinihiukkasia. Tältä Benepali normaalisti näyttää. Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat että liuos on värjäntynyt tai sameaa tai että siinä on edellisestä kuvauksesta eroavia hiukkasia. Jos liuoksen ulkonäkö huolestuttaa sinua, ota yhteyttä apteekkiin.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Benepali sisältää

- Vaikuttava aine on etanersepti. Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 50 mg etanerseptiä.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, natriumkloridi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 ”Benepali sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Benepali toimitetaan esitäytetyssä ruiskussa, joka sisältää kirkasta tai hieman opaalinhohtoista, väritöntä tai vaaleankeltaista injektiooliuosta (injektio).

Benepalia on saatavana 4 esitäytettyä ruiskua sisältävinä pakkauksina sekä kerrannaispakkauksina, jotka sisältävät 3 koteloa, joista kussakin on 4 esitäytettyä ruiskua. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp
Alankomaat

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

France

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

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Käyttöohjeet

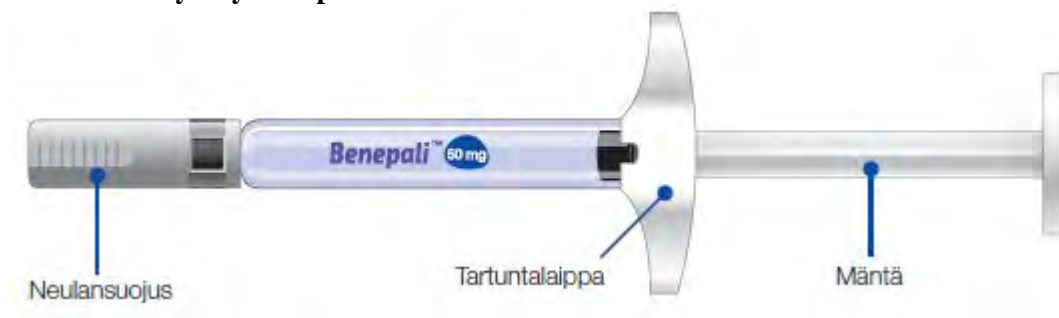
Lue käyttöohjeet ennen Benepali-valmisteen käytön aloittamista ja joka kerta, kun lääkemääräyksesi uusitaan. Ohjeet voivat sisältää uusia tietoja.

- **Älä** yritä pistää lääkettä itse, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja ole näyttänyt sinulle, miten pistos annetaan.

Yksi kertakäyttöinen esitäytetty ruisku sisältää yhden 50 mg:n annoksen Benepali-valmistetta.

Valitse hyvin valaistu ja puhdas työtaso ja kokoa tasolle kaikki tarvitsemasi välineet:

- **uusi esitäytetty Benepali-ruisku**



- **Älä** ravista esitäytettyä ruiskua.

Pakkaukseen eivät kuulu seuraavat:

- **1 alkoholipyyhe, sideharsotuppo ja laastari**



- **säiliö terävien esineiden hävittämistä varten**



A. Valmistelu

1. Tarkasta esitäytetty ruisku:

Tarkasta esitäytetyn ruiskun pakkausmerkintöihin painettu viimeinen käyttöpäivämäärä.

- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos viimeinen käyttöpäivä on kulunut umpeen.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut kovalle alustalle. Esitäytetyn ruiskun sisäiset osat ovat ehkä menneet rikki.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos neulansuojusta ei ole tai suojusta ei ole kunnolla kiinni ruiskussa.

2. Tarkasta liuos:

Tarkastele esitäytetyssä ruiskussa olevaa lääkevalmistetta.

Lääkevalmisteen on oltava kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen, ja se voi sisältää pieniä valkoisia tai lähes läpinäkyviä proteiinihiukkasia.

- **Älä käytä** värjäytynyttä tai sameaa liuosta tai liuosta, jossa on edellisestä kuvauksesta eroavia hiukkasia.

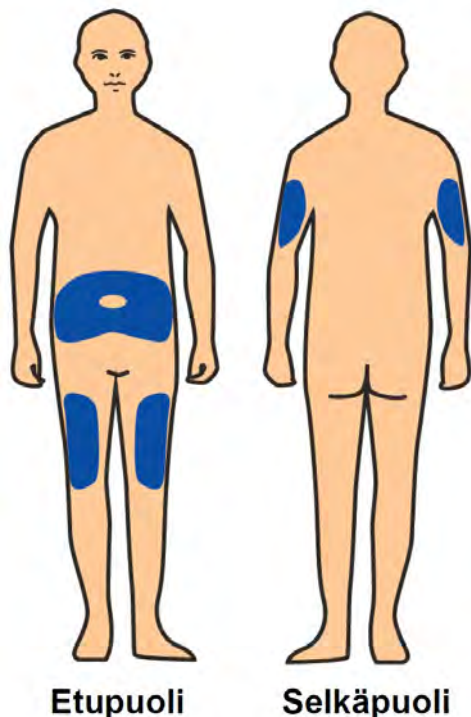
3. Anna lääkevalmisteen lämmitä huoneenlämpöiseksi:

Ota yksi esitäytetty ruisku jääkaapista ja jätä se huoneenlämpöön ainakin 30 minuutin ajaksi ennen pistämistä.

Tämä on tärkeää, koska se tekee lääkevalmisteen pistämisestä helpompaa ja miellyttävämpää.

- Älä poista neulansuojusta, ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
- Älä lämmitä Benepali-valmistetta millään muulla tavoin (älä esimerkiksi lämmitä sitä mikroaaltouunissa tai kuumassa vedessä).

4. Valitse pistoskohta:



Esitäytetty Benepali-ruisku on tarkoitettu käyttöön ihonalaista pistosta varten.

Lääkevalmiste pistetään reiteen, vatsaan tai olkavarren ulkosyrjään (ks. vasemmanpuoleinen kuva).

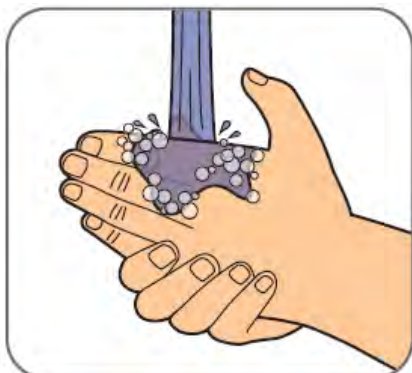
Uusi pistos on annettava aina uuteen kohtaan.

