

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Benepali 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijski protein kojeg čine Fc fragment i p75 receptor humanog čimbenika nekroze tumora (TNF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK u ekspresijskom sustavu stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina je bistra do blago opalescentna, bezbojna ili svijetložuta, a pH joj iznosi $6,2 \pm 0,3$. Osmolalnost otopine je 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Benepali je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih u slučaju neadekvatnog odgovora na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti, uključivši metotreksat (osim ako je kontraindiciran).

Benepali se može davati kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti metotreksata ili kada je nastavak liječenja metotreksatom neodgovarajući.

Benepali je također indiciran u liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

Pokazalo se da Benepali, kada je primijenjen sam ili u kombinaciji s metotreksatom, usporava progresiju oštećenja zglobova određenu rendgenskim snimanjem, a isto tako poboljšava i fizičku funkciju.

Juvenilni idiopatski artritis

Liječenje poliartritisa (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljenog oligoartritisa u djece i adolescenata od navršene 2 godine u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje psorijatičnog artritisa u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje artritisa povezanog s entezitisom u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili je dokazano ne podnose.

Psorijatični artritis

Liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih u slučaju prethodnog neadekvatnog odgovora na terapiju antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Pokazalo se da etanercept dovodi do poboljšanja fizičke funkcije u bolesnika s psorijatičnim artritisom te da smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova određenu pomoću rendgena u bolesnika s poliartikularnom simetričnom podvrstom bolesti.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis

Liječenje odraslih osoba s teškim aktivnim ankilozantnim spondilitisom koje nisu pokazale adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza

Liječenje odraslih s teškim aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskih dokaza s objektivnim znakovima upale na koje upućuju povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili rezultati snimanja magnetskom rezonancijom (MR), a koji nisu imali odgovarajući odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Plak psorijaza

Liječenje odraslih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu pokazali odgovor na drugu sustavnu terapiju, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičastu-A svjetlost (PUVA) ili je ta terapija kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose (vidjeti dio 5.1).

Plak psorijaza dječje dobi

Liječenje kronične teške plak psorijaze u djece i adolescenata od navršene 6. godine kojima bolest nije odgovarajuće kontrolirana drugim sistemskim terapijama ili fototerapijom, ili ih bolesnici ne podnose.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Benepalijem treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnostici i liječenju reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa, anhilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiografskog dokaza, plak psorijaze ili plak psorijaze dječje dobi. Bolesnicima koji se liječe Benapalijem treba dati Karticu za bolesnika.

Benepali je dostupan u jačinama od 25 i 50 mg.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza je 25 mg etanercepta primjenjeno dvaput tjedno. Alternativno, primjena 50 mg jednom tjedno pokazala se sigurnom i učinkovitom (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis, anhilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiografskog dokaza
Preporučena doza etanercepta je 25 mg primjenjeno dvaput tjedno, ili 50 mg primjenjeno jednom tjedno.

Za sve gore navedene indikacije, dostupni podaci upućuju da se klinički odgovor najčešće postiže unutar 12 tjedana terapije. Nastavak terapije treba pažljivo razmotriti u bolesnika bez odgovora u ovom vremenskom razdoblju.

Plak psorijaza

Preporučena doza etanercepta je 25 mg primjenjeno dvaput tjedno ili 50 mg primjenjeno jednom tjedno. Alternativno, može se primjeniti 50 mg dva puta tjedno do najviše 12 tjedana, nakon čega slijedi, ako je potrebno, liječenje dozom od 25 mg dvaput tjedno ili dozom od 50 mg primjenjeno

jednom tjedno. Liječenje Benepalijem se mora nastaviti dok se ne postigne remisija, najdulje do 24 tjedna. Kontinuirana terapija duža od 24 tjedna može biti prikladna za neke odrasle bolesnike (vidjeti dio 5.1.). Liječenje se mora prekinuti u onih bolesnika koji nisu pokazali nikakav odgovor nakon 12 tjedana. Ako je indicirano ponovno liječenje Benepalijem, moraju se slijediti gore navedene smjernice duljine liječenja. Primijenjena doza mora biti 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze. Doziranje i način primjene jednaki su kao i u odraslih osoba starosti 18-64 godine.

Pedijatrijska populacija

Benepali je dostupan kao napunjena štrcaljka od 25 mg, kao napunjena štrcaljka od 50 mg i napunjena brizgalica od 50 mg.

Stoga Benepali nije moguće primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika kojima treba manje od pune doze od 25 mg ili 50 mg. Pedijatrijski bolesnici koji trebaju dozu drugačiju od pune doze od 25 mg ili 50 mg, ne smiju primati Benepali. Ako je potrebna drugačija doza, potrebno je primijeniti druge pripravke entercepta koji nude mogućnost takvo doziranja.

Doza etanercepta temelji se na tjelesnoj težini pedijatrijskih bolesnika. Bolesnici tjelesne težine manje od 62,5 kg trebaju primiti točnu dozu u mg/kg pripremljenu pomoću praška i otapala za otopinu za injekciju ili praška za otopinu za injekciju (vidjeti niže za doziranje kod određene indikacije).

Bolesnicima tjelesne težine od 62,5 kg ili veće može se dati fiksna doza iz napunjene štrcaljke ili napunjene brizgalice.

Sigurnost i djelotvornost lijeka etanercept u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Juvenilni idiopatski artritis

Preporučena doza je 0,4 mg/kg (do najviše 25 mg po dozi) primjenjena dva puta tjedno u obliku supkutane injekcije s razmakom između doza od 3 do 4 dana ili doza od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) primjenjena jednom tjedno. Mora se razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 4 mjeseca.

Za liječenje djece s juvenilnim idiopatskim artritisom tjelesne težine ispod 25 kg bile bi prikladnije boćice etanercepta jačine 10 mg.

Nisu provedena službena klinička ispitivanja u djece u dobi od 2 do 3 godine. Međutim, ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni iz registra bolesnika sugeriraju da je sigurnosni profil u djece između 2 i 3 godine starosti sličan onome koji je zabilježen u odraslih i djece u dobi od 4 godine ili više, kada se svaki tjedan dozira supkutano 0,8 mg/kg (vidjeti dio 5.1.).

U djece mlađe od 2 godine općenito nije primjerena primjena etanercepta u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa.

Pedijatrijska plak psorijaza (u dobi od 6 godina ili više)

Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno u trajanju do 24 tjedna. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 12 tjedana.

Ako je indicirano ponovno liječenje Benepalijem, moraju se slijediti gore navedene smjernice o trajanju terapije. Doza mora biti 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno.

U djece mlađe od 6 godina općenito nije primjerena primjena etanercepta u indikaciji plak psorijaze.

Način primjene

Benepali je namijenjen za supkutunu primjenu (vidjeti dio 6.6).

Iscrpne upute za primjenu dane su u uputi o lijeku, u dijelu 7, „Upute za primjenu“.

Detaljne upute vezano uz nemamjerno doziranje ili promjene u rasporedu doziranja uključujući propuštene doze, nalaze se u dijelu 3. upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sepsa ili rizik od sepse.

Liječenje Benopalijem se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključivši kronične i lokalizirane infekcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Bolesnike treba ocijeniti s obzirom na moguće infekcije prije, za vrijeme i nakon liječenja Benopalijem, vodeći računa o tome da prosječno poluvrijeme eliminacije etanercepta iznosi otprilike 70 sati (raspon od 7 do 300 sati).

Pri primjeni etanercepta primjećeni su slučajevi teških infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija, uključujući i invazivne gljivične infekcije, listeriozu i legionelozu (vidjeti dio 4.8). Te infekcije uzrokovane su bakterijama, mikobakterijama, gljivicama, virusima i parazitima (uključujući protozoe). U nekim slučajevima određene gljivične i druge oportunističke infekcije nisu prepoznate, što je rezultiralo kašnjenjem odgovarajućeg liječenja, a katkad i smrću. Pri ocjeni podložnosti bolesnika infekcijama treba razmotriti rizik za razvoj oportunističke infekcije (npr. izlaganje endemskim mikozama).

Bolesnike u kojih se razviju nove infekcije za vrijeme liječenja Benopalijem mora se pažljivo nadgledati. U slučaju razvoja ozbiljne infekcije primjena Benopalija mora se obustaviti. Nije procijenjena djelotvornost i sigurnost primjene etanercepta u bolesnika s kroničnom infekcijom. Liječnik mora pristupiti s oprezom liječenju Benopalijem bolesnika s anamnezom recidivirajućih ili kroničnih infekcija ili s postojećim stanjem koje ih može činiti sklonijima infekciji, kao što je uznapredovala ili loše kontrolirana šećerna bolest.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih etanerceptom opisani su slučajevi aktivne tuberkuloze, uključujući milijarnu tuberkulozu i tuberkulozu na ekstrapulmonalnim lokacijama.

Prije početka terapije Benopalijem svi bolesnici moraju proći pregled s obzirom na aktivnu i inaktivnu (‘latentnu’) tuberkulozu. Ovaj pregled mora uključivati detaljnu anamnezu s osobnom anamnezom tuberkuloze ili mogućeg prethodnog kontakta s tuberkulozom te prethodnu i/ili tekuću imunosupresivnu terapiju. U svih je bolesnika potrebno provesti odgovarajuće testove probira, tj.

tuberkulinski kožni test i rendgen toraksa (mogu se primijeniti lokalne preporuke). Preporučuje se zabilježiti provođenje navedenih testova u Karticu za bolesnika. Liječnike koji propisuju lijek treba upozoriti na rizik lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, posebice kod bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani.

Ako je postavljena dijagnoza aktivne tuberkuloze, nije dopušteno započeti terapiju Benepalijem. Ako je postavljena dijagnoza inaktivne ('latentne') tuberkuloze, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloticima prije početka primjene Benepalija, u skladu s lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji nužno je vrlo pomno razmotriti omjer koristi i rizika terapije Benepalijem.

Svim bolesnicima treba savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova/simptoma koji upućuju na tuberkulozu (npr. stalan kašalj, mršavljenje/gubitak tjelesne težine, subfebrilnost) za vrijeme ili nakon liječenja Benepalijem.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B kod bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) i primali antagoniste TNF-a, uključujući etanercept. To uključuje izvještaje reaktivacije hepatitisa B kod bolesnika koji su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Bolesnici se trebaju testirati na HBV infekciju prije započinjanja terapije Benepalijem. Za bolesnike koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nužan je oprez u slučaju davanja Benepalija bolesnicima koji su prethodno bili zaraženi HBV-om. Takve bolesnike je potrebno kontrolirati s obzirom na znakove i simptome aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko tjedana nakon završetka terapije. Odgovarajući podaci o liječenju bolesnika zaraženih HBV-om kombinacijom antiviralne terapije i antagonista TNF-a nisu dostupni. Kod bolesnika koji razviju HBV infekciju, terapiju Benepalijem treba prekinuti i započeti učinkovitu antiviralnu terapiju s odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Pogoršanje hepatitisa C

Opisani su slučajevi pogoršanja hepatitisa C kod bolesnika koji su primali etanercept. Benepali se mora koristiti s oprezom u bolesnika s hepatitisom C u anamnezi.

Istodobno liječenje anakinrom

Istodobno davanje etanercepta i anakinre povezano je s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u usporedbi s monoterapijom etanerceptom. Nije dokazano da ova kombinacija povećava kliničku korist. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena Benepalija i anakinre (vidjeti dio 4.5 i 4.8).

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i etanercepta rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.)

Alergijske reakcije

Često su zabilježene alergijske reakcije povezane s primjenom etanercepta. Zabilježene alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju; zabilježene su i ozbiljne reakcije. U slučaju pojave bilo kakve ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, mora se odmah obustaviti terapija Benepalijem i započeti odgovarajuća terapija.

Imunosupresija

Budući da je TNF medijator upale te mijenja stanični imunološki odgovor, za sve antagoniste TNF-a, uključivši etanercept, postoji mogućnost utjecaja na obrambene reakcije bolesnika protiv infekcija i zločudnih bolesti. U ispitivanju koje je provedeno u 49 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom liječenih etanerceptom nije bilo dokaza o smanjenju preosjetljivosti odgođenog tipa, smanjenju razine imunoglobulina ni promjeni ukupnog broja populacije izvršnih stanica.

Dva bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom razvila su infekciju varicella virusom te znakove i simptome aseptičkog meningitisa koji su se povukli bez trajnih posljedica. Bolesnici koji su izloženi značajnom riziku infekcije virusom varicelle trebaju privremeno prekinuti liječenje Benepalijem te se mora razmotriti profilaktičko liječenje Varicella Zoster Imunoglobulinom.

Sigurnost primjene i djelotvornost etanercepta u bolesnika s imunosupresijom nisu ispitane.

Zločudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Solidni tumori i hematopoetske zločudne bolesti (izuzimajući rak kože)

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi raznih zločudnih bolesti (uključujući karcinome dojke i pluća te limfome) (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom dijelu kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a uočeno je više slučajeva limfoma među bolesnicima koji su primali antagoniste TNF-a u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Međutim, pojava je bila rijetka, a period praćenja bolesnika liječenih placebom bio je kraći nego u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika koji su liječeni antagonistima TNF-a. Postoji povećani osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemia u bolesnika s dugotrajnim, visoko aktivnim reumatoidnim artritisom, što otežava procjenu rizika.

Prema postojećem znanju ne može se isključiti mogući rizik od razvoja limfoma, leukemia ili drugih hematopoetskih zločudnih bolesti ili solidnih tumorova u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Potreban je oprez kada se razmatra liječenje antagonistima TNF-a bolesnika koji u anamnezi imaju zločudne bolesti, kao i kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika koji su razvili zločudnu bolest.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet među djecom, adolescentima i mlađim odraslima (do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a, uključujući etanercept (početak liječenja ≤ 18 godina starosti), prijavljeni su slučajevi zločudnih bolesti, od kojih su neki imali smrtni ishod. Otprilike polovica slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi bile su različite vrste zločudnih bolesti, uključujući rijetke zločudne bolesti tipično povezane s imunosupresijom. U djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti rizik razvoja zločudnih bolesti.

Rak kože

Melanom i nemelanomski rak kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) primijećeni su u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući etanercept. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih etanerceptom vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi pojave karcinoma Merkelovih stanica. U svih bolesnika, a pogotovo u onih koji su pod povećanim rizikom od raka kože, preporučuju se periodični pregledi kože.

Kombiniranjem rezultata kontroliranih kliničkih ispitivanja primijećeno je više slučajeva NMSC-a u bolesnika koji su dobivali etanercept u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini, posebno u bolesnika sa psorijazom.

Cjepljenje

Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s Benepalijem. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prijenosu infekcija putem živih cjepiva u bolesnika koji primaju etanercept. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s psorijatičnim artritisom, 184 bolesnika je također primilo polivalentno pneumokokno polisaharidno cjepivo u 4. tjednu. U ovom ispitivanju je većina bolesnika sa psorijatičnim artritisom koji su primali etanercept mogla postići učinkovit imunološki odgovor B-stanica na pneumokokno polisaharidno cjepivo, iako su vrijednosti titra u agregatu bile umjereni niže, dok je nekoliko bolesnika imalo dvostruki porast titra u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali etanercept. Kliničko značenje ovog zapažanja nije poznato.

Stvaranje autoprotutijela

Liječenje Benepalijem može uzrokovati stvaranje autoimunih protutijela (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih etanerceptom prijavljeni su rijetki slučajevi pancitopenije i vrlo rijetki slučajevi aplastične anemije, ponekad sa smrtnim ishodom. Pri liječenju Benepalijem potreban je oprez u bolesnika u kojih u anamnezi postoji pojava krvnih diskrazija. Sve bolesnike i roditelje/staratelje treba savjetovati da hitno zatraže savjet liječnika ako u tijeku liječenja Benepalijem bolesnik razvije bilo kakve znakove i simptome koji upućuju na krvne diskrazije ili infekcije (npr. perzistirajuća povišena temperatura, upala grla, modrice, krvarenja i bljedilo). Takve je bolesnike potrebno hitno pregledati, uključivši kompletну krvnu sliku; u slučaju da se potvrди krvna diskrazija, davanje Benepalija mora se prekinuti.

Neurološki poremećaji

U bolesnika liječenih etanerceptom bilo je rijetkih prijava demijelinizacijskih poremećaja SŽS (vidjeti dio 4.8.). Osim toga, rijetko je bilo prijava perifernih demijelinizirajućih polineuropatija (uključujući Guillan-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju). Premda nisu provedena klinička ispitivanja etanercepta u terapiji bolesnika s multiplom sklerozom, klinička ispitivanja drugih antagonista TNF-a u bolesnika s multiplom sklerozom pokazala su porast aktivnosti bolesti. Prije propisivanja Benepalija u osoba koje već neko vrijeme boluju, ili su nedavno oboljele, ili u kojih postoji povećana opasnost od razvoja demijelinizirajuće bolesti, preporučuje se pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi, uključujući neurološku procjenu.

Kombinirana terapija

U kontroliranom kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoidnim artritisom u trajanju od dvije godine nisu nađeni neočekivani učinci kombinacije etanercepta i metotreksata s obzirom na sigurnost primjene te je sigurnosni profil etanercepta davanog u kombinaciji s metotreksatom bio sličan onima koji su opisani u ispitivanjima samo s etanerceptom, odnosno samo metotreksatom. Dugoročna ispitivanja za procjenu sigurnosti primjene ove kombinacije su u tijeku. Nije provjerena dugoročna sigurnost primjene etanercepta u kombinaciji s drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

Primjena etanercepta u kombinaciji s drugom sustavnom terapijom ili fototerapijom za liječenje psorijaze nije ispitana.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Temeljem farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2) u liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doza; podaci o kliničkim iskustvima s takvim bolesnicima su ograničeni.

Kongestivno zatajenje srca (Kongestivno srčano zatajenje)

Liječnici moraju biti oprezni prilikom propisivanja Benepalija bolesnicima koji boluju od kongestivnog zatajenja srca. U bolesnika koji su primali etanercept nakon stavljanja u promet zabilježena su pogoršanja bolesti kongestivnog zatajenja srca, sa i bez ustanovljivih pospješujućih čimbenika. Također su rijetko ($<0,1\%$) prijavljeni slučajevi novog nastupa kongestivnog zatajenja srca, uključujući kongestivno zatajenje srca u bolesnika sa poznatom postojećom kardiovaskularnom bolešću. Neki od ovih bolesnika bili su mlađi od 50 godina. Dva velika klinička ispitivanja primjene etanercepta u liječenju kongestivnog zatajenja srca prekinuta su ranije uslijed nedostatne djelotvornosti. Iako ne uvjerljivo, podaci iz jednog od ovih ispitivanja upućivali su na moguću tendenciju pogoršanja kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih etanerceptom.

Alkoholni hepatitis

U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze II u 48 hospitaliziranih bolesnika liječenih etanerceptom ili placebom zbog umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa etanercept nije

bio djelotvoran, a stopa smrtnosti u bolesnika liječenih etanerceptom nakon 6 mjeseci bila je znatno viša. Dakle, Benepali se ne smije primjenjivati u bolesnika za liječenje alkoholnog hepatitisa. Liječnici moraju biti oprezni kada primjenjuju Benepali u bolesnika koji boluju od umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa.