Jos annat pistoksen vatsaan, valitse alue, joka sijaitsee ainakin 5 cm:n päässä navasta.

- Älä pistä kohtiin, joissa iho on arka, mustelmilla, punoittaa tai on kova.
- Älä pistä kohtiin, joissa on arpikudosta tai raskausarpia.
- Jos sinulla on psoriaasi, **älä** pistä suoraan kohonneille, paksuille, punoittaville tai hilseileville iholäiskille tai vaurioituneille ihoalueille.

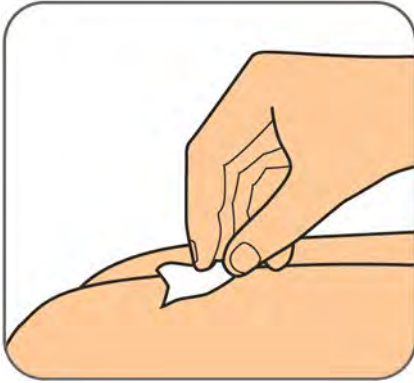
B. Pistämisen vaiheet

Vaihe 1:



Pese kädet saippualla ja vedellä.

Vaihe 2:

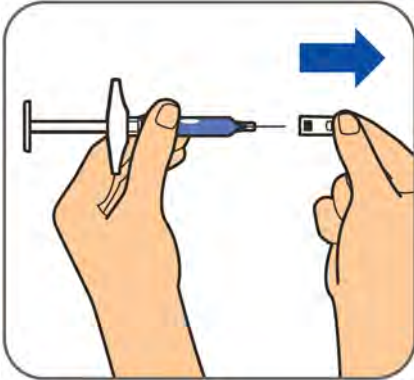


Pyhi pistoskohdan iho alkoholipyyhkeellä.

Lue kohdasta ”Valitse pistoskohta” ohjeet pistoskohdan valintaa varten.

- **Älä** kosketa tätä kohtaa uudestaan ennen lääkkeen pistämistä.

Vaihe 3:



Vedä neulansuojus suoraan irti ja hävitä suojus roskakoriin tai teräville esineille tarkoitettuun säiliöön.

Ks. ohjeet pistoskohdan valintaan kohdasta ”Valitse pistoskohta”.

- **Älä** väännä tai taivuta neulansuojusta poistaessasi sitä, koska vääntäminen tai taivuttaminen voi vaurioittaa neulaa.
- **Älä** kosketa männänvartta neulasuojusta poistaessasi.
- **Älä pane neulansuojusta koskaan uudelleen paikalleen.**

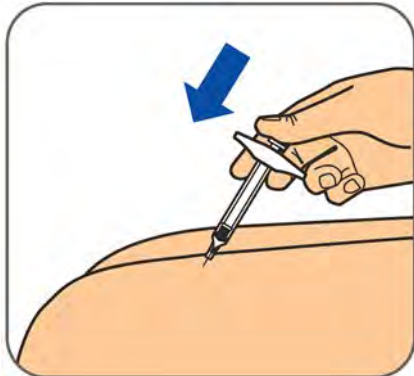
Vaihe 4:



Purista hellävaroen ihopoimu sormiesi väliin puhdistetun pistoskohdan kohdalta. Pitele esitäytettyä ruiskua 45 asteen kulmassa ihoon nähden. Työnnä neula kokonaan ihon sisään nopealla, terävällä liikkeellä.

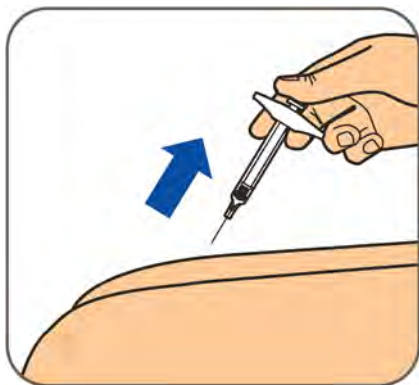
Kun neula on kokonaan ihon sisällä, voit hellittää otteesi ihopoimusta.

Vaihe 5:



Paina ruiskun mäntä alas hitaasti ja tasaisesti, kunnes kaikki Benepali-liuos on injisoitu.

Vaihe 6:



Kun ruisku on tyhjä, vedä neula pois ihosta samassa kulmassa kuin pistit sen.

- **Älä** pane neulansuojusta **koskaan** uudelleen paikalleen. Suojuksen laittaminen takaisin paikalleen voi aiheuttaa neulanpistovamman.

Hävittäminen:



Hävitä koko neula terävien esineiden hävittämiseen tarkoitettuun, hyväksytyyn säiliöön.

Tarkasta terveydenhuoltopalvelujen tarjoajalta ohjeet täyden säiliön asianmukaista hävittämistä varten. Teräville esineille tarkoitettuja säiliöitä voi ostaa paikallisesta apteekista.

- **Älä** hävitä terävien esineiden hävittämiseen tarkoitettua säiliötä talousjätteiden mukana.
- **Älä** kierrätä.
- **Älä** käytä esitäytettyä Benepali-ruiskua uudestaan.
- **Säilytä säiliötä aina poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.**

C. Pistoskohdan hoito

Jos pistospaikassa esiintyy verenvuotoa, paina sideharsotuppo pistospaikan päälle.

- **Älä** hiero pistoskohtaa.

Voit tarvittaessa peittää pistoskohdan laastarilapulla.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Benepali 50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä etanersepti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle myös potilaskortin, jossa kerrotaan tärkeää turvallisuuteen liittyvää tietoa. Tarvitset näitä tietoja ennen Benepali-hoitoa ja sen aikana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai hoidossasi olevalle lapselle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla tai hoidossasi olevalla lapsella.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Benepali on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Benepali-valmistetta
3. Miten Benepali-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Benepali-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet (katso toinen puoli)

1. Mitä Benepali on ja mihin sitä käytetään

Benepali sisältää vaikuttavaa ainetta etanerseptiä.