Wegenerova granulomatoza

Placebom kontrolirano ispitivanje u kojem je 89 odraslih bolesnika liječeno etanerceptom koji je dodan standardnoj terapiji (koja je uključivala ciklofosfamid ili metotreksat te glukokortikoide) s medijanom trajanja od 25 mjeseci nije pokazalo da je etanercept učinkovit u liječenju Wegenerove granulomatoze. Incidencija različitih vrsta ne-kožnih zločudnih bolesti bila je značajno veća kod bolesnika koji su liječeni etanerceptom nego u kontrolnoj skupini. Benepali se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze.

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog šećerne bolesti

U bolesnika koji uzimaju lijekove za liječenje šećerne bolesti, nakon uvođenja etanercepta bila je zabilježena hipoglikemija, koja je zahtijevala smanjenje antidiabetika u nekih od tih bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

U ispitivanjima faze III u reumatoidnom artritisu, psorijatičnom artritisu i ankirozantnom spondilitisu nije primijećena ukupna razlika u pojavi štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih koji su primali etanercept, u usporedbi s mlađim bolesnicima. Međutim, nužan je oprez pri liječenju starijih bolesnika te osobita pozornost s obzirom na pojavu infekcija.

Pedijatrijska populacija

Cijepljenje

Preporučuje se da, ako je moguće, pedijatrijski bolesnici obave sva cijepljenja prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja prije nego se započne liječenje etanerceptom (vidjeti dio iznad: Cijepljenje).

Benepali sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 25 mg, odnosno zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje anakinrom

U odraslih bolesnika koji su istodobno liječeni etanerceptom i anakinrom opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo etanerceptom ili samo anakinrom (povijesni podaci).

Osim toga, u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom, opaženo je da su bolesnici liječeni etanerceptom i anakinrom imali povećanu stopu ozbiljnih infekcija (7%) i neutropenije u odnosu na bolesnike liječene samo etanerceptom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nije dokazano da kombinacija etanercepta i anakinre povećava kliničku korist te se stoga ne preporučuje.

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i etanercepta rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.4)

Istodobno liječenje sulfasalazinom

U kliničkom ispitivanju s odraslim bolesnicima koji su primali uobičajene doze sulfasalazina, kojem je dodan etanercept, bolesnici u skupini s ovom kombinacijom imali su statistički značajno sniženje prosječnog broja leukocita u usporedbi sa skupinama koje su liječene samo etanerceptom ili samo sulfasalazinom. Kliničko značenje navedene interakcije nije poznato. Liječnici moraju biti oprezni kod razmatranja istodobne primjene etanercepta i sulfasalazina.

Izostanak interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije prilikom primjene etanercepta s glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), analgeticima ili metotreksatom (za savjet o cijepljenju vidjeti dio 4.4).

Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između lijekova u ispitivanjima s metotreksatom, digoksinom ili varfarinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću tijekom liječenja Benepalijem, kao i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala nikakve štetne učinke etanercepta na fetus ni na novookoćene štakore. Učinci etanercepta na ishode trudnoća ispitivani su u dva opservacijska kohortna ispitivanja. U jednom opservacijskom ispitivanju koje je uspoređivalo trudnoće koje su bile izložene etanerceptu ($n = 370$) tijekom prvog tromjesečja sa trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a ($n = 164$), zabilježena je viša stopa velikih urođenih mana (prilagođen omjer izgleda 2,4; 95% CI: 1,0-5,5). Vrste velikih urođenih mana bile su u skladu s onima koje su najčešće prijavljivane u općoj populaciji i nije utvrđen nikakav osobit obrazac abnormalnosti. Nije zabilježena promjena u stopi spontanih pobačaja, mrtvorodenčadi ili manjih malformacija. U drugom opservacijskom ispitivanju u obliku registra, provedenom u više država, koje je uspoređivalo rizik od štetnih ishoda trudnoća u žena izloženih etanerceptu tijekom prvih 90 dana trudnoće ($n = 425$) i žena izloženih nebiološkim lijekovima ($n = 3497$), nije zabilježen povećan rizik od velikih urođenih mana (grubi omjer izgleda = 1,22; 95% CI: 0,79-1,90; prilagođen omjer izgleda = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 nakon prilagodbe prema državi, bolesti majke, paritetu, dobi majke i pušenju u ranom stadiju trudnoće). Ovo ispitivanje nije pokazalo ni povećane rizike od manjih urođenih mana, prijevremenog poroda, mrtvorodenja ili infekcija u prvoj godini života za dojenčad čije su majke bile izložene etanerceptu tijekom trudnoće. Benepali se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Etanercept prolazi kroz placentu i može se otkriti u serumu dojenčadi žena koje su bile liječene etanerceptom tijekom trudnoće. Klinički utjecaj je nepoznat, no dojenčad može imati povećan rizik od infekcija. Primjena živilih cjepiva dojenčadi 16 tjedana nakon majčine zadnje doze Benepalija obično se ne preporučuje.

Dojenje

Za vrijeme laktacije u ženki štakora, nakon supkutane primjene, etanercept se izlučio u mlijeku te je otkriven u serumu sisajuće mладунчади. Ograničeni podaci dobiveni iz objavljene literature pokazuju da je etanercept u niskim razinama otkriven u majčinom mlijeku u ljudi. Može se razmotriti korištenje etanercepta tijekom dojenja ako se vodi računa o koristi dojenja za dijete i koristi terapije za ženu.

Dok se očekuje da će sistemska izloženost u dojenčeta biti niska jer se etanercept u velikoj mjeri razgrađuje u gastrointestinalnom traktu, dostupni su ograničeni podaci vezani uz sistemsku izloženost u dojenčeta. Stoga se može razmotriti primjena živih cjepiva (npr. BCG) u dojenčeta kada majka prima etanercept 16 tjedana nakon prekida dojenja (ili u ranijem trenutku ako su razine etanercepta u serumu dojenčeta nemjerljive).

Plodnost

Neklinički podaci o perinatalnoj i postnatalnoj toksičnosti etanercepta i njegovom učinku na plodnost i opću sposobnost reprodukcije nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

etanercept ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Najčešće prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene injekcije (kao bol, oticanje, svrbež, crvenilo i krvarenje na mjestu uboda), infekcije (kao infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, infekcije mokraćnog mjehura i kožne infekcije), glavobolja, alergijske reakcije, razvoj autoprotutijela, svrbež i vrućica.

Prilikom primjene etanercepta također su prijavljene i ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je etanercept, utječu na imunološki sustav i njihova primjena može imati učinak na obranu organizma protiv infekcija i raka. Ozbiljne infekcije zahvaćaju manje od 1 na 100 bolesnika liječenih etanerceptom. Prijave uključuju slučajevе fatalnih i životno ugrožavajućih infekcija i sepse. Za vrijeme primjene etanercepta također su prijavljeni slučajevi raznih zločudnih bolesti uključujući rak dojke, pluća, kože i limfnih žlijezda (limfomi).

Prijavljene su i ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije i vrlo rijetke prijave aplastične anemije. Tijekom primjene etanercepta rijetko su viđeni slučajevi demijelinizacije u središnjem živčanom sustavu, dok su slučajevi demijelinizacije perifernog živčanog sustava opaženi vrlo rijetko. Prijavljeni su također i slučajevi lupusa, stanja sličnih lupusu i vaskulitisa.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja, kao i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Unutar klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene prema učestalosti (broj bolesnika u kojih se očekuje pojava navedene reakcije), sukladno sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ $i < 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija (uključujući infekciju gornjih dišnih puteva, bronhitis, cistitis, kožnu infekciju)*		Ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, bakterijski artritis, sepsu i parazitarnu infekciju)*	Tuberkuzoza, oportunistička infekcija (uključujući invazivne gljivične, protozoalne, baktérijske, atipične mikobakterijske, virusne infekcije i Legionellu)*		Reaktivacija hepatitisa B, listeria
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Ne-melanomski rak kože* (vidjeti dio 4.4)	Maligni melanom (vidjeti dio 4.4), limfom, leukemija		Karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.4), Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenijska	Pancitopenija*	Aplastična anemija*	Hematofagična histiocitoza (sindrom aktivacije makrofaga)*
Poremećaji imunološkog sustava		Alergijske reakcije (vidjeti Poremećaji kože i potkožnog tkiva), nastanak autoprotilijela*	Vaskulitis (uključujući vaskulitis s pozitivnim antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima)	Ozbiljne alergijske/anafilaktične reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza		Pogoršanje simptoma dermatomiozita sa
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja			Slučajevi demijelinizacije SŽS koji upućuju na multiplu sklerozu ili lokalizirana demijelinizirajuća stanja kao što je neuritis vidnog živca i transverzni mijelitis (vidjeti dio 4.4), slučajevi periferne demijelinizacije, uključujući Guillain-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
				u polineuropatiju, demijelinizirajuć u polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju (vidjeti dio 4.4), napadaj		
Poremećaji oka			Uveitis, skleritis			
Srčani poremećaji			Pogoršanje kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)	Novi nastupi kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Intersticijska plućna bolest (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu)*		
Poremećaji probavnog sustava			Upalne bolesti crijeva			
Poremećaji jetre i žući			Povišeni jetreni enzimi*	Autoimuni hepatitis*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, osip	Angioedem, psorijaza (uključujući novonastalu ili pogoršanje postojeće i pustularnu, u prvom redu na dlanovima i tabanima), urtikarija, psorijatični osip	Stevens–Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (uključujući hipersenzitivni vaskulitis), erythema multiforme, lichenoidne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ $i < 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Kutani lupus eritematozus, subakutni kutani lupus eritematozus, sindrom sličan lupusu		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Glomerulonefriti s		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, eritem, svrbež, bol, oticanje)*	Pireksija				

* vidjeti niže navedeni Opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Zločudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Sto dvadeset devet (129) novih zločudnih bolesti različitih vrsta zabilježeno je u 4114 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih etanerceptom u razdoblju do približno 6 godina u kliničkim ispitivanjima, uključujući 231 bolesnika liječenog etanerceptom u kombinaciji s metotreksatom u dvogodišnjem ispitivanju s aktivnom kontrolom. Zabilježene stope i incidencije u ovim kliničkim ispitivanjima slične su očekivanim za ispitivanu populaciju. Ukupno su dvije zločudne bolesti zabilježene u kliničkim ispitivanjima prosječnog trajanja 2 godine koja su uključivala 240 etanerceptom liječenih bolesnika sa psorijatičkim artritisom. Šest zločudnih bolesti je zabilježeno u bolesnika liječenih etanerceptom u kliničkim ispitivanjima trajanja dužeg od 2 godine u 351 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. U skupini od 2711 bolesnika s plak psorijazom liječenih etanerceptom u dvostruko slijepom, otvorenom ispitivanju u trajanju do 2,5 godine zabilježeno je 30 zločudnih bolesti i 43 nemelanomska raka kože.

U 7416 bolesnika liječenih etanerceptom u kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, psorijatičkog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i psorijaze, zabilježeno je 18 limfoma.

Razne zločudne bolesti (uključujući karcinom dojke i pluća te limfom) zabilježene su, također, i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika s reumatskim bolestima koji su primali etanercept uočena je značajno veća incidencija reakcija na mjestu primjene injekcije (36% naspram 9%). Reakcije na mjestu primjene injekcije obično su se pojavljivale tijekom prvog mjeseca. Prosječno su trajale od 3 do 5 dana. U većine bolesnika koji su primali etanercept i imali reakciju na mjestu primjene injekcije nije provedeno nikakvo liječenje, a većina onih u kojih je provedeno liječenje primila je samo topikalne pripravke, kao što su kortikosteroidi, ili oralne antihistaminike.

Naknadno se u nekih bolesnika ponovno pojavila reakcija na mjestu primjene injekcije karakterizirana reakcijom kože na najsječijem mjestu primjene, uz istodobnu pojavu reakcije na prethodnim mjestima primjene injekcije. Te su reakcije općenito bile prolazne naravi te se nisu ponavljale.

U kontroliranim ispitivanjima kod bolesnika s plak psorijazom otprilike 13,6% bolesnika liječenih etanercepom razvilo je reakciju na mjestu primjene injekcije u usporedbi s 3,4% placebom liječenih bolesnika za vrijeme prvih 12 tjedana liječenja.

Ozbiljne infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima nije primjećeno povećanje incidencije ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, opasnih po život ili onih koje su zahtijevale hospitalizaciju ili primjenu antibiotika intravenski). Ozbiljne infekcije javile su se kod 6,3% bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih etanerceptom tijekom najduže 48 mjeseci. Navedeno uključuje apscese (na različitim mjestima), bakterijemiju, bronhitis, burzitis, celulitis, kolecistitis, proljev, divertikulitis, endokarditis (suspektni), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usne šupljine, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septični artritis, sinusitis, infekciju kože, ulkus kože, infekciju mokraćnog sustava, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjem aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem su bolesnici liječeni samo etanerceptom, samo metotreksatom ili etanerceptom u kombinaciji s metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija bile su slične za sve liječene skupine. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija etanercepta s metotreksatom povezana s porastom stope infekcija.

Kod liječenja plak psorijaze nisu zabilježene razlike u stopi infekcija između bolesnika liječenih etanerceptom i onih koji su primali placebo u placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 24 tjedna. U bolesnika liječenih etanerceptom pojatile su se ozbiljne infekcije koje su uključivale celulitis, gastroenteritis, pneumoniju, kolecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, *streptokokni*, fasciitis, miozitis, septički šok, divertikulitis i apses. U dvostruko slijepim otvorenim ispitivanjima kod psorijatičkog artritisa u jednog je bolesnika opisana ozbiljna infekcija (pneumonija).

Ozbiljne infekcije i infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su tijekom primjene etanercepta. Zabilježeni patogeni mikroorganizmi uključuju bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), virusi i gljivice. Neke su se pojatile nekoliko tjedana nakon početka liječenja etanerceptom u bolesnika s postojećim stanjima (npr. šećerna bolest, kongestivno zatajenje srca, aktivne ili kronične infekcije u anamnezi) uz reumatoidni artritis (vidjeti dio 4.4). Liječenje Benepalijem može povećati smrtnost bolesnika s dokazanom sepsom.

Oportunističke infekcije zabilježene su u vezi s etanerceptom, uključujući invazivne gljivične, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije *Listeria* i *Legionella*) i atipične mikobakterijske infekcije. U skupnim podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja ukupna incidencija oportunističkih infekcija bila je 0,09% na 15 402 ispitanih koji su dobivali etanercept. Stopa prilagođena izloženosti bila je 0,06 događaja na 100 bolesnik-godina. Prema iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet približno polovica prijavljenih slučajeva oportunističkih infekcija diljem svijeta bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće prijavljene invazivne gljivične infekcije uključivale su *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Invazivne gljivične infekcije činile su više od polovice smrtnih slučajeva među bolesnicima u kojih su se razvile oportunističke infekcije. Većina prijava slučajeva sa smrtnim ishodom zabilježena je u bolesnika s pneumocističnom pneumonijom, nespecifičnim sistemskim gljivičnim infekcijama i aspergilozom (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

Uzorci seruma odraslih bolesnika testirani su na autoprotutijela u više navrata. Među bolesnicima s reumatoidnim artritisom u kojih su određivana antinuklearna protutijela (ANA) veći je postotak novopozitivnih na ANA ($\geq 1:40$) bio među onima liječenima etanerceptom (11%) nego među onima koji su primali placebo (5%). Postotak bolesnika koji su postali pozitivni na protutijela protiv dvostrukе uzvojnica DNK bio je viši i pri određivanju protutijela radioimunoesejem (15% bolesnika koji su primali etanercept u usporedbi s 4% bolesnika koji su primali placebo) i testom s *Crithidia luciliae* (3% bolesnika koji su primali etanercept u usporedbi s 0% onih koji su primali placebo). Udio

bolesnika liječenih etanerceptom u kojih su se razvila protutijela na kardiolipin bio je podjednak povećan kao u bolesnika koji su primali placebo. Nije poznat utjecaj dugotrajnog liječenja etanerceptom na razvoj autoimunih bolesti.

Rijetka su izvješća o bolesnicima, uključujući i bolesnike s pozitivnim reumatoidnim faktorom, kod kojih su se razvila autoprotutijela vezana uz sindrom sličan lupusu ili osipi koji kliničkom slikom i nalazom biopsije odgovaraju subakutnom kutanom ili diskoidnom lupusu.

Pancitopenija i aplastična anemija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pancitopenije i aplastične anemije, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Intersticijska plućna bolest

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,06% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti bila je 0,47% (manje česta učestalost). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu), od kojih su neki imali smrtni ishod.

Istodobno liječenje anakinrom

U ispitivanjima u kojima su odrasli bolesnici primali istodobno etanercept i anakinru opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi sa samo etanerceptom, dok je 2% bolesnika (3/139) razvilo neutropenu (apsolutni broj neutrofila < 1000/mm³). Tijekom neutropene u jednog se bolesnika razvio celulitis koji se nakon hospitalizacije povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišeni jetreni enzimi

U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,54% (manje česta učestalost). U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima bila je 4,18% (česta učestalost).

Autoimuni hepatitis

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,02% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa bila je 0,24% (manje česta učestalost).

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u pedijatrijskim bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom

Općenito, štetni događaji u pedijatrijskim bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom po učestalosti i obliku bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika. U sljedećim se odlomcima navode razlike u odnosu na odrasle bolesnike i druge specifične okolnosti.

Infekcije koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do 18 godina općenito su bile blage do umjereno teške te su odgovarale onima koje se obično mogu vidjeti kod ambulantne pedijatrijske populacije. Teški štetni događaji uključivali su vodene kozice praćene znakovima i simptomima aseptičnog meningitisa uz oporavak bez posljedica (vidjeti također dio 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresiju/poremećaj osobnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septički šok uzrokovan streptokokom grupe A, dijabetes melitus tipa I te infekcije mekih tkiva i poslijeoperacijske infekcije rana.

U jednom ispitivanju na pedijatrijskim bolesnicima s juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 4 do 17 godina, 43 od 69 (62%) djece imalo je infekciju tijekom primanja etanercepta u toku tromjesečnog ispitivanja (prvi dio, otvoreno ispitivanje), a učestalost i težina infekcija bile su slične u 58 bolesnika koji su završili produženo liječenje tijekom 12 mjeseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i udio štetnih događaja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom bili su slični onima zabilježenim u ispitivanjima etanercepta u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom i uglavnom blagi. Nekoliko štetnih događaja zabilježeno je češće u 69 bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u usporedbi s 349 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali etanercept tijekom 3 mjeseca. Navedeni štetni događaji uključuju glavobolju (19% bolesnika, 1,7 događaja po bolesnik-godini), mučninu (9% bolesnika, 1,0 događaja po bolesnik-godini), bolove u abdomenu (19% bolesnika, 0,74 događaja po bolesnik-godini) i povraćanje (13%, 0,74 događaja po bolesnik-godini).

U kliničkim ispitivanjima juvenilnog idiopatskog artritisa prijavljena su 4 slučaja sindroma aktivacije makrofaga.

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom

Tijekom ispitivanja u trajanju od 48 tjedana u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s plak psorijazom primjećeni štetni događaji bili su slični onima u prethodnim ispitivanjima s odraslim bolesnicima s plak psorijazom.

Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnu na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s reumatoidnim artritisom nije zabilježen nijedan slučaj toksičnosti koji bi ograničavao dozu. Najviša ispitana udarna doza iznosila je 32 mg/m^2 primjenjena intravenski nakon čega su slijedile supkutane doze od 16 mg/m^2 primjenjivane dva puta tjedno. Jedan je bolesnik greškom uzimao dozu od 62 mg etanercepta supkutano, dva puta tjedno tijekom 3 tjedna, bez ikakvih nuspojava. Antidot za etanercept nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α), ATK oznaka: L04AB01

Benepali je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

U upalnom procesu reumatoidnog artritisa dominantni citokin je čimbenik nekroze tumora (TNF). Povišene koncentracije TNF-a pronađene su također u sinoviji i psorijatičnim plakovima bolesnika sa psorijatičnim artritisom te u serumu i sinovijalnom tkivu bolesnika s ankirozantnim spondilitisom. Kod plak psorijaze infiltracija upalnim stanicama, uključujući i T stanice, vodi do porasta razine TNF-a u psorijatičnim lezijama u usporedbi s razinama istih u koži koja nije zahvaćena bolešću. Etanercept je kompetitivni inhibitor vezanja TNF-a za receptore na površini stanice i stoga inhibira biološku aktivnost TNF-a. TNF i limfotoksin su proupalni citokini koji se vežu na dva različita receptora na površini stanice: receptore čimbenika nekroze tumora (TNFR) veličine 55 kilodaltona (p55) i 75 kilodaltona (p75). Oba TNFR-a prirodno postoje vezani za membranu i u topljivu obliku. Smatra se da topljivi TNFR reguliraju biološku aktivnost TNF-a.

TNF i limfotoksin prvenstveno postoje u obliku homotrimera pri čemu njihova biološka aktivnost ovisi o križnom vezanju za TNFR-e na površini stanice. Dimerni topljivi receptori, kao što je etanercept, posjeduju veći afinitet za TNF negoli monomerni receptori te su znatno potentniji kompetitivni inhibitori vezanja TNF-a za receptore ciljne stanice. Uz to, primjena Fc fragmenta imunoglobulina kao spojnog elementa prilikom proizvodnje dimernih receptora produžuje poluvrijeme eliminacije iz seruma.

Mehanizam djelovanja

U znatnom dijelu patologije zglobo u reumatoidnom artritisu i ankirozantnom spondilitisu te patologije kože u plak psorijazi posreduju proupalne molekule povezane u mrežu koju kontrolira TNF. Smatra se da etanercept djeluje mehanizmom kompetitivne inhibicije vezanja TNF-a za TNFR-e na površini stanice čime inaktivira biološko djelovanje TNF-a i tako sprječava stanični odgovor posredovan TNF-om. Etanercept također može utjecati na biološku aktivnost kontroliranu dodatnim molekulama koje se uključuju kasnije (npr. citokini, adhezijske molekule ili proteinaze), a koje inducira ili nadzire TNF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ovaj dio prikazuje podatke iz četiri randomizirana, kontrolirana ispitivanja u odraslih s reumatoidnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih sa psorijatičnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih s ankirozantnim spondilitisom, dva ispitivanja u odraslih s aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza i četiri ispitivanja u odraslih s plak psorijazom, tri ispitivanja s juvenilnim idiopatskim artritisom i jedno ispitivanje na pedijatrijskim bolesnicima s plak psorijazom.

Odrasli bolesnici s reumatoidnim artritisom

Djelotvornost etanercepta ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je obuhvatilo 234 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom, u kojih se nedjelotvornim pokazalo liječenje najmanje jednim, a najviše četirima antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Suputano su primijenjene doze etanercepta od 10 mg ili 25 mg ili placebo, dva puta tjedno, tijekom šest uzastopnih mjeseci. Rezultati ovog kontroliranog ispitivanja izraženi su postotkom poboljšanja reumatoidnog artritisa mjereno prema kriterijima odgovora American College of Rheumatology (ACR).

Učestalost odgovora ACR 20 i 50 bila je veća u bolesnika liječenih etanerceptom tijekom 3 i 6 mjeseci nego u bolesnika liječenih placebom (ACR 20: etanercept 62% i 59%, placebo 23% i 11% nakon 3 odnosno 6 mjeseci; ACR 50: etanercept 41% i 40%, placebo 8% i 5% nakon 3, odnosno 6 mjeseci; $p < 0,01$ etanercept u odnosu na placebo u svim vremenskim točkama za ACR 20 i ACR 50 odgovore).

Oko 15% bolesnika koji su primali etanercept postiglo je odgovor ACR 70 nakon 3 ili 6 mjeseci liječenja u usporedbi s manje od 5% bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su primali etanercept klinički odgovor javio se općenito unutar 1 do 2 tjedna od početka liječenja, a gotovo uvijek nakon 3 mjeseca liječenja. Primjećen je odgovor ovisan o dozi; rezultati u bolesnika koji su primali 10 mg bili su negdje između onih zabilježenih u skupine koja je uzimala placebo i skupine koja je uzimala dozu od 25 mg. Etanercept se pokazao znatno uspješnijim od placebo u svim pokazateljima odgovora prema kriterijima ACR kao i prema svim ostalim kriterijima aktivnosti reumatoidnog artritisa koji nisu obuhvaćeni kriterijima ACR, kao npr. jutarnja ukočenost. Svaka 3 mjeseca tijekom ispitivanja bolesnici su ispunjavali upitnik za procjenu zdravstvenog stanja (HAQ) koji je obuhvaćao ocjenu nesposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, općeg zdravstvenog stanja kao i potpitanja za ocjenu zdravstvenog stanja u bolesnika s artritisom. U bolesnika liječenih etanerceptom sva su se područja upitnika HAQ poboljšala nakon 3, odnosno 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim bolesnicima.

Općenito, nakon prekida liječenja etanerceptom simptomi artritisa su se ponovno javili u roku od mjesec dana. Ponovno uvođenje liječenja etanerceptom nakon prekida koji je trajao do 24 mjeseca dovelo je do istog učinka kao i kod bolesnika koji su primali etanercept bez prekida liječenja, a na

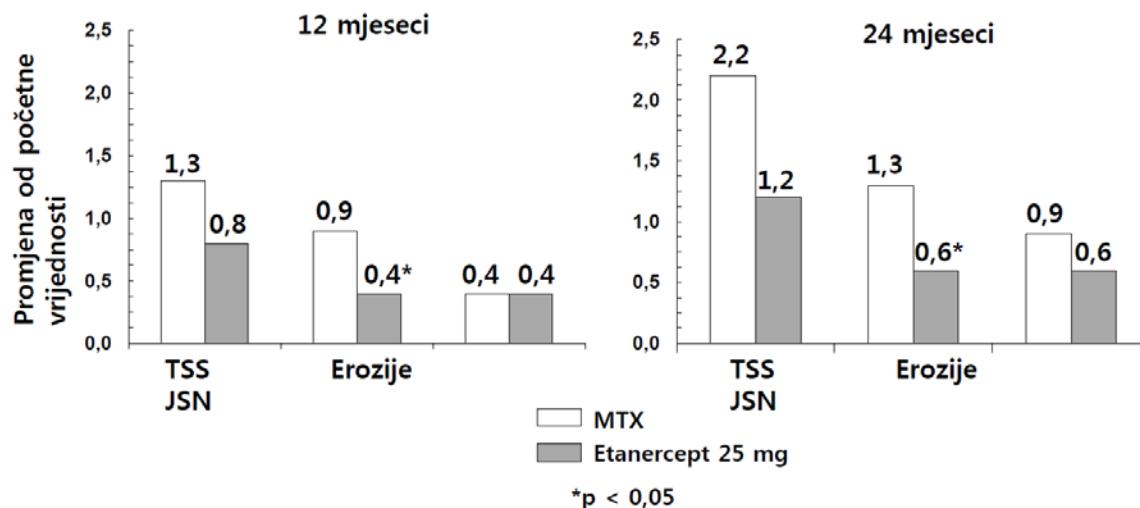
temelju otvorenih ispitivanja. Opaženi su kontinuirano trajni učinci i do 10 godina u otvorenim ispitivanjima s produžetkom kada su bolesnici primali etanercept bez prekida.

Djelotvornost etanercepta uspoređena je s metotreksatom u randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju s radiografskom ocjenom na slijepo kao primarnom mjerom ishoda kod 632 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (<3 godine trajanja) koji nikada nisu bili liječeni metotreksatom. Primjenjivale su se doze od 10 mg ili 25 mg etanercepta, supukutano, dva puta tjedno tijekom najduže 24 mjeseca. Doze metotreksata postupno su se povećavale tijekom prvih 8 tjedana ispitivanja od 7,5 mg tjedno do maksimalnih 20 mg tjedno te se s primjenom nastavilo tijekom najduže 24 mjeseca. Kliničko poboljšanje, uključujući početak djelovanja etanercepta u dozi od 25 mg unutar razdoblja od 2 tjedna, bilo je slično onome zabilježenom u prethodnim ispitivanjima te se održalo tijekom sljedeća 24 mjeseca. Na početku ispitivanja bolesnici su imali umjereni stupanj nesposobnosti, s prosječnom ocjenom na upitniku HAQ od 1,4 do 1,5. Liječenje dozom etanercepta od 25 mg rezultiralo je znatnim poboljšanjem nakon 12 mjeseci s oko 44% bolesnika koji su dostigli normalnu ocjenu na upitniku HAQ (manje od 0,5). Ovaj učinak bio je održan i u drugoj godini ovog ispitivanja.

U ovom ispitivanju strukturalno oštećenje zglobova procijenjeno je radiografski te prikazano kao promjena ukupne ocjene na Sharpovoj ljestvici (engl. *Total Sharp Score – TSS*) i njenim dijelovima, ocjene erozije i ocjena suženja zglobnog prostora (engl. *Joint Space Narrowing score – JSN*).

Radiografske snimke ruku/ručnih zglobova i stopala procjenjivale su se na početku ispitivanja te nakon 6, 12 i 24 mjeseca liječenja. Doza od 10 mg etanercepta imala je znatno manji učinak na strukturalno oštećenje u usporedbi s dozom od 25 mg. U procjeni erozije nakon 12 i 24 mjeseca, etanercept u dozi od 25 mg je bio značajno superioran metotreksatu. Razlike ocjena za TSS i JSN između metotreksata i 25 mg etanercepta nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani na slici niže.

Radiografska progresija: usporedba etanercepta s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od < 3 godine



Drugo aktivno kontrolirano, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje usporedilo je kliničku djelotvornost, sigurnost primjene i radiografsku progresiju u bolesnika s RA liječenih samo etanerceptom (25 mg dva puta tjedno), samo metotreksatom (7,5 do 20 mg tjedno, medijan doze 20 mg) te kombinacijom etanercepta i metotreksata primijenjenih istodobno kod 682 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji je trajao od 6 mjeseci do 20 godina (medijan 5 godina), a koji su imali nezadovoljavajući odgovor na najmanje 1 antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (DMARD), osim metotreksata.

Bolesnici liječeni kombinacijom etanercepta i metotreksata imali su značajno više ACR 20, ACR 50, ACR 70 odgovore i poboljšanje ocjena na ljestvici DAS i upitniku HAQ i u 24. i u 52. tjednu u odnosu

na bolesnike u bilo kojoj od skupina s monoterapijom (rezultati su prikazani u sljedećoj tablici). Također je uočena značajna prednost etanercepta u kombinaciji s metotreksatom uspoređena s etanerceptom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

Pokazatelji kliničke djelotvornosti kroz 12 mjeseci: usporedba etanercepta prema metotreksatu i prema etanerceptu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina

Ishod	Metotreksat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotreksat (n = 231)
ACR odgovori ^a	ACR 20	58,8%	65,5%
	ACR 50	36,4%	43,0%
	ACR 70	16,7%	22,0%
DAS	(Rezultat ^b) Početni bodovi	5,5	5,7
	(Rezultat ^b) 52. tjedan	3,0	3,0
	Remisija ^c	14%	18%
HAQ	Početna ocjena	1,7	1,7
	52. tjedan	1,1	1,0

^a Za bolesnike koji nisu završili 12 mjeseci u ispitivanju smatralo se da nisu odgovorili na terapiju.

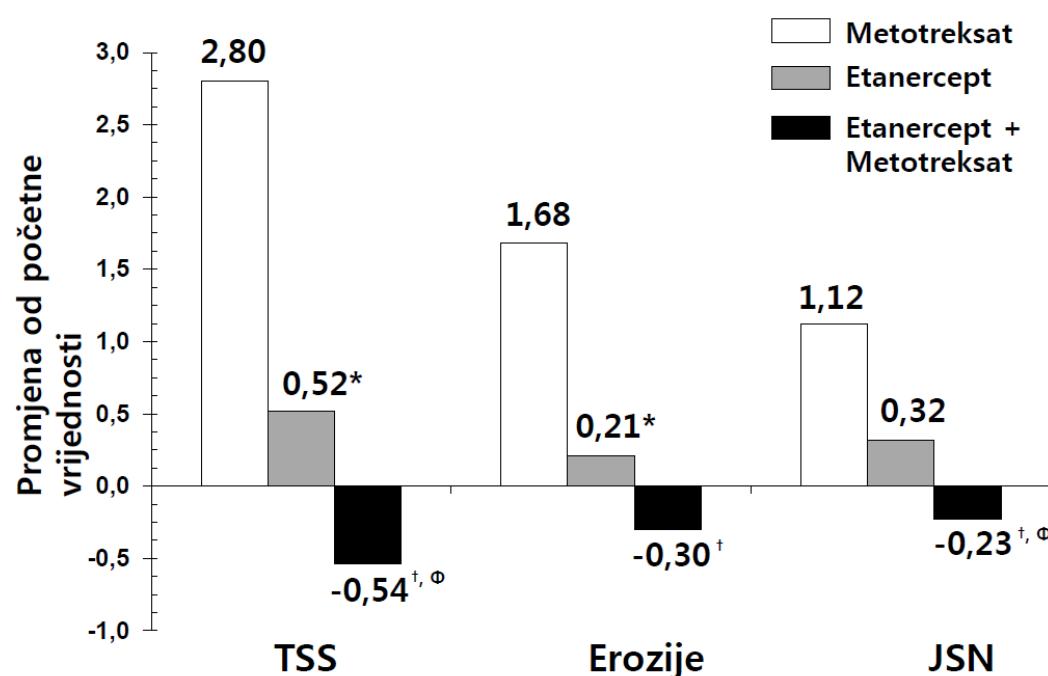
^b Vrijednosti za bodove za aktivnost bolesti (Disease Activity Score (DAS) su srednje vrijednosti.

^c Remisija je definirana kao DAS < 1,6.

p-vrijednosti za usporedbu parova: $\dagger = p < 0,05$ za usporedbu etanercept + metotreksat u odnosu na metotreksat te $\Phi = p < 0,05$ za usporedbu etanercept + metotreksat u odnosu na etanercept.

Radiografska progresija nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u skupini s etanerceptom nego u skupini s metotreksatom, dok je kombinacija bila značajno bolja od obje monoterapije u smislu usporavanja radiografske progresije (vidjeti sljedeću sliku).

Radiografska progresija: usporedba etanercepta prema metotreksatu i prema etanerceptu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina (rezultati nakon 12 mjeseci)



p-vrijednosti za usporedbu parova: * = $p < 0,05$ za usporedbu etanercepta s metotreksatom,
† = $p < 0,05$ za usporedbu etanercept + metotreksat u odnosu na metotreksat i $\Phi = p < 0,05$ usporedbu etanercept + metotreksat u odnosu na etanercept.

Također je primijećena značajna prednost etanercepta u kombinaciji s metotreksatom u usporedbi s etanerceptom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca. Isto tako, primijećena je značajna prednost za etanercept kao monoterapiju u usporedbi s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) u 24 mjeseca bio je veći kod kombinacije etanercepta s metotreksatom u usporedbi sa skupinom koja je uzimala samo etanercept ili koja je uzimala samo metotreksat (62%, 50% odnosno 36%, $p < 0,05$). Također je značajna razlika između etanercepta u monoterapiji i metotreksata u monoterapiji ($p < 0,05$). Među bolesnicima koji su završili puna 24 mjeseca terapije u ispitivanju stopa ne-progresije je bila 78%, 70% odnosno 61%.

Sigurnost primjene i djelotvornost 50 mg etanercepta (dvije s.c. injekcije od 25 mg) jednom tjedno ispitivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s 420 bolesnika s aktivnim RA. U navedenom ispitivanju 53 bolesnika primalo je placebo, 214 bolesnika primalo je 50 mg etanercepta jednom tjedno, dok je 153 bolesnika primalo 25 mg etanercepta dva puta tjedno. Profili djelotvornosti i sigurnosti za dva režima liječenja etanerceptom bili su usporedivi nakon 8. tjedna u smislu njihovog učinka na znakove i simptome RA; podaci u 16. tjednu nisu bili usporedivi (ne-inferiornost) za dva režima.

Odrasli bolesnici sa psorijatičnim artritisom

Djelotvornost etanercepta ocijenjena je u 205 bolesnika sa psorijatičnim artritisom u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Bolesnici su bili u dobi od 18 do 70 godina te su imali aktivni psorijatični artritis (≥ 3 otečena zgloba i ≥ 3 bolna zgloba) u najmanje jednom od sljedećih oblika: (1) zahvaćenost distalnih interfalangealnih prostora (DIP), (2) poliartikularni artritis (izostanak reumatoidnih čvorica te prisutnost psorijaze), (3) artritis mutilans, (4) asimetrični psorijatični artritis ili (5) spondilitisu slična ankiloza. Bolesnici su također trebali imati plak psorijazu s kožnim promjenama promjera $\geq 2\text{cm}$.

Bolesnici su prethodno bili liječeni NSAID-ovima (86%), DMARD-ovima (80%) ili kortikosteroidima (24%). Bolesnici koji su u tom trenutku primali metotreksat (stabilni ≥ 2 mjeseca) mogli su nastaviti s njegovom primjenom u stalnoj dozi od ≤ 25 mg tjedno. Doza etanercepta od 25 mg (temeljena na rezultatima ispitivanja doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) ili placebo primijenjena je supukutano, dva puta tjedno, tijekom 6 mjeseci. Na kraju dvostruko slijepog ispitivanja bolesnici su mogli ući u dugoročni otvoreni produžetak ispitivanja ukupnog trajanja do 2 godine.