Benepali on lääke, joka on valmistettu kahdesta ihmisen proteiinista. Se salpaa ihmisen kehossa esiintyvän toisen tulehdusta aiheuttavan proteiinin vaikutuksen. Benepali vähentää tiettyihin sairauksiin liittyvää tulehdusta.

Aikuispotilaille (18-vuotiaat tai sitä vanhemmat) Benepali-valmistetta voidaan käyttää seuraavien sairauksien hoitoon:

- keskivaikea tai vaikea **nivelreuma**
- **nivelpsoriaasi**
- vaikea **aksiaalinen spondylartriitti**, mukaan lukien **selkärankareuma**
- keskivaikea tai vaikea **läiskäpsoriaasi**.

Benepali-valmistetta käytetään näissä tapauksissa yleensä silloin, kun muut yleisesti käytetyt hoidot eivät ole tehonneet riittävästi tai eivät sovi sinulle.

Nivelreuman hoidossa Benepali-valmistetta käytetään yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa, mutta sitä voidaan käyttää myös yksinään, jos metotreksaatti ei sovi sinulle. Yksinään tai yhdessä metotreksaatin kanssa käytettynä Benepali voi hidastaa nivelreuman aiheuttamia vaurioita nivelissäsi ja parantaa toimintakykyäsi päivittäisissä askareissa.

Nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla, joilla on useamman nivelen tulehdus, Benepali voi parantaa selviytymistä normaaleista päivän aktiviteeteista.

Potilailla, joilla on **symmetrisesti useammassa nivelessä kipua tai turvotusta** (kädet, ranteet ja jalat), Benepali voi hidastaa näiden sairaiden nivelten rakenteellista vaurioitumista.

Benepali-valmistetta käytetään myös seuraaviin lasten ja nuorten sairauksiin:

- seuraaviin lastenreuman tyypeihin, kun metotreksaattihoito ei ole toiminut riittävän hyvin tai kun potilas ei voi sitä käyttää:
 - moniniveltulehdukseen (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevaan harvaniveltulehdukseen vähintään 2-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville potilaille.
 - nivelpsoriaasiin vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville potilaille.
- entesiittiin liittyvään niveltulehdukseen vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville potilaille, kun muut laajalti käytetyt hoitomenetelmät eivät ole toimineet riittävän hyvin tai kun potilaat eivät voi niitä käyttää.
- vaikeaan läiskäpsoriaasiin vähintään 6-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville potilaille, joiden vaste valohoitoihin tai muihin systeemisiin hoitoihin on ollut riittämätön tai jotka eivät voi niitä käyttää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Benepali-valmistetta

Älä käytä Benepali-valmistetta

- jos olet tai hoidettava lapsi on **allerginen etanerseptille** tai **tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle** (lueteltu kohdassa 6). Jos sinulle tai lapselle tulee allergisia reaktioita kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta tai ihottumaa, älä pistä enempää Benepalia ja ota yhteys lääkäriin heti.
- jos sinulla tai lapsella on sepsikseksi kutsuttu **vakava verenmyrkytys** tai verenmyrkytyksen vaara. Jos olet epävarma asiasta, keskustele lääkärin kanssa.
- jos sinulla tai lapsella on **jokin infektio**. Jos olet epävarma asiasta, keskustele lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Benepali-valmistetta.

- **Allergiset reaktiot:** Jos sinulle tai lapselle tulee allergisia reaktioita, kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkunaa, huimausta tai ihottumaa, älä pistä enempää Benepali-valmistetta ja ota heti yhteys lääkäriin.
- **Tulehdukset/leikkaukset:** Jos sinulla tai lapsella on uusi tulehdus tai suuri leikkaus edessä, lääkäri voi haluta seurata Benepali-hoitoa.
- **Tulehdukset/diabetes:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on ollut toistuvasti tulehduksia tai sinulla tai lapsella on diabetes tai jokin muu tila, joka lisää tulehdusriskiä.
- **Tulehdukset/seuranta:** Kerro lääkärille kaikista hiljattain tehdyistä matkoista Euroopan ulkopuolelle. Jos sinulla tai lapsella on infektion oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai yskää, ota yhteyttä lääkäriin välittömästi. Lääkäri päättää ehkä seurata vointiasi/lapsen vointia tulehdusten varalta Benepali-hoidon päätyttyä.
- **Tuberkuloosi:** Benepali-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen tuberkuloosia, joten lääkäri tarkastaa tuberkuloosiin viittaavat merkit ja oireet ennen Benepali-hoidon aloittamista. Tällöin sinulta saatetaan ottaa tarkat lääketieteelliset esitiedot ja sinulle saatetaan tehdä rintakehän röntgenkuvaus ja ihon tuberkuliin testi. Näiden tutkimusten tiedot kirjataan potilaskorttiin. On hyvin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla tai lapsella on joskus ollut tuberkuloosi tai olette olleet läheisissä tekemisissä jonkun tuberkuloosia sairastaneen kanssa. Jos huomaat hoidon aikana tai sen jälkeen tuberkuloosin oireita (esim. pitkittynyt yskä, laihtuminen, voimattomuus, lämmön nousu) tai mitä tahansa muita infektio-oireita, kerro niistä välittömästi lääkärille.
- **B-hepatiitti:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on tai on joskus aiemmin ollut B-hepatiitti. Lääkärin täytyy tehdä sinulle/lapselle tutkimuksia B-hepatiitin poissulkemiseksi ennen Benepali-hoidon aloittamista. Benepali-hoito voi johtaa B-hepatiitin uudelleenaktivoitumiseen

niillä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan. Jos näin käy, sinun täytyy lopettaa Benepali-valmisteen käyttö.