Klinički odgovori su prikazani kao postotak bolesnika koji su postigli odgovore ACR 20, 50 i 70 te kao postotak bolesnika s poboljšanjem u PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Rezultati su sažeti u niže prikazanoj tablici:

Odgovori bolesnika sa psorijatičnim artritisom u placebom kontroliranom ispitivanju

Odgovori bolesnika sa psorijatičnim artritisom	Postotak bolesnika		
	Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101	
ACR 20	3. mjesec	15	59 ^b
	6. mjesec	13	50 ^b
ACR 50	3. mjesec	4	38 ^b
	6. mjesec	4	37 ^b
ACR 70	3. mjesec	0	11 ^b
	6. mjesec	1	9 ^c
PsARC	3. mjesec	31	72 ^b
	6. mjesec	23	70 ^b

^a 25 mg etanercepta supkutano, dva puta tjedno

^b p < 0,001, etanercept u odnosu na placebo

^c p < 0,01, etanercept u odnosu na placebo

Klinički odgovor u bolesnika sa psorijatičnim artritisom koji su primali etanercept zamijećen je u vrijeme prve kontrole (4. tjedna) i održan je tijekom svih 6 mjeseci liječenja. Etanercept je bio znatno bolji u usporedbi s placebom po svim mjerilima aktivnosti bolesti ($p < 0,001$) te je odgovor na liječenje bio podjednak u slučaju istodobne primjene metotreksata i bez nje. Pri svakom posjetu, ocjenjivana je kvaliteta života u bolesnika sa psorijatičnim artritisom pomoću HAQ indeksa nesposobnosti. U bolesnika sa psorijatičnim artritisom liječenih etanerceptom rezultat indeksa nesposobnosti je bio značajno bolji u svim vremenskim točkama određivanja u odnosu na placebo ($p < 0,001$).

U ispitivanju psorijatičkog artritisa ispitivane su radiografske promjene. Rendgenske snimke ruku i zapešća napravljene su na početku i nakon 6, 12 i 24 mjeseca. Modificirani TSS nakon 12 mjeseci prikazan je u donjoj tablici. U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) nakon 12 mjeseci bio je veći u skupini koja je primala etanercept u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (73% naspram 47%, $p \leq 0,001$). Učinak etanercepta na radiografsku progresiju održan je kod bolesnika koji su nastavili s liječenjem tijekom druge godine. Usporavanje oštećenja perifernih zglobova opaženo je kod bolesnika s poliartikularnim simetričnim zahvaćanjem zglobova.

Srednja vrijednost (SE) godišnje promjene ukupnog rezultata na Sharpovoj ljestvici u odnosu na početnu vrijednost

Vrijeme	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. mjesec	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardna pogreška.

^a p = 0,0001.

Liječenje etanerceptom dovelo je do poboljšanja fizičke funkcije tijekom dvostruko slijepog razdoblja pri čemu je ovo poboljšanje održano i tijekom dugotrajnog izlaganja do 2 godine.

Nema dovoljno dokaza o djelotvornosti etanercepta u bolesnika sa psorijatičnim artropatijama koje su slične ankilozantnom spondilitisu i artritis mutilansu zbog malog broja ispitivanih bolesnika.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa psorijatičnim artritisom pri primjeni režima doziranja od 50 mg jednom tjedno. Dokaz djelotvornosti za režim doziranja jednom tjedno u ovoj populaciji bolesnika temeljen je na podacima iz ispitivanja u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom.

Odrasli bolesnici s ankilozantnim spondilitisom

Djelotvornost etanercepta pri ankilozantnom spondilitisu ispitivana je u 3 randomizirana, dvostruko sljepa ispitivanja uspoređujući etanercept 25 mg primijenjen dva puta tjedno s placeboom. Uključen je ukupno 401 bolesnik od čega su 203 liječena etanerceptom. U najveće od navedenih ispitivanja ($n = 277$) bili su uključeni bolesnici u dobi od 18 do 70 godina koji su imali aktivni ankilozantni spondilitis definiran bodovima na vizualnoj analognoj skali (VAS) ≥ 30 za prosječno trajanje i intenzitet jutarnje ukočenosti i uz VAS bodove ≥ 30 za najmanje 2 od sljedeća 3 parametra: opća procjena bolesnika, prosječne vrijednosti VAS za noćnu bol u leđima i ukupnu bol u leđima, prosječno 10 pitanja u Bathovom funkcionalnom indeksu ankilozantnog spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Bolesnici koji su uzimali DMARD, NSAIL ili kortikosteroide mogli su ih nastaviti uzimati u stabilnoj dozi. Bolesnici s potpunom ankilozom kralježnice nisu bili uključeni u ispitivanje. Suputano su davane doze od 25 mg etanercepta (na temelju ispitivanja o određivanju doze u bolesnika s reumatoidnim artritism) odnosno placebo dva puta tjedno tijekom 6 mjeseci kod 138 bolesnika.

Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 20) bila je $\geq 20\%$ -tno poboljšanje u najmanje 3 od 4 parametra procjene ankilozantnog spondilitisa (Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)) (opća procjena bolesnika, bol u leđima, BASFI i upala) te odsutnost pogoršanja preostalog parametra. ASAS 50 i 70 odgovori uključivali su iste kriterije s 50%-tним, odnosno 70%-tним poboljšanjem.

Liječenje etanerceptom, u usporedbi s placeboom, dovelo je do značajnog poboljšanja ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 već nakon 2 tjedna nakon početka terapije.

Odgovori bolesnika s ankilozantnim spondilitisom u placebo kontroliranom ispitivanju

	Postotak bolesnika	
Odgovor ankilozantnog spondilitisa	Placebo $n = 139$	Etanercept $n = 138$
ASAS 20		
2 tjedna	22	46 ^a
3 mjeseca	27	60 ^a
6 mjeseci	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tjedna	7	24 ^a
3 mjeseca	13	45 ^a
6 mjeseci	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tjedna	2	12 ^b
3 mjeseca	7	29 ^b
6 mjeseci	5	28 ^b

^a $p < 0,001$, etanercept u odnosu na placebo

^b $p = 0,002$, etanercept u odnosu na placebo

Među bolesnicima s ankilozantnim spondilitisom koji su primali etanercept, klinički odgovor bio je očit u trenutku prvog kontrolnog pregleda (nakon 2 tjedna), a zadržan je i tijekom trajanja terapije od 6 mjeseci. Odgovori su bili slični kod bolesnika bez obzira na to jesu li na početku istodobno primali neku drugu terapiju.

Slični rezultati postignuti su u dva manja ispitivanja s ankilozantnim spondilitisom.

U četvrtom ispitivanju ocjenjivana je sigurnost primjene i djelotvornost etanercepta 50 mg (dvije s.c. injekcije od 25 mg) primijenjenog jednom tjedno naspram 25 mg etanercepta primijenjenog dva puta tjedno u dvostruko sljepom, placebo kontroliranom ispitivanju 356 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom. Profili sigurnosti primjene i djelotvornosti režima od 50 mg jednom tjedno i 25 mg dva puta tjedno bili su slični.

Odrasli bolesnici s aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza

Ispitivanje 1

Djelotvornost etarnecepta u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza (nr-AxSpa, engl. non-radiographic axial spondyloarthritis) procijenjena je u randomiziranom, 12-tjednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je procijenilo 215 odraslih bolesnika (modificirana populacija s namjerom liječenja) s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), koji su definirani kao oni bolesnici koji zadovoljavaju kriterije klasifikacije ASAS aksijalnog spondiloartritisa, ali nisu zadovoljili modificirane njujorške kriterije za AS. Bolesnici su također morali imati neodgovarajući odgovor ili intoleranciju na dva ili više nesteroidna protupalna lijeka. U dvostruko slijepom razdoblju bolesnici su primali etanercept 50 mg tjedno ili placebo tijekom 12 tjedana. Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 40) bila je 40 %-tno poboljšanje u najmanje tri od četiri parametra procjene ASAS i odsutnost pogoršanja preostalog parametra. tjednu. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje ispitivanja tijekom kojeg su svi bolesnici primali etanercept 50 mg jednom tjedno do dodatna 92 tjedna. Provedena su MR snimanja sakroilijakalnog zgloba i kralježnice kako bi se procijenila upala na početku i u 12. i u 104. tjednu.

U usporedbi s placebom, liječenje lijekom etanercept rezultiralo je u statistički značajnom poboljšanju u ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Značajno poboljšanje također je uočeno za djelomičnu remisiju ASAS-a i BASDAI 50. Rezultati u 12. tjednu prikazani su u tablici u nastavku.

Odgovor djelotvornosti u placebom kontroliranom ispitivanju nr-AxSpa: postotak bolesnika koji su postigli mjere ishoda

Dvostruko slijepi klinički odgovori u 12. tjednu	Placebo n = 106 do 109*	Etanercept n = 103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS djelomična remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Neki bolesnici nisu imali potpune podatke za svaku mjeru ishoda

**ASAS = kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa

***Bathov indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis

^a: p < 0,001, ^b: < 0,01 i ^c: < 0,05, između etanercepta i placebo

U 12. tjednu primjećeno je statistički značajno poboljšanje u rezultatu SPARCC-a (Kanadskog istraživačkog konzorcija za spondiloartritis) za sakroilijakalni zglob mjereno pomoću MR-a za bolesnike koji primaju etanercept. Prilagođena srednja promjena u odnosu na početni rezultat iznosila je 3,8 u bolesnika liječenih etanerceptom (n = 95) naspram 0,8 u bolesnika liječenih placebom (n = 105) (p < 0,001). U 104. tjednu srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u SPARCC rezultatu mjerrenom putem MR za sve etanerceptom liječene ispitane bila je 4,64 za sakroilijalni zglob (n = 153) i 1,40 za kralježnicu (n = 154).

Etanercept je pokazao statistički značajno veće poboljšanje od početka do 12. tjedna u usporedbi s placebom u većini procjena kvalitete života vezane uz zdravlje i fizičke funkcije, uključujući BASFI (Bathov funkcionalni indeks za ankilozantni spondiloartritis), rezultat ukupnog zdravstvenog stanja EuroQol 5D i rezultat fizičke komponente SF-36.

Klinički odgovori među bolesnicima s aksijalnom spondiloartritisom bez radiografskog dokaza koji su primali etanercept bili su uočljivi u vrijeme prvog posjeta (2 tjedna) i održani su kroz 2 godine liječenja. Poboljšanja u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem i fizičkoj funkciji također su održani kroz 2 godine liječenja. Dvogodišnji podaci nisu otkrili nove sigurnosne nalaze. U 104. tjednu 8 je ispitanih napredovalo do 2. stupnja bilateralno, mjereno rentgenom kralježnice prema modificiranim New York kriterijima za radiološku ocjenu, što ukazuje na aksijalnu spondiloartropatiju.

Ispitivanje 2

Ovo multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 4, provedeno u 3 razdoblja, procijenilo je prekid primjene i ponovno liječenje lijekom etanercept u bolesnika s aktivnim nr-AxSpa koji su imali zadovoljavajući odgovor (neaktivnu bolest definiranu kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) dobiven na temelju C-reaktivnog proteina (CRP) manji od 1,3) nakon 24 tjedna liječenja.

U sklopu otvorenog liječenja 209 odraslih bolesnika s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), definiranih kao bolesnici koji su ispunili kriterije klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*, ASAS) (ali koji ne ispunjavaju modificirane New York kriterije za aksijalni spondiloartritis), koji imaju pozitivan nalaz MR-a (aktivnu upalu na MR-u koja u velikoj mjeri upućuje na sakroileitis povezan s spondiloartritisom) i/ili pozitivan CRP visoke osjetljivosti (definiran kao C-reaktivni protein visoke osjetljivosti $> 3 \text{ mg/l}$) i aktivne simptome određene ASDAS CRP rezultatom koji je veći od ili jednak 2,1 pri posjetu probira, primalo je 50 mg lijeka etanercept svaki tjedan uz stabilnu osnovnu terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekom u optimalnoj podnošljivoj protuupalnoj dozi tijekom 24 tjedna u razdoblju 1. Od bolesnika se zahtijevalo i da nemaju zadovoljavajući odgovor na dva ili više nesteroidnih protuupalnih lijekova ili da ih ne podnose. U 24. tjednu je 119 (57 %) bolesnika postiglo neaktivnu bolest i ušlo u fazu prekida primjene lijeka u trajanju od 40 tjedana u razdoblju 2 tijekom koje su bolesnici prestali primati etanercept, ali su nastavili s osnovnim liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekom. Primarna mjera djelotvornosti bila je pojava razbuktavanja (*flare*) bolesti (definirana kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa dobiven na temelju brzine sedimentacije eritrocita, ASDAS ESR, veći od ili jednak 2,1) u roku od 40 tjedana nakon prekida primjene lijeka etanercept. Bolesnici u kojih se bolest razbuktala ponovno su bili liječeni s 50 mg lijeka etanercept svaki tjedan tijekom 12 tjedana (razdoblje 3).

U razdoblju 2 udio bolesnika u kojih se bolest razbuktala ≥ 1 put povećao se s 22 % (25/112) u 4. tjednu na 67 % (77/115) u 40. tjednu. Ukupno gledano bolest se razbuktala u 75 % (86/115) bolesnika u bilo kojoj vremenskoj točki u roku od 40 tjedana nakon prekida primjene lijeka etanercept.

Ključni sekundarni cilj ispitivanja 2 bila je procjena vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene lijeka etanercept i dodatna usporedba vremena do razbuktavanja bolesti s onim zabilježenim u bolesnika iz ispitivanja 1 koji su ispunili uvjete za ulazak u fazu prekida primjene lijeka ispitivanja 2 i nastavili primati terapiju lijekom etanercept.

Medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene lijeka etanercept iznosio je 16 tjedana (95 % CI: 13 – 24 tjedna). Bolest se razbuktala u manje od 25 % bolesnika u ispitivanju 1 u kojih nije bilo prekida liječenja tijekom perioda od 40 tjedana, ekvivalentnog trajanju razdoblja 2 ispitivanja 2. Vrijeme do razbuktavanja bolesti statistički je bilo kraće u ispitanika u kojih je prekinuto liječenje lijekom etanercept (ispitivanje 2) u usporedbi s ispitanicima koji su bili neprekidno liječeni etanerceptom (ispitivanje 1), $p < 0,0001$.

Od 87 bolesnika koji su ušli u razdoblje 3 i koji su bili ponovno liječeni s 50 mg lijeka etanercept svaki tjedan tijekom 12 tjedana, 62 % (54/87) postiglo je neaktivnu bolest, dok je 50 % njih to ponovno postiglo u roku od 5 tjedana (95 % CI: 4 – 8 tjedana).

Odrasli bolesnici s plak psorijazom

Preporučena je primjena etanercepta kod bolesnika kako je definirano u dijelu 4.1. Bolesnici koji „nisu pokazali odgovor“ u ciljnoj populaciji definirani su kao oni s nedostatnim odgovorom (PASI < 50 ili PGA manji od dobar) ili pogoršanjem bolesti za vrijeme liječenja, a koji su liječeni adekvatnom dozom tijekom dovoljno dugog razdoblja da postignu odgovor s jednim od 3 glavna raspoloživa sistemskoga lijeka.

Djelotvornost etanercepta u odnosu na druge sistemske lijekove u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom (koji su reagirali na druge sistemske lijekove) nije bila procijenjena u ispitivanjima koja su izravno uspoređivala etanercept s drugim sistemskim lijekovima. Umjesto toga djelotvornost i sigurnost primjene etanercepta procjenjivane su u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirovana ispitivanja. Primarna mjera ishoda djelotvornosti u sva četiri ispitivanja bila je udio bolesnika u svakoj terapijskoj skupini koji su postigli PASI 75 (tj. najmanje 75% poboljšanja u Indeksu zahvaćene površine i težine psorijaze u odnosu na početak) u 12. tjednu.

Ispitivanje 1 bilo je ispitivanje faze II u koje su uključeni bolesnici s aktivnom, ali klinički stabilnom plak psorijazom koja zahvaća $\geq 10\%$ površine tijela u dobi od ≥ 18 godina. Sto dvanaest (112) bolesnika bilo je randomizirano tako da su primali dozu od 25 mg etanercepta ($n = 57$) ili placebo ($n = 55$) dva puta tjedno tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje 2 je procijenilo 652 bolesnika s kroničnom plak psorijazom koristeći iste kriterije uključenja kao i ispitivanje 1, uz dodatak minimalnog PASI indeksa 10 na probiru. Etanercept je primijenjen u dozama od 25 mg jednom tjedno, 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg dva puta tjedno tijekom 6 uzastopnih mjeseci. Tijekom prvih 12 tjedana dvostruko slijepog razdoblja bolesnici su primali placebo ili jednu od tri navedene doze etanercepta. Nakon 12 tjedana liječenja bolesnici u skupini koja je primala placebo započeli su liječenje etanerceptom na maskirani način (25 mg dvaput tjedno), a bolesnici u skupinama liječenima aktivnom terapijom nastavljeni su liječenje do kraja 24. tjedna dozom na koju su od početka randomizirani.

Ispitivanje 3 procijenilo je 583 bolesnika i imalo je iste kriterije uključenja kao i ispitivanje 2. Bolesnici su primali etanercept u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo dva puta tjedno kroz 12 tjedana, a nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali 25 mg etanercepta dva puta tjedno tijekom dodatna 24 tjedna.

Ispitivanje 4 procijenilo je 142 bolesnika i imalo je slične kriterije uključenja kao i ispitivanja 2 i 3. Bolesnici u ovom ispitivanju primali su etanercept u dozi od 50 mg ili placebo jednom tjedno kroz 12 tjedana i nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali etanercept u dozi od 50 mg jednom tjedno tijekom dodatnih 12 tjedana.

U ispitivanju 1 skupina liječena etanerceptom imala je nakon 12 tjedana značajno veći udio bolesnika s odgovorom PASI 75 (30%) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nakon 24 tjedna, 56% bolesnika u skupini liječenoj etanerceptom postiglo je PASI 75 u usporedbi s 5% u skupini koja je primala placebo. Ključni rezultati ispitivanja 2, 3 i 4 prikazani su dolje.

Odgovori bolesnika sa psorijazom u ispitivanjima 2, 3 i 4

Odgovor (%)	Ispitivanje 2					Ispitivanje 3				Ispitivanje 4			
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept
		25 mg 2 x tj.	50 mg 2 x tj.	25 mg 2 x tj.	50 mg 2 x tj.		25 mg 2 x tj.	50 mg 2 x tj.		50 mg 1 x tj.	50 mg 1 x tj.		
n= 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90	n = 90	tj. 12	tj. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83	tj. 12	tj. 24 ^a
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71		
DSGA ^b , bez promjena ili gotovo bez promjena	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64		

* $p \leq 0,0001$ u usporedbi s placebom

^a Nisu rađene statističke usporedbe s placeboom u 24. tjednu u ispitivanjima 2 i 4 budući da je izvorna placebo skupina počela primati etanercept 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno od 13. do 24. tjedna.

^b *Dermatologist Static Global Assessment* (Dermatološka statička globalna procjena). Bez promjena ili gotovo bez promjena na koži definirano kao 0 ili 1 na ljestvici od 0 do 5.

Među bolesnicima s plak psorijazom koji su primali etanercept zabilježen je značajan odgovor u usporedbi s placeboom već za vrijeme prvog posjeta (nakon 2 tjedna) koji se održao do kraja 24. tjedna terapije.