- **C-hepatiitti:** Kerro lääkärille, jos sinulla/lapsella on C-hepatiitti. Lääkäri haluaa ehkä seurata Benepali-hoitoa siltä varalta, että infektio pahenee.
- **Verisairaus:** Hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi, jos sinulla tai lapsella ilmenee jokin seuraavanlaisista merkeistä tai oireista: toistuva kuumeilu, kurkkukipu, mustelmat, verenvuoto tai kalpeus. Tämänkaltaiset oireet saattavat olla merkki mahdollisesti hengenvaarallisesta verisairaudesta, joka voi vaatia Benepali-valmisteen käytön lopettamisen.
- **Hermosto- ja silmäsairaudet:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on multippeliskleroosi, silmähermon tulehdus tai transversaalinen myeliitti (tulehdus selkäytimessä). Lääkäri päättää, onko Benepali sinulle sopiva hoito.
- **Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta:** Kerro lääkärille, jos sinä olet tai lapsi on kärsinyt kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta, sillä Benepali-valmistetta pitää tässä tapauksessa käyttää varoen.
- **Syöpä:** Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on joskus ollut lymfooma (verisyöpämuoto) tai jokin muu syöpä, ennen kuin sinulle annetaan Benepali-valmistetta. Potilailla, joilla on pitkään kestänyt vaikea nivelreuma, voi olla tavallista suurempi riski sairastua lymfoomaan. Lapsilla ja aikuisilla, joita hoidetaan Benepalilla, saattaa olla suurempi riski sairastua lymfoomaan tai johonkin muuhun syöpään. Jotkut lapset ja nuoret, joita on hoidettu etanerseptillä tai muilla vastaavalla tavalla vaikuttavilla lääkkeillä, ovat sairastuneet syöpään, epätavalliset syöpätyypit mukaan lukien. Joskus nämä tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Joillekin Benepali-valmistetta saaneille potilaille on kehittynyt ihosyöpä. Kerro lääkärille, jos sinulle tai lapselle kehittyy mitä tahansa ihossa esiintyviä muutoksia tai kasvannaisia.
- **Vesirokko:** Kerro lääkärille, jos sinä olet tai lapsi on altistunut vesirokolle Benepali-valmisteen käytön aikana. Lääkäri päättää, onko ehkäisevä vesirokkohoito tarpeen.
- **Alkoholien väärinkäyttö:** Benepali-valmistetta ei pidä käyttää liialliseen alkoholinkäyttöön liittyvän hepatiitin hoitoon. Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on tai on ollut liiallista alkoholinkäyttöä.
- **Wegenerin granulomatoosi:** Benepali-valmistetta ei suositella Wegenerin granulomatoosin (harvinainen tulehdussairaus) hoitoon. Jos sinulla on Wegenerin granulomatoosi, keskustele lääkärin kanssa.
- **Diabeteslääkkeet:** Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsella on diabetes tai käytätte diabeteslääkkeitä. Lääkäri harkitsee, tarvitsetko / tarvitseeko lapsi vähemmän diabeteslääkettä Benepali-hoidon aikana.
- **Rokotteet:** Eräitä rokotuksia, kuten suun kautta otettavaa poliorokotetta, ei pidä antaa Benepali-hoidon aikana. Neuvottele lääkärin kanssa, ennen kuin otat tai lapsi saa minkä tahansa rokotteen.

Lapset ja nuoret

Benepali-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 62,5 kg painavien lasten ja nuorten hoitoon.

- **Rokotteet:** Mikäli mahdollista lasten tulee olla rokotettu ja rokotusohjelman mukaisesti ennen Benepalin käyttöä. Eräitä rokotuksia, kuten suun kautta otettavaa poliorokotetta, ei tule antaa Benepalin käytön aikana. Neuvottele lapsen lääkärin kanssa ennen kuin lapsi saa rokotuksia.

Benepali-valmistetta ei tavallisesti saa käyttää alle 2-vuotiaiden tai alle 62,5 kg painavien lasten moniniveltulehduksen tai laajenevan harvaniveltulehduksen hoitoon, alle 12-vuotiaiden tai alle 62,5 kg painavien lasten entesiittiin liittyvään niveltulehdukseen tai nivelpsooriaasin hoitoon eikä alle 6-vuotiaiden tai alle 62,5 kg painavien lasten psoriaasin hoitoon.

Muut valmisteet ja Benepali

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai lapsi parhaillaan käytätte, olette äskettäin käyttäneet tai saatatte käyttää muita lääkkeitä (mukaan lukien anakinra, abatasepti ja sulfasalatsiini).

Sinun tai lapsen **ei pidä** käyttää Benepali-valmistetta anakinra- tai abatasepti-nimistä vaikuttavaa ainetta sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä raskaaksi tulon estämiseksi Benepali-hoidon aikana ja kolme viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Benepalia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen.

Jos sait Benepali-valmistetta raskauden aikana, vauvalla voi olla suurentunut infektioriski. Lisäksi eräissä tutkimuksissa havaittiin enemmän synnynnäisiä poikkeavuuksia raskauden aikana etanerseptiä käyttäneillä naisilla verrattuna äiteihin, jotka eivät olleet käyttäneet etanerseptiä tai muita samanlaisia lääkkeitä (TNF-antagonisteja). Havainto ei kuitenkaan koskenut mitään tiettyä synnynnäistä poikkeavuutta. Toisessa tutkimuksessa ei havaittu synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista silloin, kun äiti oli saanut etanerseptiä raskausaikana. Lääkäri auttaa sinua päättämään, ovatko hoidon hyödyt suuremmat kuin vauvalle koituva mahdollinen riski. Keskustele lääkärin kanssa, jos haluat imettää Benepali-hoidon aikana. Sinun on tärkeää kertoa vauvan lääkäreille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille Benepali-valmisteen raskauden- ja imetyksenaikaisesta käytöstä, ennen kuin vauvalle annetaan mitään rokotetta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tietoa siitä, vaikuttaako Benepali-valmiste kykyyn ajaa autolla tai käyttää koneita, ei ole saatavilla.

Benepali sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 50 mg, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Benepali-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos sinusta tuntuu, että Benepali-valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkiin.

Käyttö aikuisille (18-vuotiaat tai sitä vanhemmat)

Nivelreuma, nivelpsoriaasi ja aksiaalinen spondylartriitti, mukaan lukien selkärankareuma

Suositusannos on 50 mg kerran viikossa pistoksena ihon alle.

Lääkäri voi kuitenkin muuttaa Benepali-pistosten aikaväliä.

Läiskäpsoriaasi

Suositusannos on 50 mg kerran viikossa.

Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 50 mg:n annos kahdesti viikossa korkeintaan 12 viikon ajan, minkä jälkeen jatketaan annostuksella 50 mg kerran viikossa.

Hoitovasteestasi riippuen lääkäri päättää, kuinka kauan sinun on käytettävä Benepali-valmistetta ja onko hoidolle tarvetta. Jos Benepali-valmisteella ei ole vaikutusta sairauteesi 12 viikon hoidon jälkeen, lääkäri saattaa määrätä sinut lopettamaan lääkityksen.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lapselle ja nuorelle sopiva annos ja annostus riippuvat lapsen painosta ja sairaudesta. Lääkäri päättää oikean annostuksen lapselle ja määrää sen mukaisesti sopivan etanersepti-valmisteen.

Vähintään 62,5 kg painaville lapsille voidaan antaa 25 mg annettuna kahdesti viikossa tai 50 mg annettuna kerran viikossa kiinteänä annoksena esitäytetyllä ruiskulla tai esitäytetyllä kynällä.

Muita etanerseptivalmisteita on saatavana lapsille sopivissa annosmuodoissa.

Tavallinen annos vähintään 2-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville moniniveltulehdusta tai laajenevaa harvaniveltulehdusta sairastaville potilaille sekä vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville entesiittiin liittyvää niveltulehdusta tai nivelpsoriaasia sairastaville potilaille on 25 mg annettuna kahdesti viikossa tai 50 mg annettuna kerran viikossa.

Yli 6-vuotiaille ja vähintään 62,5 kg painaville psoriaasia sairastaville potilaille tavallinen annos on 50 mg kerran viikossa. Jos Benepali-valmisteella ei ole vaikutusta lapsesi sairauteen 12 viikon hoidon jälkeen, lääkäri saattaa määrätä sinut lopettamaan lääkityksen.

Lääkäri neuvoo tarkasti miten sinun tulee valmistaa ja mitata sopiva annos.

Antotapa ja antoreitti

Benepali annetaan ihonalaisena pistoksena eli injektiona (ihon alle).

Yksityiskohtaiset ohjeet Benepali-valmisteen pistämiseen löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Käyttöohjeet”. Älä sekoita Benepali-liuosta muiden lääkkeiden kanssa.

Muistamisen helpottamiseksi voi olla hyödyllistä kirjoittaa päiväryhtiin, minä viikonpäivänä tai -päivinä Benepali-valmistetta pitää käyttää.

Jos käytät enemmän Benepali-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet käyttänyt Benepali-valmistetta enemmän kuin sinun kuuluisi (joko pistämällä kerralla liian paljon tai pistämällä lääkettä liian usein), **ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin välittömästi**. Pidä aina lääkepakkauksen kotelo mukana, vaikka se olisi tyhjäkin.

Jos unohtat käyttää Benepali-valmistetta

Jos unohtat annoksen, pistä se heti kun muistat, paitsi jos seuraavan suunnitellun annoksen ajankohta on seuraavana päivänä. Siinä tapauksessa unohtettu annos pitää jättää väliin. Jatka lääkkeen pistämistä ohjeiden mukaisina päivinä. Jos muistat unohtaneesi yhden pistoksen vasta seuraavan pistoksen antopäivänä, älä pistä kaksinkertaista annosta (kahta annosta samana päivänä) korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Benepali-valmisteen käytön

Oireet saattavat palata, jos lopetat lääkkeen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot

Älä pistä Benepali-valmistetta enää lisää, jos sinulla on jokin seuraavista oireista. **Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu lähimmälle päivystyspoliklinikalle.**

- nielemis- tai hengitysvaikeuksia
- kasvojen, kurkun alueen, käsien tai jalkojen turvotusta
- hermostunut tai ahdistunut olo, tykytyksen tunne, ihon äkillinen punoitus ja/tai lämmön tunne
- voimakas ihottuma, kutina tai nokkosihottuma (punoittavat tai kalpeat ihopaukammat, jotka usein

kutiavat)

Vakavat allergiset reaktiot ovat harvinaisia. Mikä tahansa yllä olevista oireista voi kuitenkin olla merkki Benepali-valmisteen aiheuttamasta allergisesta reaktiosta, joten sinun tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon.

Vakavat haittavaikutukset

Jos havaitset jonkin seuraavista oireista, sinä tai lapsi saatatte tarvita välitöntä lääkärin hoitoa.

- **Vakavan tulehduksen** (mukaan lukien keuhkokuumeen, syvän ihotulehduksen, niveltulehduksen ja verenmyrkytyksen) merkit, kuten korkea kuume, johon voi liittyä yskä, hengenahdistus, vilunväreet, heikkouden tunne tai kuuma, punoittava, arka, kipeä ihon tai nivelen alue.
- **Verisairauteen** viittaavat merkit, kuten verenvuoto, mustelmat tai kalpeus.
- **Hermoston häiriöön** viittaavat merkit, kuten puutumisen tai pistelyn, näkökyvyn muutokset, silmäkipu tai käsivarren tai jalan heikkouden alkaminen.
- **Sydämen vajaatoimintaan** tai **sydämen vajaatoiminnan pahentumiseen** viittaavat merkit, kuten uupuneisuus tai rasituksen yhteydessä esiintyvä hengenahdistus, nilkkojen turvotus, kylläisyyden tunne kaulan tai vatsan alueella, yöllinen hengenahdistus tai yskintä, kynsien tai huulten sinertävä väri.
- Merkit **syöpäsairauksista**: Syöpää voi esiintyä missä tahansa kehon osassa, myös ihossa ja veressä, ja syövän tunnusmerkit riippuvat sen tyypistä ja sijainnista. Merkkejä voivat olla painon lasku, kuume, kivulias tai kivuton turvotus, sitkeä yskä sekä kyhmyt tai kasvaimet iholla.
- Merkit **autoimmuunireaktioista** (eli sellaisten vasta-aineiden muodostumisesta, jotka voivat vahingoittaa terveitä kudoksia), kuten kipu, kutina, heikotus ja hengityksen, ajattelun, tuntoaistimusten ja näön poikkeavuudet.
- Merkit lupuksesta tai lupuksen kaltaisesta oireyhtymästä, kuten painon vaihtelu, pitkäkestoinen ihottuma, kuume, nivel- ja lihaskipu sekä väsymys.
- Merkit **verisuonten tulehtumisesta**, kuten kipu, kuume, ihon punoitus tai kuumeitus ja kutina.