U ispitivanju 2 također je postojalo razdoblje bez primjene lijeka za vrijeme kojeg je, u bolesnika s postignutim PASI poboljšanjem od najmanje 50% u 24. tjednu, primjena lijeka obustavljena. Bolesnici su bez liječenja praćeni s obzirom na pojavu reaktivnog pogoršanja bolesti (*engl. rebound*) (PASI \geq 150% u odnosu na početni), kao i vrijeme do relapsa (definirano kao gubitak najmanje polovice poboljšanja postignutog između početka i 24. tjedna). U razdoblju obustavljanja lijeka simptomi psorijaze postupno su se vratili s medijanom vremena do relapsa bolesti od 3 mjeseca. Nije primjećeno pogoršanje bolesti nakon prestanka terapije kao ni ozbiljni štetni događaji povezani sa psorijazom. Bilo je nekih dokaza u prilog koristi od ponovne primjene etanercepta u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na liječenje.

U ispitivanju 3 u većine bolesnika (77%) koji su na početku randomizirani u skupinu koja je dobivala etanercept u dozi od 50 mg dva puta tjedno pa je njihova doza etanercepta snižena nakon 12 tjedana na 25 mg dva puta tjedno, odgovor PASI 75 održan je do kraja 36. tjedna. U bolesnika koji su primali 25 mg dva puta tjedno kroz cijelo ispitivanje PASI 75 odgovor nastavio se poboljšavati između 12. i 36. tjedna.

U ispitivanju 4 skupina liječena etanerceptom imala je veći udio bolesnika s PASI 75 u 12. tjednu (38%) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (2%) ($p < 0,0001$). Za bolesnike koji su primali 50 mg jednom tjedno tijekom ispitivanja odgovor s obzirom na djelotvornost nastavio se poboljšavati s time da je 71% bolesnika postiglo PASI 75 u 24. tjednu.

U dugotrajnim (do 34 mjeseca) otvorenim ispitivanjima gdje se etanercept primjenjivao bez prekida, klinički odgovor bio je kontinuiran i sigurnost primjene bila je usporediva s ispitivanjima kraćeg trajanja.

Analiza podataka iz kliničkih ispitivanja nije otkrila nijednu osnovnu značajku bolesti koja bi pomogla kliničarima u odabiru najprikladnijeg doziranja (intermitentnog ili kontinuiranog). Stoga, izbor intermitentnog ili kontinuiranog liječenja treba biti temeljen na procjeni liječnika i pojedinačnih potreba bolesnika.

Protutijela na etanercept

Protutijela na etanercept otkrivena su u serumu nekih bolesnika liječenih etanerceptom. Ova protutijela općenito nisu bila neutralizirajuća i prolaznog su karaktera. Izgleda da nema korelacije između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

Sigurnost primjene i djelotvornost etanercepta procjenjivana je u ispitivanju u dva dijela, a sudjelovalo je 69-ero djece s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom koja su imala različite pojavnje oblike juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis, pauciartritis, sisemski nastup bolesti). U ispitivanje su uključena djeca u dobi od 4 do 17 godina s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom refraktornim na metotreksat ili s netolerancijom na metotreksat.

Bolesnici su ostali na stabilnoj dozi jednog nesteroidnog protuupalnog lijeka i/ili prednizona (< 0,2 mg/kg/na dan ili maksimalno 10 mg). U prvom dijelu ispitivanja svi su bolesnici primili 0,4 mg/kg (najviše 25 mg po dozi) etanercepta suputano dva puta tjedno. U drugom dijelu bolesnici s

kliničkim odgovorom 90. dana randomizirani su da i dalje primaju etanercept ili placebo kroz četiri mjeseca i zatim je procijenjeno pogoršanje bolesti. Odgovori su mjereni upotrebom ACR Pedi 30, definirano kao 30% poboljšanje u najmanje 3 od 6 i 30% pogoršanje u ne više od jednom od 6 temeljnih JRA kriterija koji uključuju broj zahvaćenih zglobova, ograničenje pokreta, opću procjenu liječnika i bolesnika/roditelja, funkcionalnu procjenu i sedimentaciju eritrocita. Pogoršanje bolesti definirano je kao 30% pogoršanje u tri od šest temeljnih JRA kriterija i 30% poboljšanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija i minimalno dva zahvaćena zgloba.

U prvom dijelu ispitivanja 51 od 69 (74%) bolesnika pokazalo je klinički odgovor i ušlo je u drugi dio ispitivanja. U drugom dijelu ispitivanja 6 od 25 (24%) bolesnika koji su ostali na etanerceptu imalo je pogoršanje bolesti u usporedbi s 20 od 26 (77%) bolesnika koji su primali placebo ($p = 0,007$). Od početka drugog dijela ispitivanja medijan vremena do javljanja pogoršanja bio je 116 dana za bolesnike koji su primili etanercept i 28 dana za bolesnike koji su primili placebo. Od svih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor 90. dan i ušli u drugi dio ispitivanja neki, koji su ostali na etanerceptu, nastavili su s poboljšanjem od 3. do 7. mjeseca, dok oni koji su primali placebo nisu pokazali poboljšanje.

U otvorenom produžetku ispitivanja sigurnosti primjene 58 pedijatrijskih bolesnika iz gore opisanog ispitivanja (u dobi od 4 ili više godina u vrijeme uključenja) nastavilo je primati etanercept do 10 godina. Stope ozbiljnih nuspojava i ozbiljnih infekcija nisu se povećale s dugotrajnom izloženostu.

Dugotrajna sigurnost primjene etanercepta kao monoterapije ($n = 103$), etanercepta u kombinaciji s metotreksatom ($n = 294$) ili metotreksata kao monoterapije ($n = 197$) procijenjena je u trajanju do 3 godine na 594 djece u registru u dobi od 2 do 18 godina s juvenilnim idiopatskim artritisom od kojih je 39 bilo staro 2 do 3 godine. Ukupno, infekcije su češće prijavljene u bolesnika liječenih etanerceptom u odnosu na one liječene metotreksatom kao monoterapijom (3,8% u odnosu na 2%) i infekcije povezane s primjenom etanercepta bile su teže prirode.

U jednom drugom otvorenom ispitivanju s jednom skupinom ($n = 127$) od 60 bolesnika s oligoartritisom produljenog trajanja (engl. *extended oligoarthritis*, EO) (15 bolesnika u dobi od 2 do 4 godine, 23 bolesnika u dobi od 5 do 11 godina i 22 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina), 38 bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom (u dobi od 12 do 17 godina) i 29 bolesnika s psorijatičnim artritisom (u dobi od 12 do 17 godina) bilo je liječeno etanerceptom u dozi od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) tjedno tijekom 12 tjedana. U svakom od podtipova JIA u većine bolesnika bili su zadovoljeni ACR Pedi 30 kriteriji i pokazalo se kliničko poboljšanje u sekundarnim mjerama ishoda kao što su broj bolnih zglobova i opća procjena liječnika. Profil nuspojava bio je sukladan profilu u drugim ispitivanjima JIA.

Od 127 bolesnika u izvornom ispitivanju, 109 je sudjelovalo u otvorenom produžetku ispitivanja te su bili praćeni dodatnih 8 godina, u ukupnom trajanju do 10 godina. Na kraju produžetka ispitivanja je 84/109 (77 %) bolesnika završilo ispitivanje; 27 (25 %) njih dok su aktivno uzimali etanercept, 7 (6 %) je prekinulo liječenje zbog niske aktivnosti/neaktivnosti bolesti; 5 (5 %) bolesnika je ponovno počelo uzimati etanercept nakon prethodnog prekida liječenja, dok je 45 (41 %) njih prestalo uzimati etanercept (ali je ostalo pod nadzorom); 25/109 (23 %) bolesnika je trajno prekinulo sudjelovanje u ispitivanju. Poboljšanja u kliničkom statusu ostvarena u izvornom ispitivanju uglavnom su se održala za sve mjere ishoda djelotvornosti tijekom čitavog razdoblja praćenja. Bolesnici koji su aktivno uzimali etanercept mogli su ući u razdoblje neobavezognog prekida-ponovnog liječenja jednom tijekom produžetka ispitivanja, na temelju ispitivačeve procjene kliničkog odgovora. Trideset bolesnika je ušlo u razdoblje prekida liječenja. Sedamnaest bolesnika je prijavilo razbuktavanje bolesti (definirano kao $\geq 30\%$ -tno pogoršanje u najmanje 3 od 6 komponenti prema kriterijima odgovora ACR Pedi (engl. *American College of Rheumatology Pediatric Criteria*) s $\geq 30\%$ -nim poboljšanjem u ne više od 1 od preostalih 6 komponenti i minimalno 2 zahvaćena zgloba); medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene etanercepta iznosio je 190 dana. Trinaest bolesnika je bilo ponovno liječeno i medijan vremena do ponovnog liječenja nakon prekida procijenjen je na 274 dana. Zbog malog seta podataka ti se rezultati trebaju oprezno tumačiti.

Sigurnosni profil bio je sukladan profilu zabilježenom u izvornom ispitivanju.

U bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom nisu provedena ispitivanja učinaka kontinuirane terapije etanerceptom u onih koji nisu odgovorili u roku od 3 mjeseca nakon početka terapije etanerceptom. Nadalje, nisu provedena ni ispitivanja kojima bi se procijenili učinci smanjenja preporučene doze Benepalija nakon dugotrajne primjene u bolesnika s JIA.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Djelotvornost etanercepta procijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju na 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (prema definiciji sPGA bodovanja ≥ 3 , uključujući $\geq 10\%$ BSA i PASI ≥ 12). Bolesnici koji su udovoljavali uvjetima prethodno su primali fototerapiju ili sistemsku terapiju ili u njih nije uspostavljena odgovarajuća kontrola pri primjeni topikalne terapije.

Bolesnici su primali etanercept 0,8 mg/kg (do 50 mg) ili placebo jednom tjedno tijekom 12 tjedana. U 12. tjednu više bolesnika koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala etanercept imalo je pozitivni odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) od onih koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala placebo.

Ishodi plak psorijaze dječe dobi nakon 12 tjedana

	Etanercept 0,8 mg/kg jednom tjedno (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „čist“ ili „minimalan“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Kratice: sPGA-statička opća procjena liječnika

^a p < 0,0001 u usporedbi s placeboom

Nakon dvostruko slijepog razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjedana svi bolesnici dobivali su etanercept 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom tjedno u trajanju od dodatna 24 tjedna. Odgovori zabilježeni tijekom otvorenog razdoblja bili su slični onima u dvostruko slijepom razdoblju.

Tijekom randomiziranog razdoblja prekida terapije, znatno više bolesnika koji su ponovno randomizirani u skupinu s placebom ušlo je u recidiv bolesti (gubitak odgovora PASI 75) u usporedbi s bolesnicima koji su ponovno randomizirani u skupinu s etanerceptom. Uz nastavak terapije odgovori su bili održani do 48 tjedana.

Nakon gore spomenutih 48 tjedana ispitivanja dugotrajna sigurnost primjene i učinkovitost etanercepta u dozi 0,8 mg/kg (do 50 mg) primjenjenog jednom tjedno procijenjena je u otvorenom produžetku ispitivanja do 2 godine u kojoj je sudjelovao 181 pedijatrijski bolesnik s plak psorijazom. Dugoročno iskustvo s etanerceptom bilo je općenito usporedivo s originalnim ispitivanjem od 48 tjedana i nije otkrilo nijednu novu činjenicu o sigurnosti primjene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumske vrijednosti etanercepta određivale su se enzimskim imunotestom ELISA (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) kojim se mogu otkriti i ishodišni spoj i razgradni produkti na koje je osjetljiv ELISA test.

Apsorpcija

Etanercept se sporo apsorbira s mjesta supkutane injekcije pri čemu maksimalnu koncentraciju nakon jednokratne doze doseže u roku od otprilike 48 sati. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 76%. Pretpostavlja se da su koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže pri doziranju dva puta tjedno otprilike dvostruko veće od onih zabilježenih nakon jednokratnih doza. Prosječna maksimalna serumska koncentracija zabilježena u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne supkutane doze etanercepta od 25 mg iznosila je $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g}/\text{ml}$, a površina ispod krivulje iznosila je $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h}/\text{ml}$. Profili srednje vrijednosti koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika liječenih zbog RA kod primjene etanercepta u dozi od 50 mg jednom tjedno ($n = 21$) naspram primjene etanercepta u dozi od 25 mg dva puta tjedno ($n = 16$) iznosili su C_{\max} od 2,4 mg/l naspram 2,6 mg/l, C_{\min} od 1,2 mg/l naspram 1,4 mg/l, a djelomični AUC od 297 mg \times h/l naspram 316 mg \times h/l. U otvorenom, ukriženom ispitivanju dva načina liječenja jednokratnom dozom u zdravih dobrovoljaca, pronašlo se da je etanercept primjenjen kao jednokratna injekcija od 50 mg/ml bioekivalentan dvjema istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom AUC etanercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je $466 \mu\text{g} \times \text{h}/\text{ml}$ za etanercept od 50 mg jednom tjedno ($n = 154$) i $474 \mu\text{g} \times \text{h}/\text{ml}$ za etanercept od 25 mg dva puta tjedno ($n = 148$).

Distribucija

Odnos koncentracija etanercepta – vrijeme opisuje bieksponecijalna krivulja. Središnji volumen raspodjele etanercepta iznosi 7,6 l, dok je volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 10,4 l.

Eliminacija

Etanercept se sporo uklanja iz tijela. Poluvijek je dug, približno 70 sati. U bolesnika s reumatoidnim artritisom klirens iznosi oko 0,066 l/h, što je nešto niže od vrijednosti 0,11 l/h zabilježene kod zdravih dobrovoljaca. Nadalje, farmakokinetika etanercepta kod bolesnika s reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom i plak psorijazom je slična.

Nema vidljive razlike u farmakokineticu između muškaraca i žena.

Linearost

Proporcionalnost doze nije bila službeno ocijenjena, ali nema vidljivog zasićenja klirensa u postojećem rasponu doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Iako nakon primjene radioizotopom označenog etanercepta bolesnicima i dobrovoljcima postoji eliminacija radioaktivnosti u mokraći, nisu bile opažene povećane koncentracije etanercepta u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. Prisutnost oštećenja funkcije bubrega ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Oštećenje funkcije jetre

Povećane koncentracije etanercepta nisu bile opažene u bolesnika s akutnim zatajenjem funkcije jetre. Prisutnost oštećenja funkcije jetre ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Starije osobe

Utjecaj uznapredovale dobi ispitana je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi serumskih koncentracija etanercepta. Procjene klirensa i volumena u bolesnika starosti 65 do 87 godina bile su slične procjenama u bolesnika mlađih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

U ispitivanju etanercepta kod bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom 69 bolesnika (u dobi od 4 do 17 godina) primalo je 0,4 mg etanercepta/kg dva puta na tjedan tijekom 3 mjeseca. Profili serumskih koncentracija bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom. Najmlađa djeca (starosti 4 godine) imala su smanjeni klirens (povišeni klirens kada je normaliziran prema tjelenoj težini) u usporedbi sa starijom djecom (u dobi od 12 godina) i odraslima. Simulacija doziranja upućuje na zaključak da će starija djeca (u dobi od 10-17 godina) imati serumske razine slične onima u odraslih, dok će mlađa djeca imati znatno niže razine.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom (u dobi od 4 do 17 godina) dobivali su 0,8 mg/kg (do maksimalne doze od 50 mg tjedno) etanercepta jednom tjedno u trajanju do 48 tjedana. Prosječne najniže koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kretale su se od 1,6 do 2,1 µg/ml u 12., 24. i 48. tjednu. Te prosječne koncentracije u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom bile su slične koncentracijama zabilježenim u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (liječenih s 0,4 mg/kg etanercepta dva puta tjedno, do maksimalne doze od 50 mg tjedno). Te prosječne koncentracije bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika s plak psorijazom liječenih s 25 mg etanercepta dva puta tjedno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima etanercepta nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima. Prema nizu učinjenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja smatra se da etanercept nije genotoksičan. Ispitivanja kancerogenosti, kao i uobičajena procjena utjecaja na plodnost i postnatalne toksičnosti, nisu provedena s etanerceptom zbog pojave neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

Etanercept nije uzrokovao smrtnost ni vidljive znakove toksičnosti u miševa i štakora nakon jednokratne supkutane doze od 2000 mg/kg ni nakon jednokratne intravenske doze od 1000 mg/kg. Kod etanercepta nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima prilikom primjene u makaki majmuna u dozi od 15 mg/kg supkutano, dva puta tjedno, tijekom 4 ili 26 uzastopnih tjedana, a pri toj su dozi serumske koncentracije izmjerene na temelju AUC-a bile više od 27 puta veće od one izmjerene u ljudi prilikom primjene preporučene doze od 25 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što izvadite štrcaljku iz hladnjaka, pričekajte približno 30 minuta kako bi otopina Benepalija u štrcaljki postigla sobnu temperaturu. Nemojte je zagrijavati ni na koji drugi način. Nakon toga se preporučuje odmah primijeniti lijek.

Benepali se može čuvati na temperaturi do maksimalno 30°C tijekom neprekinutog razdoblja od najviše 31 dan, poslije čega se ne smije vratiti u hladnjak. Benepali treba zbrinuti ako se ne primjeni u roku od 31 dan nakon što je izvađen iz hladnjaka.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka od prozirnog stakla (tipa I) s iglom od nehrđajućeg čelika, gumenim poklopcom za iglu i gumenim klipom koja sadrži 0,51 ml otopine.

Benepali je dostupan u pakiranju koje sadrži 4 napunjene štrcaljke, višestrukom pakiranju koje sadrži 8 (2 pakiranja od 4) napunjenih štrcaljki i višestrukom pakiranju koje sadrži 24 (6 pakiranja od 4) napunjene štrcaljke. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije injekcije, Benepali napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu treba se ostaviti na sobnoj temperaturi (približno 30 minuta). Poklopac igle ne smije se ukloniti dok napunjena štrcaljka ne dosegne sobnu temperaturu. Otopina bi trebala biti bistra do blago opalescentna, bezbojna ili svijetložuta i može sadržavati male prozirne ili bijele čestice proteina.

Iscrpne upute za primjenu nalaze se u uputi o lijeku, dio 7 „Upute za primjenu“.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1074/005

EU/1/15/1074/006

EU/1/15/1074/007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. siječanj 2016

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. studeni 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Benepali 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Benepali 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg etanercepta.

50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijski protein kojeg čine Fc fragment i p75 receptor humanog čimbenika nekroze tumora (TNF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK u ekspresijskom sustavu stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina je bistra do blago opalescentna, bezbojna ili svijetložuta, a pH joj iznosi $6,2 \pm 0,3$.
Osmolalnost otopine je 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Benepali je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih u slučaju neadekvatnog odgovora na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti, uključivši metotreksat (osim ako je kontraindiciran).

Benepali se može davati kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti metotreksata ili kada je nastavak liječenja metotreksatom neodgovarajući.

Benepali je također indiciran u liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

Pokazalo se da Benepali, kada je primijenjen sam ili u kombinaciji s metotreksatom, usporava progresiju oštećenja zglobova određenu rendgenskim snimanjem, a isto tako poboljšava i fizičku funkciju.

Juvenilni idiopatski artritis

Liječenje poliartritisa (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljenog oligoartritisa u djece i adolescenata od navršene 2 godine u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje psorijatičnog artritisa u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje artritisa povezanog s entezitisom u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili je dokazano ne podnose.