Edellä mainitut sairaustilat ovat harvinaisia tai melko harvinaisia haittavaikutuksia. Ne ovat silti vakavia (ja jotkut saattavat harvoin olla kuolemaan johtavia). Mikäli näitä oireita esiintyy, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu lähimmälle päivystyspoliklinikalle.

Muut haittavaikutukset

Seuraavassa on esitetty Benepali-valmisteen tunnetut haittavaikutukset, jotka on jaoteltu yleisyysluokkiin haittavaikutuksen esiintyvyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

- **Hyvin yleinen** (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä)
Tulehdukset (mukaan lukien nuhakuume, nenän sivuontelotulehdus, keuhkoputkentulehdus, virtsatietulehdus ja ihotulehdus), pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu ja turvotus) (näitä reaktioita ei enää esiinny yhtä usein ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen; joillekin potilaille on kehittynyt reaktio äskettäin käytettyyn pistoskohtaan) ja päänsärky.
- **Yleinen** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)
Allergiset reaktiot, kuume, ihottuma, kutina, normaalia kudosta vastaan toimivat vasta-aineet (autovasta-aineiden muodostus).
- **Melko harvinainen** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)
Vakavat infektiot (mukaan lukien keuhkokuume, syvä ihotulehdus, niveltulehdus, verenmyrkytys ja useassa kohdassa esiintyvät infektiot), kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen, veren punasolujen määrän väheneminen, veren valkosolujen määrän väheneminen, matala neutrofiilien (eräs valkosolutyypin) määrä, matala verihiutaleiden määrä, ihosyöpä (melanoomaa lukuun ottamatta), paikallinen ihoturvotus (angioedeema), nokkosihottuma (punoittavat tai kalpeat ihopaukammat, jotka usein kutiavat), silmätulehdus,

psoriaasi (uusi tai pahentunut), verisuonitulehdus, joka vaikuttaa useaan elimeen, kohonneet veren maksaentsyymiarvot (samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla kohonneiden veren maksaentsyymiarvojen esiintymistiheys on yleinen), vatsakrampit ja -kipu, ripuli, painon lasku tai verta ulosteessa (merkkejä suolisto-ongelmista).

- **Harvinainen** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)
Vakavat allergiset reaktiot (mukaan lukien vaikea paikallinen ihoturvotus ja vinkuva hengitys), lymfooma (verisyöpämuoto), leukemia (syöpä, joka vaikuttaa vereen ja luuytimeen), melanooma (ihosyöpämuoto), verihäiriöiden ja veren puna- ja valkosolujen määrän väheneminen samanaikaisesti, hermoston sairaudet, joihin liittyy vaikea lihasheikkous ja joiden merkit ja oireet muistuttavat multippeliskleroosia tai näköhermon tulehdusta tai selkäydintulehdusta, tuberkuloosi, uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen, kouristukset, lupus tai lupuksen kaltainen oireisto (oireisiin voi kuulua jatkuva ihottuma, kuume, nivelkipu ja väsymys), ihottuma, joka voi johtaa vakavaan ihon rakkalamuodostukseen ja hilseilyyn, maksatulehdus, joka on kehon oman immuunijärjestelmän aiheuttama (autoimmuunihepatiitti; samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla esiintymistiheys on melko harvinainen), immuunihäiriö, joka voi vaikuttaa keuhkoihin, ihoon ja imusolmukkeisiin (sarkoidoosi), keuhkojen tulehdus tai arpeutuminen (samanaikaista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla keuhkojen tulehduksen tai arpeutumisen esiintymistiheys on melko harvinainen), , jäkälää muistuttavat reaktiot (kutiseva, punertavanvioletti ihottuma ja/tai säiemäisiä valkoisenharmaita viivoja limakalvoilla), opportunistiset infektiot (joita ovat tuberkuloosi ja muut infektiot, joita esiintyy kun elimistön puolustuskyky on heikentynyt), erythema multiforme (eräs punoittava ihottuma), ihovaskuliitti (ihon verisuonitulehdus), hermovauriot, mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä (vakava sairaus, joka voi vaikuttaa hengitykseen ja vaurioittaa elimiä).
- **Hyvin harvinainen** (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta)
Luuytimen heikentynyt elintärkeiden verisolujen tuotanto, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (eräs hengenvaarallinen ihosairaus).
- **Tuntematon** (esiintymistiheyttä ei voida määrittellä, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):
Merkelinsolusyöpä (ihosyöpämuoto), Kaposin sarkooma (harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina), tulehdukseen liittyvä valkosolujen liiallinen aktivointi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä), B-hepatiitin (maksatulehdus) uusiutuminen, dermatomyosiitin paheneminen (lihastulehdus ja -heikkous, johon liittyy ihottumaa), *Listeria* (bakteeri-infektio), munuaisissa olevien hyvin pienten suodattimien vaurioituminen ja sen seurauksena munuaisten toiminnan heikkeneminen (munuaiskerästulehdus).

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla todetut haittavaikutukset ja niiden yleisyys ovat edellä kuvatun kaltaiset.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Benepali-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja esitetyyn kynän myyntipäällyksessä mainitun viimeisen

käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetyt kynät ulkopakkauksessa valolta suojattuina.

Kun olet ottanut kynän jääkaapista, **odota noin 30 minuuttia, kunnes kynässä oleva Benepali-liuos on lämmennyt huoneenlämpöiseksi**. Älä lämmitä sitä millään muulla tavalla. On suositeltavaa, että liuos käytetään välittömästi tämän jälkeen.

Benepali-valmistetta voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 30°C lämpötilassa yhden enintään 31 vuorokauden jakson ajan; tämän jälkeen sitä ei enää saa laittaa jääkaappiin. Benepali on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 31 vuorokauden kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista. Päivämäärä, jolloin Benepali on otettu jääkaapista, sekä päivämäärä, jolloin Benepali on hävitettävä (enintään 31 vuorokautta siitä, kun se on otettu jääkaapista), on suositeltavaa merkitä muistiin.

Tarkista kynässä oleva liuos läpinäkyvän ikkunan läpi. Liuoksen on oltava kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen, ja se voi sisältää pieniä valkoisia tai lähes läpinäkyviä proteiinihiukkasia.

Tältä Benepali normaalisti näyttää. Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että liuos on värjäytynyt tai sameaa tai että siinä on edellisestä kuvauksesta eroavia hiukkasia. Jos liuoksen ulkonäkö huolestuttaa sinua, ota yhteyttä apteekkiin.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Benepali sisältää

- Vaikuttava aine on etanersepti. Jokainen esitötetty kynä sisältää 50 mg etanerseptiä.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, natriumkloridi, natriumdivetymonohydraatti, dinatriumvetyheptahydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 ”Benepali sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Benepali toimitetaan esitötetyssä kynässä, joka sisältää kirkasta tai hieman opaalinhohtoista, väritöntä tai vaaleankeltaista injektiooliuosta (injektio).

Benepalia on saatavana 4 esitötettyä kynää sisältävinä pakkauksina sekä kerrannaispakkauksina, jotka sisältävät 3 koteloa, joista kussakin on 4 esitötettyä kynää. Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

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

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

<http://www.ema.europa.eu>.

7. Käyttöohjeet

Lue käyttöohjeet ennen Benepali-valmisteen käytön aloittamista ja joka kerta, kun lääkemääräyksesi uusitaan. Ohjeet voivat sisältää uusia tietoja.

- **Älä** yritä pistää lääkettä itse, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja ole näyttänyt sinulle, miten pistos annetaan.

Yksi kertakäyttöinen esitäytetty kynä sisältää yhden 50 mg:n annoksen Benepali-valmistetta.

Valitse hyvin valaistu ja puhdas työtaso ja kokoa tasolle kaikki tarvitsemasi välineet:

- **uusi esitäytetty Benepali-kynä**



- **Älä** ravista esitäytettyä kynää.

Pakkaukseen eivät kuulu seuraavat:

- **1 alkoholipyyhe, sideharsotuppo, laastari**



- **säiliö terävien esineiden hävittämistä varten**



A. Valmistelu

1. Tarkasta esitäytetty kynä:

Tarkasta esitäytetyn kynän pakkausmerkintöihin painettu viimeinen käyttöpäivämäärä.

- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos viimeinen käyttöpäivä on kulunut umpeen.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on pudonnut kovalle alustalle. Esitäytetyn kynän sisäiset osat ovat ehkä menneet rikki.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos neulan korkkia ei ole tai korkki ei ole kunnolla kiinni kynässä.

2. Tarkasta liuos:

Tarkastele lääkevalmistetta tarkastusikkunan läpi.

Lääkevalmisteen on oltava kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen, ja se voi sisältää pieniä valkoisia tai lähes läpinäkyviä proteiinihiukkasia.

- **Älä käytä** värjäätynyttä tai sameaa liuosta tai liuosta, jossa on edellisestä kuvauksesta eroavia hiukkasia.

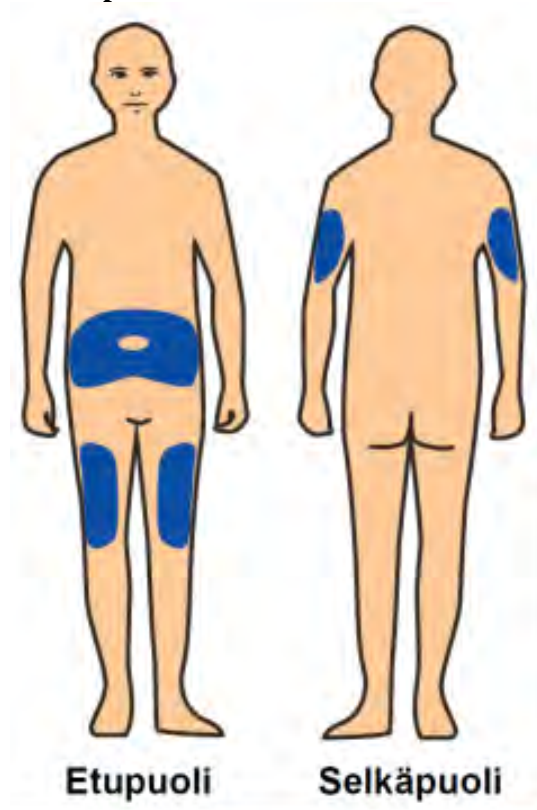
3. Anna lääkevalmisteen lämmitä huoneenlämpöiseksi:

Ota yksi esitäytetty kynä jääkaapissa säilytetystä pakkauksesta ja jätä kynä huoneenlämpöön ainakin 30 minuutin ajaksi ennen pistämistä.

Tämä on tärkeää, koska se tekee lääkevalmisteen pistämisestä helpompaa ja miellyttävämpää.

- **Älä** poista neulan korkkia, ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
- **Älä** lämmitä Benepali-valmistetta millään muulla tavoin (älä esimerkiksi lämmitä sitä mikroaaltouunissa tai kuumassa vedessä).

4. Valitse pistoskohta:



Esitäytetty Benepali-kynä on tarkoitettu käyttöön ihonalaista pistosta varten. Lääkevalmiste pistetään reiteen, vatsaan tai olkavarren ulkosyrjään (ks. vasemmanpuoleinen kuva).

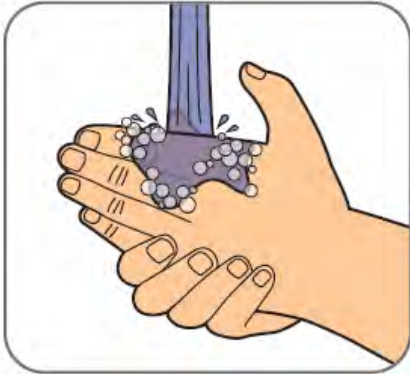
Uusi pistos on annettava aina uuteen kohtaan.

Jos annat pistoksen vatsaan, valitse alue, joka sijaitsee ainakin 5 cm:n päässä navasta.

- **Älä** pistä kohtiin, joissa iho on arka, mustelmilla, punoittaa tai on kova.
- **Älä** pistä kohtiin, joissa on arpikudosta tai raskausarpia.
- Jos sinulla on psoriaasi, **älä** pistä suoraan kohonneille, paksuille, punoittaville tai hilseileville iholäiskille tai vaurioituneille ihoalueille.