Psorijatični artritis

Liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih u slučaju prethodnog neadekvatnog odgovora na terapiju antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Pokazalo se da etanercept dovodi do poboljšanja fizičke funkcije u bolesnika s psorijatičnim artritisom te da smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova određenu pomoću rendgena u bolesnika s poliartikularnom simetričnom podvrstom bolesti.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis

Liječenje odraslih osoba s teškim aktivnim ankilozantnim spondilitisom koje nisu pokazale adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza

Liječenje odraslih s teškim aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskih dokaza s objektivnim znakovima upale na koje upućuju povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili rezultati snimanja magnetskom rezonancijom (MR), a koji nisu imali odgovarajući odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Plak psorijaza

Liječenje odraslih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu pokazali odgovor na drugu sustavnu terapiju, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičastu-A svjetlost (PUVA) ili je ta terapija kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose (vidjeti dio 5.1).

Plak psorijaza djeće dobi

Liječenje kronične teške plak psorijaze u djece i adolescenata od navršene 6. godine kojima bolest nije odgovarajuće kontrolirana drugim sistemskim terapijama ili fototerapijom, ili ih bolesnici ne podnose.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Benepalijem treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnostici i liječenju reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiografskog dokaza, plak psorijaze ili plak psorijaze djeće dobi. Bolesnicima koji se liječe Benepalijem treba dati Karticu za bolesnika.

Benepali je dostupan u jačinama od 25 i 50 mg.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza etanercepta je 50 mg primijenjeno jednom tjedno (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiografskog dokaza

Preporučena doza etanercepta je 50 mg primijenjeno jednom tjedno.

Za sve gore navedene indikacije, dostupni podaci upućuju da se klinički odgovor najčešće postiže unutar 12 tjedana terapije. Nastavak terapije treba pažljivo razmotriti u bolesnika bez odgovora u

ovom vremenskom razdoblju.

Plak psorijaza

Preporučena doza etanercepta je 50 mg primijenjeno jednom tjedno. Alternativno, može se primijeniti 50 mg dva puta tjedno do najviše 12 tjedana, nakon čega slijedi, ako je potrebno, liječenje dozom od 50 mg primijenjeno jednom tjedno. Liječenje Benepalijem se mora nastaviti dok se ne postigne remisija, najdulje do 24 tjedna. Kontinuirana terapija duža od 24 tjedna može biti prikladna za neke odrasle bolesnike (vidjeti dio 5.1.). Liječenje se mora prekinuti u onih bolesnika koji nisu pokazali nikakav odgovor nakon 12 tjedana. Ako je indicirano ponovno liječenje Benepalijem, moraju se slijediti gore navedene smjernice duljine liječenja. Primijenjena doza mora biti 50 mg jednom tjedno.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze. Doziranje i način primjene jednaki su kao i u odraslih osoba starosti 18-64 godine.

Pedijatrijska populacija

Benepali je dostupan kao napunjena štrcaljka od 25 mg, kao napunjena štrcaljka od 50 mg i napunjena brizgalica od 50 mg.

Stoga Benepali nije moguće primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika kojima treba manje od pune doze od 25 mg ili 50 mg. Pedijatrijski bolesnici koji trebaju dozu drugačiju od pune doze od 25 mg ili 50 mg, ne smiju primati Benepali. Ako je potrebna drugačija doza, potrebno je primijeniti druge pripravke enteracepta koji nude mogućnost takvo doziranja.

Doza etanercepta temelji se na tjelesnoj težini pedijatrijskih bolesnika. Bolesnici tjelesne težine manje od 62,5 kg trebaju primiti točnu dozu u mg/kg pripremljenu pomoću praška i otapala za otopinu za injekciju ili praška za otopinu za injekciju (vidjeti niže za doziranje kod određene indikacije).

Bolesnicima tjelesne težine od 62,5 kg ili veće može se dati fiksna doza iz napunjene štrcaljke ili napunjene brizgalice.

Sigurnost i djelotvornost lijeka etanercept u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Juvenilni idiopatski artritis

Preporučena doza je 0,4 mg/kg (do najviše 25 mg po dozi) primijenjena dva puta tjedno u obliku supkutane injekcije s razmakom između doza od 3 do 4 dana ili doza od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) primijenjena jednom tjedno. Mora se razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 4 mjeseca.

Za liječenje djece s juvenilnim idiopatskim artritisom tjelesne težine ispod 25 kg bile bi prikladnije boćice etanercepta jačine 10 mg.

Nisu provedena službena klinička ispitivanja u djece u dobi od 2 do 3 godine. Međutim, ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni iz registra bolesnika sugeriraju da je sigurnosni profil u djece između 2 i 3 godine starosti sličan onome koji je zabilježen u odraslih i djece u dobi od 4 godine ili više, kada se svaki tjedan dozira supkutano 0,8 mg/kg (vidjeti dio 5.1.).

U djece mlađe od 2 godine općenito nije primjerena primjena etanercepta u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa.

Pedijatrijska plak psorijaza (u dobi od 6 godina ili više)

Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno u trajanju do 24 tjedna. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 12 tjedana.

Ako je indicirano ponovno liječenje Benepalijem, moraju se slijediti gore navedene smjernice o trajanju terapije. Doza mora biti 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno.

U djece mlađe od 6 godina općenito nije primjerena primjena etanercepta u indikaciji plak psorijaze.

Način primjene

Benepali je namijenjen za supkutunu primjenu (vidjeti dio 6.6).

Iscrpne upute za primjenu dane su u uputi o lijeku, u dijelu 7, „Upute za primjenu“.

Detaljne upute vezano uz nenamjerno doziranje ili promjene u rasporedu doziranja uključujući propuštene doze, nalaze se u dijelu 3. upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sepsa ili rizik od sepse.

Liječenje Benepalijem se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključivši kronične i lokalizirane infekcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Bolesnike treba ocijeniti s obzirom na moguće infekcije prije, za vrijeme i nakon liječenja Benepalijem, vodeći računa o tome da prosječno poluvrijeme eliminacije etanercepta iznosi otprilike 70 sati (raspon od 7 do 300 sati).

Pri primjeni etanercepta primjećeni su slučajevi teških infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija, uključujući i invazivne gljivične infekcije, listeriozu i legionelozu (vidjeti dio 4.8). Te infekcije uzrokovane su bakterijama, mikobakterijama, gljivicama, virusima i parazitima (uključujući protozoe). U nekim slučajevima određene gljivične i druge oportunističke infekcije nisu prepoznate, što je rezultiralo kašnjenjem odgovarajućeg liječenja, a katkad i smrću. Pri ocjeni podložnosti bolesnika infekcijama treba razmotriti rizik za razvoj oportunističke infekcije (npr. izlaganje endemskim mikozama).

Bolesnike u kojih se razviju nove infekcije za vrijeme liječenja Benepalijem mora se pažljivo nadgledati. U slučaju razvoja ozbiljne infekcije primjena Benepalija mora se obustaviti. Nije procijenjena djelotvornost i sigurnost primjene etanercepta u bolesnika s kroničnom infekcijom. Liječnik mora pristupiti s oprezom liječenju Benepalijem bolesnika s anamnezom recidivajućih ili kroničnih infekcija ili s postojećim stanjem koje ih može činiti sklonijima infekciji, kao što je uznapredovala ili loše kontrolirana šećerna bolest.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih etanerceptom opisani su slučajevi aktivne tuberkuloze, uključujući milijarnu tuberkulozu i tuberkulozu na ekstrapulmonalnim lokacijama.

Prije početka terapije Benapalijem svi bolesnici moraju proći pregled s obzirom na aktivnu i inaktivnu ('latentnu') tuberkulozu. Ovaj pregled mora uključivati detaljnu anamnezu s osobnom anamnezom tuberkuloze ili mogućeg prethodnog kontakta s tuberkulozom te prethodnu i/ili tekuću imunosupresivnu terapiju. U svih je bolesnika potrebno provesti odgovarajuće testove probira, tj. tuberkulinski kožni test i rendgen toraksa (mogu se primijeniti lokalne preporuke). Preporučuje se zabilježiti provođenje navedenih testova u Karticu za bolesnika. Liječnike koji propisuju lijek treba upozoriti na rizik lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, posebice kod bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani.

Ako je postavljena dijagnoza aktivne tuberkuloze, nije dopušteno započeti terapiju Benepalijem. Ako je postavljena dijagnoza inaktivne ('latentne') tuberkuloze, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloticima prije početka primjene Benepalija, u skladu s lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji nužno je vrlo pomno razmotriti omjer koristi i rizika terapije Benepalijem.

Svim bolesnicima treba savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova/simptoma koji upućuju na tuberkulozu (npr. stalni kašalj, mršavljenje/gubitak tjelesne težine, subfebrilnost) za vrijeme ili nakon liječenja Benepalijem.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B kod bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) i primali antagoniste TNF-a, uključujući etanercept. To uključuje izvještaje reaktivacije hepatitisa B kod bolesnika koji su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Bolesnici se trebaju testirati na HBV infekciju prije započinjanja terapije Benepalijem. Za bolesnike koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom siskustvom u liječenju hepatitisa B. Nužan je oprez u slučaju davanja Benepalija bolesnicima koji su prethodno bili zaraženi HBV-om. Takve bolesnike je potrebno kontrolirati s obzirom na znakove i simptome aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko tjedana nakon završetka terapije. Odgovarajući podaci o liječenju bolesnika zaraženih HBV-om kombinacijom antiviralne terapije i antagonista TNF-a nisu dostupni. Kod bolesnika koji razviju HBV infekciju, terapiju Benepalijem treba prekinuti i započeti učinkovitu antiviralnu terapiju s odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Pogoršanje hepatitisa C

Opisani su slučajevi pogoršanja hepatitisa C kod bolesnika koji su primali etanercept. Benepali se mora koristiti s oprezom u bolesnika s hepatitism C u anamnezi.

Istodobno liječenje anakinrom

Istodobno davanje etanercepta i anakinre povezano je s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u usporedbi s monoterapijom etanerceptom. Nije dokazano da ova kombinacija povećava kliničku korist. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena Benepalija i anakinre (vidjeti dio 4.5 i 4.8).

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i etanercepta rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Alergijske reakcije

Često su zabilježene alergijske reakcije povezane s primjenom etanercepta. Zabilježene alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju; zabilježene su i ozbiljne reakcije. U slučaju pojave bilo

kakve ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, mora se odmah obustaviti terapija Benepalijem i započeti odgovarajuća terapija.

Imunosupresija

Budući da je TNF medijator upale te mijenja stanični imunološki odgovor, za sve antagoniste TNF-a, uključivši etanercept, postoji mogućnost utjecaja na obrambene reakcije bolesnika protiv infekcija i zločudnih bolesti. U ispitivanju koje je provedeno u 49 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih etanerceptom nije bilo dokaza o smanjenju preosjetljivosti odgođenog tipa, smanjenju razine imunoglobulina ni promjeni ukupnog broja populacije izvršnih stanica.

Dva bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom razvila su infekciju varicella virusom te znakove i simptome aseptičkog meningitisa koji su se povukli bez trajnih posljedica. Bolesnici koji su izloženi značajnom riziku infekcije virusom varicelle trebaju privremeno prekinuti liječenje Benepalijem te se mora razmotriti profilaktičko liječenje Varicella Zoster Imunoglobulinom.

Sigurnost primjene i djelotvornost etanercepta u bolesnika s imunosupresijom nisu ispitane.

Zločudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Solidni tumori i hematopoetske zločudne bolesti (izuzimajući rak kože)

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi raznih zločudnih bolesti (uključujući karcinome dojke i pluća te limfome) (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom dijelu kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a uočeno je više slučajeva limfoma među bolesnicima koji su primali antagoniste TNF-a u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Međutim, pojava je bila rijetka, a period praćenja bolesnika liječenih placebom bio je kraći nego u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika koji su liječeni antagonistima TNF-a. Postoji povećani osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemija u bolesnika s dugotrajnim, visoko aktivnim reumatoidnim artritisom, što otežava procjenu rizika.

Prema postojećem znanju ne može se isključiti mogući rizik od razvoja limfoma, leukemia ili drugih hematopoetskih zločudnih bolesti ili solidnih tumorâ u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a.

Potreban je oprez kada se razmatra liječenje antagonistima TNF-a bolesnika koji u anamnezi imaju zločudne bolesti, kao i kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika koji su razvili zločudnu bolest.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet među djecom, adolescentima i mlađim odraslima (do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a, uključujući etanercept (početak liječenja ≤ 18 godina starosti), prijavljeni su slučajevi zločudnih bolesti, od kojih su neki imali smrtni ishod. Otprilike polovica slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi bile su različite vrste zločudnih bolesti, uključujući rijetke zločudne bolesti tipično povezane s imunosupresijom. U djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti rizik razvoja zločudnih bolesti.

Rak kože

Melanom i nemelanomski rak kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) primijećeni su u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući etanercept. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih etanerceptom vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi pojave karcinoma Merkelovih stanica. U svih bolesnika, a pogotovo u onih koji su pod povećanim rizikom od raka kože, preporučuju se periodični pregledi kože.

Kombiniranjem rezultata kontroliranih kliničkih ispitivanja primijećeno je više slučajeva NMSC-a u bolesnika koji su dobivali etanercept u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini, posebno u bolesnika sa psorijazom.

Cijepljenje

Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s Benepalijem. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prijenosu infekcija putem živih cjepiva u bolesnika koji primaju etanercept. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s psorijatičnim artritisom, 184 bolesnika je također primilo polivalentno pneumokokno polisaharidno cjepivo u 4. tjednu. U ovom ispitivanju je većina bolesnika sa psorijatičnim artritisom koji su primali etanercept mogla postići učinkovit imunološki odgovor B-stanica na pneumokokno polisaharidno cjepivo, iako su vrijednosti titra u agregatu bile umjereni niže, dok je nekoliko bolesnika imalo dvostruki porast titra u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali etanercept. Kliničko značenje ovog zapažanja nije poznato.

Stvaranje autoprotutijela

Liječenje Benepalijem može uzrokovati stvaranje autoimunih protutijela (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih etanerceptom prijavljeni su rijetki slučajevi pancitopenije i vrlo rijetki slučajevi aplastične anemije, ponekad sa smrtnim ishodom. Pri liječenju Benepalijem potreban je oprez u bolesnika u kojih u anamnezi postoji pojava krvnih diskrazija. Sve bolesnike i roditelje/staratelje treba savjetovati da hitno zatraže sayjet liječnika ako u tijeku liječenja Benepalijem bolesnik razvije bilo kakve znakove i simptome koji upućuju na krvne diskrazije ili infekcije (npr. perzistirajuća povišena temperatura, upala grla, modrice, krvarenja i bljedilo). Takve je bolesnike potrebno hitno pregledati, uključivši kompletну krvnu sliku; u slučaju da se potvrdi krvna diskrazija, davanje Benepalija mora se prekinuti.

Neurološki poremećaji

U bolesnika liječenih etanerceptom bilo je rijetkih prijava demijelinacijskih poremećaja SŽS (vidjeti dio 4.8.). Osim toga, rijetko je bilo prijava perifernih demijelinizirajućih polineuropatija (uključujući Guillan-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju). Premda nisu provedena klinička ispitivanja etanercepta u terapiji bolesnika s multiplom sklerozom, klinička ispitivanja drugih antagonista TNF-a u bolesnika s multiplom sklerozom pokazala su porast aktivnosti bolesti. Prije propisivanja Benepalija u osoba koje već neko vrijeme boljuju, ili su nedavno oboljele, ili u kojih postoji povećana opasnost od razvoja demijelinizirajuće bolesti, preporučuje se pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi, uključujući neurološku procjenu.

Kombinirana terapija

U kontroliranom kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoидnim artritisom u trajanju od dvije godine nisu nađeni neočekivani učinci kombinacije etanercepta i metotreksata s obzirom na sigurnost primjene te je sigurnosni profil etanercepta davanog u kombinaciji s metotreksatom bio sličan onima koji su opisani u ispitivanjima samo s etanerceptom, odnosno samo metotreksatom. Dugoročna ispitivanja za procjenu sigurnosti primjene ove kombinacije su u tijeku. Nije provjerena dugoročna sigurnost primjene etanercepta u kombinaciji s drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

Primjena etanercepta u kombinaciji s drugom sustavnom terapijom ili fototerapijom za liječenje psorijaze nije ispitana.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Temeljem farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2) u liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doza; podaci o kliničkim iskustvima s takvim bolesnicima su ograničeni.

Kongestivno zatajenje srca (Kongestivno srčano zatajenje)

Liječnici moraju biti oprezni prilikom propisivanja Benepalija bolesnicima koji boluju od kongestivnog zatajenja srca. U bolesnika koji su primali etanercept nakon stavljanja u promet zabilježena su pogoršanja bolesti kongestivnog zatajenja srca, sa i bez ustanovljivih pospješujućih čimbenika. Također su rijetko ($<0,1\%$) prijavljeni slučajevi novog nastupa kongestivnog zatajenja srca, uključujući kongestivno zatajenje srca u bolesnika sa poznatom postojećom kardiovaskularnom bolešću. Neki od ovih bolesnika bili su mlađi od 50 godina. Dva velika klinička ispitivanja primjene etanercepta u liječenju kongestivnog zatajenja srca prekinuta su ranije uslijed nedostatne djelotvornosti. Iako ne uvjerljivo, podaci iz jednog od ovih ispitivanja upućivali su na moguću tendenciju pogoršanja kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih etanerceptom.

Alkoholni hepatitis

U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze II u 48 hospitaliziranih bolesnika liječenih etanerceptom ili placebom zbog umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa etanercept nije bio djelotvoran, a stopa smrtnosti u bolesnika liječenih etanerceptom nakon 6 mjeseci bila je znatno viša. Dakle, Benepali se ne smije primjenjivati u bolesnika za liječenje alkoholnog hepatitisa. Liječnici moraju biti oprezni kada primjenjuju Benepali u bolesnika koji boluju od umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa.

Wegenerova granulomatoza

Placebom kontrolirano ispitivanje u kojem je 89 odraslih bolesnika liječeno etanerceptom koji je dodan standardnoj terapiji (koja je uključivala ciklofosfamid ili metotreksat te glukokortikoide) s medijanom trajanja od 25 mjeseci nije pokazalo da je etanercept učinkovit u liječenju Wegenerove granulomatoze. Incidencija različitih vrsta ne-kožnih zločudnih bolesti bila je značajno veća kod bolesnika koji su liječeni etanerceptom nego u kontrolnoj skupini. Benepali se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze.

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog šećerne bolesti

U bolesnika koji uzimaju lijekove za liječenje šećerne bolesti, nakon uvođenja etanercepta bila je zabilježena hipoglikemija, koja je zahtijevala smanjenje antidiabetika u nekih od tih bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

U ispitivanjima faze III u reumatoidnom artritisu, psorijatičnom artritisu i ankirozantnom spondilitisu nije primijećena ukupna razlika u pojavi štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih koji su primali etanercept, u usporedbi s mlađim bolesnicima. Međutim, nužan je oprez pri liječenju starijih bolesnika te osobita pozornost s obzirom na pojavu infekcija.