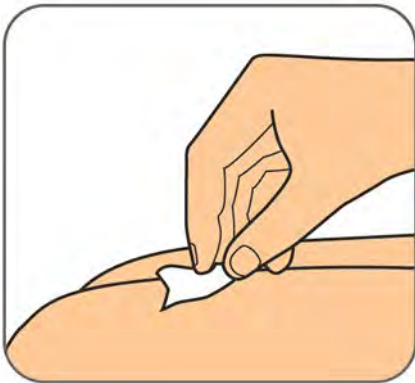
B. Pistämisen vaiheet

Vaihe 1:



Pese kädet saippualla ja vedellä.

Vaihe 2:

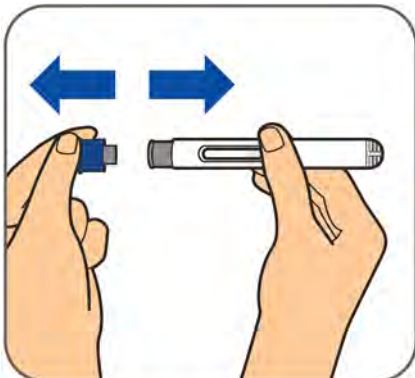


Pyysi pistoskohdan iho alkoholipyyhkeellä.

Lue kohdasta ”Valitse pistoskohta” ohjeet pistoskohdan valintaa varten.

- **Älä** kosketa tätä kohtaa uudestaan ennen lääkkeen pistämistä.

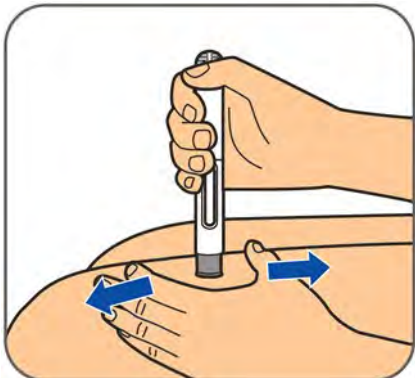
Vaihe 3:



Vedä neulan korkki suoraan irti ja hävitä se roskapönttöön tai terävien esineiden hävittämiseen tarkoitettuun säiliöön.

- **Älä** kierrä tai taivuta neulan korkkia poistaessasi sitä, koska tämä voi vaurioittaa neulaa. **Älä** laita korkkia takaisin neulan päälle.
- **Älä** laita korkkia koskaan takaisin neulan päälle.

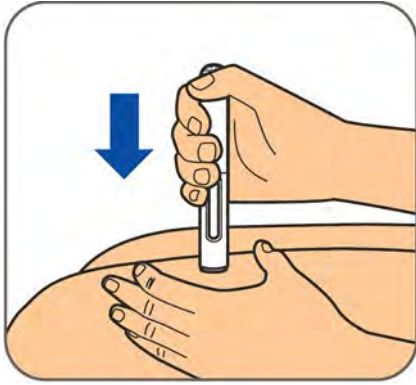
Vaihe 4:



Venytä iho hellävaroen suoraksi puhdistetun pistoskohdan kohdalta. Pitele esitätettyä kynää noin 90 asteen kulmassa ihoon nähden.

- **Älä** nipistä ihoa.
- Iho venyttäminen luo vakaan pinnan pistämistä varten.

Vaihe 5:



Paina esitäytetty kynä tukevasti pistoskohtaan injisoinnin aloittamiseksi.

Laite naksahtaa, kun injisointi alkaa.

Pidä esitäytettyä kynää painettuna edelleen tukevasti pistoskohtaan.

Laitteesta kuuluu toinen naksahdus.

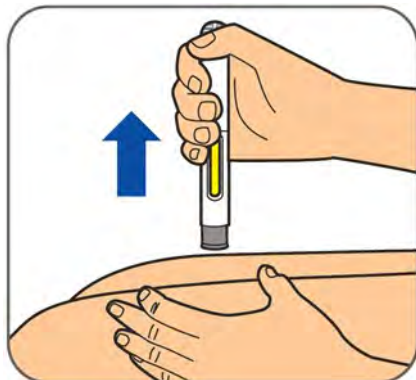
Vaihe 6:



Kun olet kuullut toisen naksahduksen, laske hitaasti 15:een varmistaaksesi, että injisointi on saatu päätökseen.

- **Älä** lopeta kynän painamista pistoskohtaa vasten, ennen kuin injisointi on saatu päätökseen.
- **Älä** liikuta esitäytettyä kynää pistämisen aikana.

Vaihe 7:



Vedä tyhjä kynä irti ihosta.

Neulansuojus peittää neulan kokonaan.

Tarkista, näkyykö keltainen männänvarsi tarkistusikkunasta; tämä varmistaa, että koko annos on saatu annettua.

Hävittäminen:



Hävitä tyhjä kynä terävien esineiden hävittämiseen tarkoitettuun, hyväksytyyn säiliöön.

Tarkasta terveydenhuoltopalvelujen tarjoajalta ohjeet täyden säiliön asianmukaista hävittämistä varten. Teräville esineille tarkoitettuja säiliöitä voi ostaa paikallisesta apteekista.

- **Älä** hävitä terävien esineiden hävittämiseen tarkoitettua säiliötä talousjätteiden mukana.
- **Älä** kierrätä.
- **Säilytä säiliötä aina poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.**

C. Pistoskohdan hoito

Jos pistospaikassa esiintyy verenvuotoa, paina sideharsotuppo pistospaikan päälle.

- **Älä** hiero pistoskohtaa.

Voit tarvittaessa peittää pistoskohdan laastarilapulla.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt etanerseptia koskevista määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon saatavilla olevat, kirjallisuudesta ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisen seurannan aikana saaduista spontaaneista raporteista peräisin olevat tiedot munuaiskerästulehduksen ilmenemisen riskistä, mukaan lukien joissakin tapauksissa osoitettu tiivis ajallinen suhde sekä positiivinen dechallenge (haittavaikutus hävisi kun lääkkeen käyttö lopetettiin), komitea katsoo, että etanerseptin ja munuaiskerästulehduksen syy-seuraussuhdetta ei voida sulkea pois. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea tuli siihen johtopäätökseen, että etanerseptia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja pitää muuttaa tämän mukaisesti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Etanerseptia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että etanerseptia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.