Pedijatrijska populacija

Cijepljenje

Preporučuje se da, ako je moguće, pedijatrijski bolesnici obave sva cijepljenja prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja prije nego se započe liječenje etanerceptom (vidjeti dio iznad: Cijepljenje).

Benepali sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 50 mg, odnosno zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje anakinrom

U odraslih bolesnika koji su istodobno liječeni etanerceptom i anakinrom opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo etanerceptom ili samo anakinrom (povijesni podaci).

Osim toga, u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom, opaženo je da su bolesnici liječeni etanerceptom i anakinrom imali povećanu stopu ozbiljnih infekcija (7%) i neutropenije u odnosu na bolesnike liječene samo etanerceptom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nije dokazano da kombinacija etanercepta i anakinre povećava kliničku korist te se stoga ne preporučuje.

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i etanercepta rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.4)

Istodobno liječenje sulfasalazinom

U kliničkom ispitivanju s odraslim bolesnicima koji su primali uobičajene doze sulfasalazina, kojem je dodan etanercept, bolesnici u skupini s ovom kombinacijom imali su statistički značajno sniženje prosječnog broja leukocita u usporedbi sa skupinama koje su liječene samo etanerceptom ili samo sulfasalazinom. Kliničko značenje navedene interakcije nije poznato. Liječnici moraju biti oprezni kod razmatranja istodobne primjene etanercepta i sulfasalazina.

Izostanak interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije prilikom primjene etanercepta s glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroидnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), analgeticima ili metotreksatom (za savjet o cijepljenju vidjeti dio 4.4).

Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između lijekova u ispitivanjima s metotreksatom, digoksinom ili varfarinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi sprječile trudnoću tijekom liječenja Benepalijem, kao i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala nikakve štetne učinke etanercepta na fetus ni na novookoćene štakore. Učinci etanercepta na ishode trudnoća ispitivani su u dva opservacijska kohortna ispitivanja. U jednom opservacijskom ispitivanju koje je uspoređivalo trudnoće koje su bile izložene etanerceptu ($n = 370$) tijekom prvog tromjesečja sa trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a ($n = 164$), zabilježena je viša stopa velikih urođenih mana (prilagođen omjer izgleda 2,4; 95% CI: 1,0-5,5). Vrste velikih urođenih mana bile su u skladu s onima koje su najčešće prijavljivane u općoj populaciji i nije utvrđen nikakav osobit obrazac abnormalnosti. Nije zabilježena promjena u stopi spontanih pobačaja, mrtvorođenčadi ili manjih malformacija. U drugom opservacijskom ispitivanju u obliku registra, provedenom u više država, koje je uspoređivalo rizik od štetnih ishoda trudnoća u žena izloženih etanerceptu tijekom prvih 90 dana trudnoće ($n = 425$) i žena izloženih nebiološkim lijekovima ($n = 3497$), nije zabilježen

povećan rizik od velikih urođenih mana (grubi omjer izgleda = 1,22; 95% CI: 0,79-1,90; prilagođen omjer izgleda = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 nakon prilagodbe prema državi, bolesti majke, paritetu, dobi majke i pušenju u ranom stadiju trudnoće). Ovo ispitivanje nije pokazalo ni povećane rizike od manjih urođenih mana, prijevremenog poroda, mrtvorodenja ili infekcija u prvoj godini života za dojenčad čije su majke bile izložene etanerceptu tijekom trudnoće. Benepali se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Etanercept prolazi kroz placentu i može se otkriti u serumu dojenčadi žena koje su bile lječene etanerceptom tijekom trudnoće. Klinički utjecaj je nepoznat, no dojenčad može imati povećan rizik od infekcija. Primjena živilih cjepiva dojenčadi 16 tjedana nakon majčine zadnje doze Benepalija obično se ne preporučuje.

Dojenje

Za vrijeme laktacije u ženki štakora, nakon supkutane primjene, etanercept se izlučio u mlijeku te je otkriven u serumu sisajuće mладунčadi. Ograničeni podaci dobiveni iz objavljene literature pokazuju da je etanercept u niskim razinama otkriven u majčinom mlijeku u ljudi. Može se razmotriti korištenje etanercepta tijekom dojenja ako se vodi računa o koristi dojenja za dijete i koristi terapije za ženu.

Dok se očekuje da će sistemska izloženost u dojenčeta biti niska jer se etanercept u velikoj mjeri razgrađuje u gastrointestinalnom traktu, dostupni su ograničeni podaci vezani uz sistemsku izloženost u dojenčeta. Stoga se može razmotriti primjena živilih cjepiva (npr. BCG) u dojenčeta kada majka prima etanercept 16 tjedana nakon prekida dojenja (ili u ranijem trenutku ako su razine etanercepta u serumu dojenčeta nemjerljive).

Plodnost

Neklinički podaci o perinatalnoj i postnatalnoj toksičnosti etanercepta i njegovom učinku na plodnost i opću sposobnost reprodukcije nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

etanercept ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Najčešće prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene injekcije (kao bol, oticanje, svrbež, crvenilo i krvarenje na mjestu uboda), infekcije (kao infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, infekcije mokraćnog mjehura i kožne infekcije), glavobolja, alergijske reakcije, razvoj autoprotilijela, svrbež i vrućica.

Prilikom primjene etanercepta također su prijavljene i ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je etanercept, utječu na imunološki sustav i njihova primjena može imati učinak na obranu organizma protiv infekcija i raka. Ozbiljne infekcije zahvaćaju manje od 1 na 100 bolesnika liječenih etanerceptom. Prijave uključuju slučajevi fatalnih i životno ugrožavajućih infekcija i sepse. Za vrijeme primjene etanercepta također su prijavljeni slučajevi raznih zločudnih bolesti uključujući rak dojke, pluća, kože i limfnih žljezda (limfomi).

Prijavljene su i ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije i vrlo rijetke prijave aplastične anemije. Tijekom primjene etanercepta rijetko su viđeni slučajevi demijelinizacije u središnjem živčanom sustavu, dok su slučajevi demijelinizacije perifernog živčanog sustava opaženi vrlo rijetko. Prijavljeni su također i slučajevi lupusa, stanja sličnih lupusu i vaskulitisa.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja, kao i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Unutar klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene prema učestalosti (broj bolesnika u kojih se očekuje pojava navedene reakcije), sukladno sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija (uključujući infekciju gornjih dišnih puteva, bronhitis, cistitis, kožnu infekciju)*		Ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, bakterijski artritis, sepsu i parazitarnu infekciju)*	Tuberkuzoza, oportunistička infekcija (uključujući invazivne gljivične, protozoalne, bakterijske, atipične mikobakterijske, virusne infekcije i Legionellu)*		Reaktivacija hepatitisa B, listeria
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Ne-melanomski rak kože* (vidjeti dio 4.4)	Maligni melanom (vidjeti dio 4.4), limfom, leukemija		Karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.4), Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenijska	Pancitopenija*	Aplastična anemija*	Hematofagična histiocitoza (sindrom aktivacije makrofaga)*
Poremećaji imunološkog sustava		Alergijske reakcije (vidjeti Poremećaji kože i potkožnog tkiva), nastanak autoprotilijela*	Vaskulitis (uključujući vaskulitis s pozitivnim antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima)	Ozbiljne alergijske/anafilaktične reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza		Pogoršanje simptoma dermatomiozita sa
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja			Slučajevi demijelinizacije SŽS koji upućuju na multiplu sklerozu ili lokalizirana demijelinizirajuća stanja kao što je neuritis vidnog živca i transverzni		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ $i < 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
				mijelitis (vidjeti dio 4.4), slučajevi periferne demijelinizacije, uključujući Guillain-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju (vidjeti dio 4.4), napadaj		
Poremećaji oka			Uveitis, skleritis			
Srčani poremećaji			Pogoršanje kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)	Novi nastupi kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Intersticijska plućna bolest (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu)*		
Poremećaji probavnog sustava			Upalne bolesti crijeva			
Poremećaji jetre i žući			Povišeni jetreni enzimi*	Autoimuni hepatitis*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, osip	Angioedem, psorijaza (uključujući novonastalu ili pogoršanje postojeće i pustularnu, u prvom redu na dlanovima i tabanima), urtikarija, psorijatični osip	Stevens–Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (uključujući hipersenzitivni vaskulitis), erythema multiforme, lihenoidne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ $i < 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Kutani lupus eritematozus, subakutni kutani lupus eritematozus, sindrom sličan lupusu		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Glomerulonefriti s		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, eritem, svrbež, bol, oticanje)*	Pireksija				

* vidjeti niže navedeni Opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Zločudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Sto dvadeset devet (129) novih zločudnih bolesti različitih vrsta zabilježeno je u 4114 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih etanerceptom u razdoblju do približno 6 godina u kliničkim ispitivanjima, uključujući 231 bolesnika liječenog etanerceptom u kombinaciji s metotreksatom u dvogodišnjem ispitivanju s aktivnom kontrolom. Zabilježene stope i incidencije u ovim kliničkim ispitivanjima slične su očekivanim za ispitivanu populaciju. Ukupno su dvije zločudne bolesti zabilježene u kliničkim ispitivanjima prosječnog trajanja 2 godine koja su uključivala 240 etanerceptom liječenih bolesnika sa psorijatičkim artritisom. Šest zločudnih bolesti je zabilježeno u bolesnika liječenih etanerceptom u kliničkim ispitivanjima trajanja dužeg od 2 godine u 351 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. U skupini od 2711 bolesnika s plak psorijazom liječenih etanerceptom u dvostruko slijepom, otvorenom ispitivanju u trajanju do 2,5 godine zabilježeno je 30 zločudnih bolesti i 43 nemelanomska raka kože.

U 7416 bolesnika liječenih etanerceptom u kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, psorijatičkog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i psorijaze, zabilježeno je 18 limfoma.

Razne zločudne bolesti (uključujući karcinom dojke i pluća te limfom) zabilježene su, također, i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika s reumatskim bolestima koji su primali etanercept uočena je značajno veća incidencija reakcija na mjestu primjene injekcije (36% naspram 9%). Reakcije na mjestu primjene injekcije obično su se pojavljivale tijekom prvog mjeseca. Prosječno su trajale od 3 do 5 dana. U većine bolesnika koji su primali etanercept i imali reakciju na mjestu primjene injekcije nije provedeno nikakvo liječenje, a većina onih u kojih je provedeno liječenje primila je samo topikalne pripravke, kao što su kortikosteroidi, ili oralne antihistaminike.

Naknadno se u nekih bolesnika ponovno pojavila reakcija na mjestu primjene injekcije karakterizirana reakcijom kože na najsječijem mjestu primjene, uz istodobnu pojavu reakcije na prethodnim mjestima primjene injekcije. Te su reakcije općenito bile prolazne naravi te se nisu ponavljale.

U kontroliranim ispitivanjima kod bolesnika s plak psorijazom otprilike 13,6% bolesnika liječenih etanercepom razvilo je reakciju na mjestu primjene injekcije u usporedbi s 3,4% placebom liječenih bolesnika za vrijeme prvih 12 tjedana liječenja.

Ozbiljne infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima nije primjećeno povećanje incidencije ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, opasnih po život ili onih koje su zahtijevale hospitalizaciju ili primjenu antibiotika intravenski). Ozbiljne infekcije javile su se kod 6,3% bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih etanerceptom tijekom najduže 48 mjeseci. Navedeno uključuje apscese (na različitim mjestima), bakterijemiju, bronhitis, burzitis, celulitis, kolecistitis, proljev, divertikulitis, endokarditis (suspektni), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usne šupljine, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septični artritis, sinusitis, infekciju kože, ulkus kože, infekciju mokraćnog sustava, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjem aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem su bolesnici liječeni samo etanerceptom, samo metotreksatom ili etanerceptom u kombinaciji s metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija bile su slične za sve liječene skupine. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija etanercepta s metotreksatom povezana s porastom stope infekcija.

Kod liječenja plak psorijaze nisu zabilježene razlike u stopi infekcija između bolesnika liječenih etanerceptom i onih koji su primali placebo u placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 24 tjedna. U bolesnika liječenih etanerceptom pojatile su se ozbiljne infekcije koje su uključivale celulitis, gastroenteritis, pneumoniju, kolecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, *streptokokni*, fasciitis, miozitis, septički šok, divertikulitis i apses. U dvostruko slijepim otvorenim ispitivanjima kod psorijatičkog artritisa u jednog je bolesnika opisana ozbiljna infekcija (pneumonija).

Ozbiljne infekcije i infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su tijekom primjene etanercepta. Zabilježeni patogeni mikroorganizmi uključuju bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), virusi i gljivice. Neke su se pojatile nekoliko tjedana nakon početka liječenja etanerceptom u bolesnika s postojećim stanjima (npr. šećerna bolest, kongestivno zatajenje srca, aktivne ili kronične infekcije u anamnezi) uz reumatoidni artritis (vidjeti dio 4.4). Liječenje Benepalijem može povećati smrtnost bolesnika s dokazanom sepsom.

Oportunističke infekcije zabilježene su u vezi s etanerceptom, uključujući invazivne gljivične, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije *Listeria* i *Legionella*) i atipične mikobakterijske infekcije. U skupnim podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja ukupna incidencija oportunističkih infekcija bila je 0,09% na 15 402 ispitanih koji su dobivali etanercept. Stopa prilagođena izloženosti bila je 0,06 događaja na 100 bolesnik-godina. Prema iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet približno polovica prijavljenih slučajeva oportunističkih infekcija diljem svijeta bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće prijavljene invazivne gljivične infekcije uključivale su *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Invazivne gljivične infekcije činile su više od polovice smrtnih slučajeva među bolesnicima u kojih su se razvile oportunističke infekcije. Većina prijava slučajeva sa smrtnim ishodom zabilježena je u bolesnika s pneumocističnom pneumonijom, nespecifičnim sistemskim gljivičnim infekcijama i aspergilozom (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

Uzorci seruma odraslih bolesnika testirani su na autoprotutijela u više navrata. Među bolesnicima s reumatoidnim artritisom u kojih su određivana antinuklearna protutijela (ANA) veći je postotak novopozitivnih na ANA ($\geq 1:40$) bio među onima liječenima etanerceptom (11%) nego među onima koji su primali placebo (5%). Postotak bolesnika koji su postali pozitivni na protutijela protiv dvostrukе uzvojnica DNK bio je viši i pri određivanju protutijela radioimunoesejem (15% bolesnika koji su primali etanercept u usporedbi s 4% bolesnika koji su primali placebo) i testom s *Crithidia luciliae* (3% bolesnika koji su primali etanercept u usporedbi s 0% onih koji su primali placebo). Udio

bolesnika liječenih etanerceptom u kojih su se razvila protutijela na kardiolipin bio je podjednak povećan kao u bolesnika koji su primali placebo. Nije poznat utjecaj dugotrajnog liječenja etanerceptom na razvoj autoimunih bolesti.

Rijetka su izvješća o bolesnicima, uključujući i bolesnike s pozitivnim reumatoidnim faktorom, kod kojih su se razvila autoprotutijela vezana uz sindrom sličan lupusu ili osipi koji kliničkom slikom i nalazom biopsije odgovaraju subakutnom kutanom ili diskoidnom lupusu.

Pancitopenija i aplastična anemija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pancitopenije i aplastične anemije, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Intersticijska plućna bolest

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,06% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti bila je 0,47% (manje česta učestalost). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu), od kojih su neki imali smrtni ishod.

Istodobno liječenje anakinrom

U ispitivanjima u kojima su odrasli bolesnici primali istodobno etanercept i anakinru opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi sa samo etanerceptom, dok je 2% bolesnika (3/139) razvilo neutropenu (apsolutni broj neutrofila < 1000/mm³). Tijekom neutropene u jednog se bolesnika razvio celulitis koji se nakon hospitalizacije povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišeni jetreni enzimi

U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,54% (manje česta učestalost). U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima bila je 4,18% (česta učestalost).

Autoimuni hepatitis

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,02% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa bila je 0,24% (manje česta učestalost).

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u pedijatrijskim bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom

Općenito, štetni događaji u pedijatrijskim bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom po učestalosti i obliku bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika. U sljedećim se odlomcima navode razlike u odnosu na odrasle bolesnike i druge specifične okolnosti.

Infekcije koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do 18 godina općenito su bile blage do umjereno teške te su odgovarale onima koje se obično mogu vidjeti kod ambulantne pedijatrijske populacije. Teški štetni događaji uključivali su vodene kozice praćene znakovima i simptomima aseptičnog meningitisa uz oporavak bez posljedica (vidjeti također dio 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresiju/poremećaj osobnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septički šok uzrokovan streptokokom grupe A, dijabetes melitus tipa I te infekcije mekih tkiva i poslijeoperacijske infekcije rana.

U jednom ispitivanju na pedijatrijskim bolesnicima s juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 4 do 17 godina, 43 od 69 (62%) djece imalo je infekciju tijekom primanja etanercepta u toku tromjesečnog ispitivanja (prvi dio, otvoreno ispitivanje), a učestalost i težina infekcija bile su slične u 58 bolesnika koji su završili produženo liječenje tijekom 12 mjeseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i udio štetnih događaja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom bili su slični onima zabilježenim u ispitivanjima etanercepta u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom i uglavnom blagi. Nekoliko štetnih događaja zabilježeno je češće u 69 bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom u usporedbi s 349 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali etanercept tijekom 3 mjeseca. Navedeni štetni događaji uključuju glavobolju (19% bolesnika, 1,7 događaja po bolesnik-godini), mučninu (9% bolesnika, 1,0 događaja po bolesnik-godini), bolove u abdomenu (19% bolesnika, 0,74 događaja po bolesnik-godini) i povraćanje (13%, 0,74 događaja po bolesnik-godini).

U kliničkim ispitivanjima juvenilnog idiopatskog artritisa prijavljena su 4 slučaja sindroma aktivacije makrofaga.

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom

Tijekom ispitivanja u trajanju od 48 tjedana u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s plak psorijazom primjećeni štetni događaji bili su slični onima u prethodnim ispitivanjima s odraslim bolesnicima s plak psorijazom.

Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnu na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s reumatoidnim artritisom nije zabilježen nijedan slučaj toksičnosti koji bi ograničavao dozu. Najviša ispitana udarna doza iznosila je 32 mg/m^2 primjenjena intravenski nakon čega su slijedile supkutane doze od 16 mg/m^2 primjenjivane dva puta tjedno. Jedan je bolesnik greškom uzimao dozu od 62 mg etanercepta supkutano, dva puta tjedno tijekom 3 tjedna, bez ikakvih nuspojava. Antidot za etanercept nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α), ATK oznaka: L04AB01

Benepali je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

U upalnom procesu reumatoidnog artritisa dominantni citokin je čimbenik nekroze tumora (TNF). Povišene koncentracije TNF-a pronađene su također u sinoviji i psorijatičnim plakovima bolesnika sa psorijatičnim artritisom te u serumu i sinovijalnom tkivu bolesnika s ankirozantnim spondilitisom. Kod plak psorijaze infiltracija upalnim stanicama, uključujući i T stanice, vodi do porasta razine TNF-a u psorijatičnim lezijama u usporedbi s razinama istih u koži koja nije zahvaćena bolešću. Etanercept je kompetitivni inhibitor vezanja TNF-a za receptore na površini stanice i stoga inhibira biološku aktivnost TNF-a. TNF i limfotoksin su prouparni citokini koji se vežu na dva različita receptora na površini stanice: receptore čimbenika nekroze tumora (TNFR) veličine 55 kilodaltona (p55) i 75 kilodaltona (p75). Oba TNFR-a prirodno postoje vezani za membranu i u topljivu obliku. Smatra se da topljivi TNFR reguliraju biološku aktivnost TNF-a.

TNF i limfotoksin prvenstveno postoje u obliku homotrimera pri čemu njihova biološka aktivnost ovisi o križnom vezanju za TNFR-e na površini stanice. Dimerni topljivi receptori, kao što je etanercept, posjeduju veći afinitet za TNF negoli monomerni receptori te su znatno potentniji kompetitivni inhibitori vezanja TNF-a za receptore ciljne stanice. Uz to, primjena Fc fragmenta imunoglobulina kao spojnog elementa prilikom proizvodnje dimernih receptora produžuje poluvrijeme eliminacije iz seruma.

Mehanizam djelovanja

U znatnom dijelu patologije zglobova u reumatoidnom artritisu i ankirozantnom spondilitisu te patologije kože u plak psorijazi posreduju proupalne molekule povezane u mrežu koju kontrolira TNF. Smatra se da etanercept djeluje mehanizmom kompetitivne inhibicije vezanja TNF-a za TNFR-e na površini stanice čime inaktivira biološko djelovanje TNF-a i tako sprječava stanični odgovor posredovan TNF-om. Etanercept također može utjecati na biološku aktivnost kontroliranu dodatnim molekulama koje se uključuju kasnije (npr. citokini, adhezijske molekule ili proteinaze), a koje inducira ili nadzire TNF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ovaj dio prikazuje podatke iz četiri randomizirana, kontrolirana ispitivanja u odraslih s reumatoidnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih sa psorijatičnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih s ankirozantnim spondilitisom, dva ispitivanja u odraslih s aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza i četiri ispitivanja u odraslih s plak psorijazom, tri ispitivanja s juvenilnim idiopatskim artritisom i jedno ispitivanje na pedijatrijskim bolesnicima s plak psorijazom.

Odrasli bolesnici s reumatoidnim artritisom

Djetotvornost etanercepta ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je obuhvatilo 234 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom, u kojih se nedjelotvornim pokazalo liječenje najmanje jednim, a najviše četirima antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Suputano su primijenjene doze etanercepta od 10 mg ili 25 mg ili placebo, dva puta tjedno, tijekom šest uzastopnih mjeseci. Rezultati ovog kontroliranog ispitivanja izraženi su postotkom poboljšanja reumatoidnog artritisa mjereno prema kriterijima odgovora American College of Rheumatology (ACR).

Učestalost odgovora ACR 20 i 50 bila je veća u bolesnika liječenih etanerceptom tijekom 3 i 6 mjeseci nego u bolesnika liječenih placebom (ACR 20: etanercept 62% i 59%, placebo 23% i 11% nakon 3 odnosno 6 mjeseci; ACR 50: etanercept 41% i 40%, placebo 8% i 5% nakon 3, odnosno 6 mjeseci; $p < 0,01$ etanercept u odnosu na placebo u svim vremenskim točkama za ACR 20 i ACR 50 odgovore).

Oko 15% bolesnika koji su primali etanercept postiglo je odgovor ACR 70 nakon 3 ili 6 mjeseci liječenja u usporedbi s manje od 5% bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su primali etanercept klinički odgovor javio se općenito unutar 1 do 2 tjedna od početka liječenja, a gotovo uvijek nakon 3 mjeseca liječenja. Primjećen je odgovor ovisan o dozi; rezultati u bolesnika koji su primali 10 mg bili su negdje između onih zabilježenih u skupine koja je uzimala placebo i skupine koja je uzimala dozu od 25 mg. Etanercept se pokazao znatno uspješnijim od placebo u svim pokazateljima odgovora prema kriterijima ACR kao i prema svim ostalim kriterijima aktivnosti reumatoidnog artritisa koji nisu obuhvaćeni kriterijima ACR, kao npr. jutarnja ukočenost. Svaka 3 mjeseca tijekom ispitivanja bolesnici su ispunjavali upitnik za procjenu zdravstvenog stanja (HAQ) koji je obuhvaćao ocjenu nesposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, općeg zdravstvenog stanja kao i potpitanja za ocjenu zdravstvenog stanja u bolesnika s artritisom. U bolesnika liječenih etanerceptom sva su se područja upitnika HAQ poboljšala nakon 3, odnosno 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim bolesnicima.

Općenito, nakon prekida liječenja etanerceptom simptomi artritisa su se ponovno javili u roku od mjesec dana. Ponovno uvođenje liječenja etanerceptom nakon prekida koji je trajao do 24 mjeseca dovelo je do istog učinka kao i kod bolesnika koji su primali etanercept bez prekida liječenja, a na

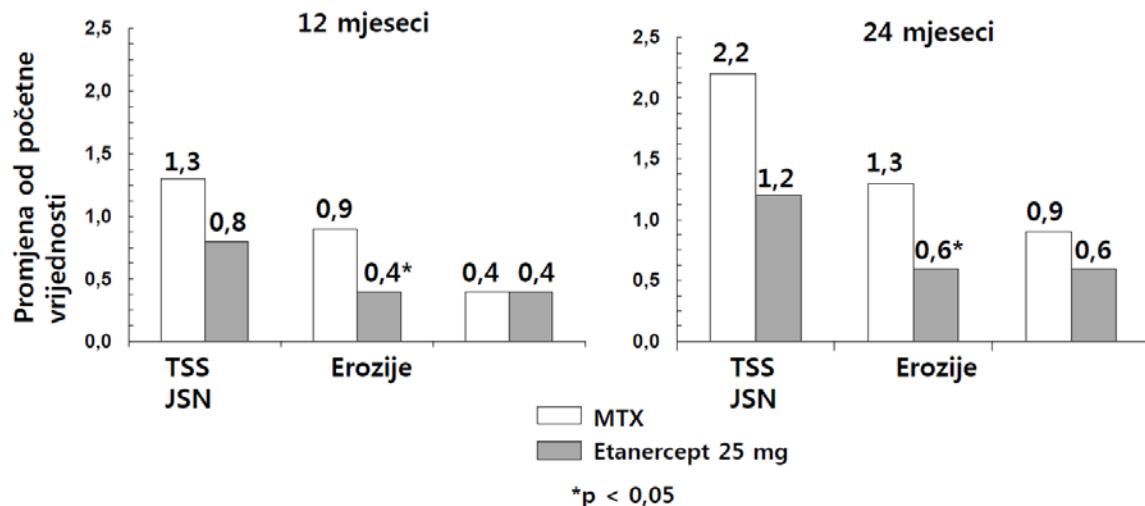
temelju otvorenih ispitivanja. Opaženi su kontinuirano trajni učinci i do 10 godina u otvorenim ispitivanjima s produžetkom kada su bolesnici primali etanercept bez prekida.

Djelotvornost etanercepta uspoređena je s metotreksatom u randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju s radiografskom ocjenom na slijepo kao primarnom mjerom ishoda kod 632 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (<3 godine trajanja) koji nikada nisu bili liječeni metotreksatom. Primjenjivale su se doze od 10 mg ili 25 mg etanercepta, supukutano, dva puta tjedno tijekom najduže 24 mjeseca. Doze metotreksata postupno su se povećavale tijekom prvih 8 tjedana ispitivanja od 7,5 mg tjedno do maksimalnih 20 mg tjedno te se s primjenom nastavilo tijekom najduže 24 mjeseca. Kliničko poboljšanje, uključujući početak djelovanja etanercepta u dozi od 25 mg unutar razdoblja od 2 tjedna, bilo je slično onome zabilježenom u prethodnim ispitivanjima te se održalo tijekom sljedeća 24 mjeseca. Na početku ispitivanja bolesnici su imali umjereni stupanj nesposobnosti, s prosječnom ocjenom na upitniku HAQ od 1,4 do 1,5. Liječenje dozom etanercepta od 25 mg rezultiralo je znatnim poboljšanjem nakon 12 mjeseci s oko 44% bolesnika koji su dostigli normalnu ocjenu na upitniku HAQ (manje od 0,5). Ovaj učinak bio je održan i u drugoj godini ovog ispitivanja.

U ovom ispitivanju strukturalno oštećenje zglobova procijenjeno je radiografski te prikazano kao promjena ukupne ocjene na Sharpovoj ljestvici (engl. *Total Sharp Score – TSS*) i njenim dijelovima, ocjene erozije i ocjena suženja zglobnog prostora (engl. *Joint Space Narrowing score – JSN*).

Radiografske snimke ruku/ručnih zglobova i stopala procjenjivale su se na početku ispitivanja te nakon 6, 12 i 24 mjeseca liječenja. Doza od 10 mg etanercepta imala je znatno manji učinak na strukturalno oštećenje u usporedbi s dozom od 25 mg. U procjeni erozije nakon 12 i 24 mjeseca, etanercept u dozi od 25 mg je bio značajno superioran metotreksatu. Razlike ocjena za TSS i JSN između metotreksata i 25 mg etanercepta nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani na slici niže.

Radiografska progresija: usporedba etanercepta s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od < 3 godine



Drugo aktivno kontrolirano, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje usporedilo je kliničku djelotvornost, sigurnost primjene i radiografsku progresiju u bolesnika s RA liječenih samo etanerceptom (25 mg dva puta tjedno), samo metotreksatom (7,5 do 20 mg tjedno, medijan doze 20 mg) te kombinacijom etanercepta i metotreksata primjenjenih istodobno kod 682 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji je trajao od 6 mjeseci do 20 godina (medijan 5 godina), a koji su imali nezadovoljavajući odgovor na najmanje 1 antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (DMARD), osim metotreksata.

Bolesnici liječeni kombinacijom etanercepta i metotreksata imali su značajno više ACR 20, ACR 50, ACR 70 odgovore i poboljšanje ocjena na ljestvici DAS i upitniku HAQ i u 24. i u 52. tjednu u odnosu

na bolesnike u bilo kojoj od skupina s monoterapijom (rezultati su prikazani u sljedećoj tablici). Također je uočena značajna prednost etanercepta u kombinaciji s metotreksatom uspoređena s etanerceptom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

Pokazatelji kliničke djelotvornosti kroz 12 mjeseci: usporedba etanercepta prema metotreksatu i prema etanerceptu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina

Ishod	Metotreksat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotreksat (n = 231)
ACR odgovori ^a	ACR 20	58,8%	65,5%
	ACR 50	36,4%	43,0%
	ACR 70	16,7%	22,0%
DAS	(Rezultat ^b) Početni bodovi	5,5	5,7
	(Rezultat ^b) 52. tjedan	3,0	3,0
	Remisija ^c	14%	18%
HAQ	Početna ocjena	1,7	1,7
	52. tjedan	1,1	1,0

^a Za bolesnike koji nisu završili 12 mjeseci u ispitivanju smatralo se da nisu odgovorili na terapiju.

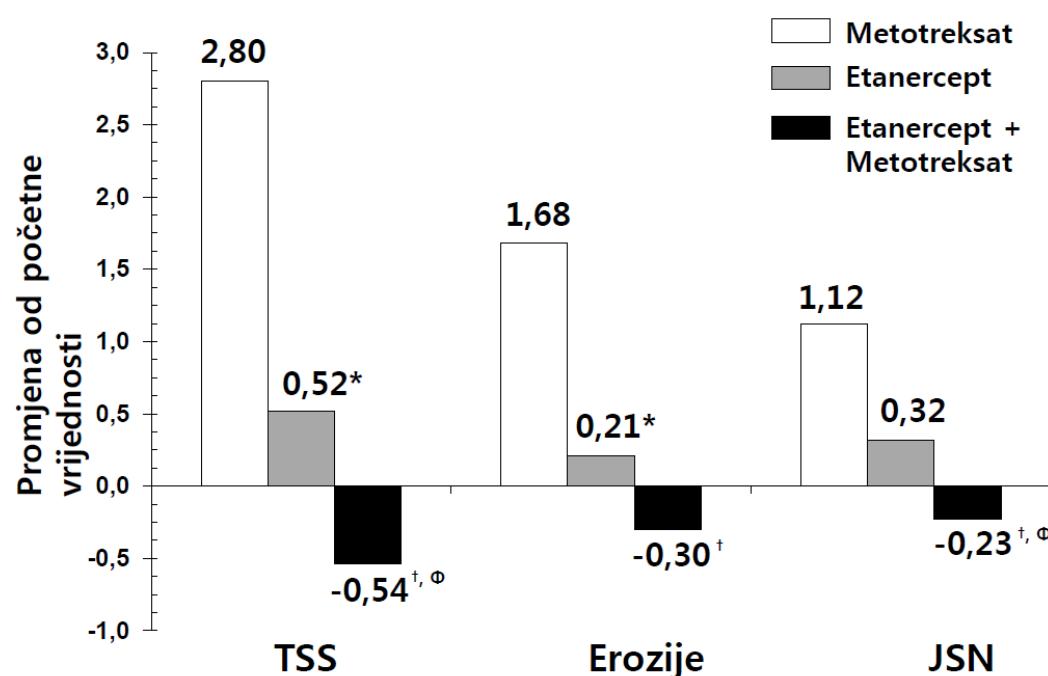
^b Vrijednosti za bodove za aktivnost bolesti (Disease Activity Score (DAS) su srednje vrijednosti.

^c Remisija je definirana kao DAS < 1,6.

p-vrijednosti za usporedbu parova: $\dagger = p < 0,05$ za usporedbu etanercept + metotreksat u odnosu na metotreksat te $\Phi = p < 0,05$ za usporedbu etanercept + metotreksat u odnosu na etanercept.

Radiografska progresija nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u skupini s etanerceptom nego u skupini s metotreksatom, dok je kombinacija bila značajno bolja od obje monoterapije u smislu usporavanja radiografske progresije (vidjeti sljedeću sliku).

Radiografska progresija: usporedba etanercepta prema metotreksatu i prema etanerceptu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina (rezultati nakon 12 mjeseci)



p-vrijednosti za usporedbu parova: * = $p < 0,05$ za usporedbu etanercepta s metotreksatom,
† = $p < 0,05$ za usporedbu etanercept + metotreksat u odnosu na metotreksat i Φ = $p < 0,05$ usporedbu etanercept + metotreksat u odnosu na etanercept.

Također je primijećena značajna prednost etanercepta u kombinaciji s metotreksatom u usporedbi s etanerceptom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca. Isto tako, primijećena je značajna prednost za etanercept kao monoterapiju u usporedbi s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) u 24 mjeseca bio je veći kod kombinacije etanercepta s metotreksatom u usporedbi sa skupinom koja je uzimala samo etanercept ili koja je uzimala samo metotreksat (62%, 50% odnosno 36%, $p < 0,05$). Također je značajna razlika između etanercepta u monoterapiji i metotreksata u monoterapiji ($p < 0,05$). Među bolesnicima koji su završili puna 24 mjeseca terapije u ispitivanju stopa ne-progresije je bila 78%, 70% odnosno 61%.

Sigurnost primjene i djelotvornost 50 mg etanercepta (dvije s.c. injekcije od 25 mg) jednom tjedno ispitivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s 420 bolesnika s aktivnim RA. U navedenom ispitivanju 53 bolesnika primalo je placebo, 214 bolesnika primalo je 50 mg etanercepta jednom tjedno, dok je 153 bolesnika primalo 25 mg etanercepta dva puta tjedno. Profili djelotvornosti i sigurnosti za dva režima liječenja etanerceptom bili su usporedivi nakon 8. tjedna u smislu njihovog učinka na znakove i simptome RA; podaci u 16. tjednu nisu bili usporedivi (ne-inferiornost) za dva režima. Pronašlo se da je jednokratna injekcija etanercepta od 50 mg/ml bioekivalentna istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

Odrasli bolesnici sa psorijatičnim artritisom

Djelotvornost etanercepta ocijenjena je u 205 bolesnika sa psorijatičnim artritisom u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Bolesnici su bili u dobi od 18 do 70 godina te su imali aktivni psorijatični artritis (≥ 3 otečena zgloba i ≥ 3 bolna zgloba) u najmanje jednom od sljedećih oblika: (1) zahvaćenost distalnih interfalangealnih prostora (DIP), (2) poliartikularni artritis (izostanak reumatoidnih čvorića te prisutnost psorijaze), (3) artritis mutilans, (4) asimetrični psorijatični artritis ili (5) spondilitisu slična ankiloza. Bolesnici su također trebali imati plak psorijazu s kožnim promjenama promjera $\geq 2\text{cm}$.

Bolesnici su prethodno bili liječeni NSAID-ovima (86%), DMARD-ovima (80%) ili kortikosteroidima (24%). Bolesnici koji su u tom trenutku primali metotreksat (stabilni ≥ 2 mjeseca) mogli su nastaviti s njegovom primjenom u stalnoj dozi od ≤ 25 mg tjedno. Doza etanercepta od 25 mg (temeljena na rezultatima ispitivanja doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) ili placebo primijenjena je supkutano, dva puta tjedno, tijekom 6 mjeseci. Na kraju dvostruko slijepog ispitivanja bolesnici su mogli ući u dugoročni otvoreni produžetak ispitivanja ukupnog trajanja do 2 godine.

Klinički odgovori su prikazani kao postotak bolesnika koji su postigli odgovore ACR 20, 50 i 70 te kao postotak bolesnika s poboljšanjem u PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Rezultati su sažeti u niže prikazanoj tablici:

Odgovori bolesnika sa psorijatičnim artritisom u placebom kontroliranom ispitivanju

Odgovori bolesnika sa psorijatičnim artritisom	Postotak bolesnika		
	Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101	
ACR 20	3. mjesec	15	59 ^b
	6. mjesec	13	50 ^b
ACR 50	3. mjesec	4	38 ^b
	6. mjesec	4	37 ^b
ACR 70	3. mjesec	0	11 ^b
	6. mjesec	1	9 ^c
PsARC	3. mjesec	31	72 ^b
	6. mjesec	23	70 ^b

^a 25 mg etanercepta supkutano, dva puta tjedno

^b p < 0,001, etanercept u odnosu na placebo

^c p < 0,01, etanercept u odnosu na placebo

Klinički odgovor u bolesnika sa psorijatičnim artritisom koji su primali etanercept zamijećen je u vrijeme prve kontrole (4. tjedna) i održan je tijekom svih 6 mjeseci liječenja. Etanercept je bio znatno bolji u usporedbi s placebom po svim mjerilima aktivnosti bolesti ($p < 0,001$) te je odgovor na liječenje bio podjednak u slučaju istodobne primjene metotreksata i bez nje. Pri svakom posjetu, ocjenjivana je kvaliteta života u bolesnika sa psorijatičnim artritisom pomoću HAQ indeksa nesposobnosti. U bolesnika sa psorijatičnim artritisom liječenih etanerceptom rezultat indeksa nesposobnosti je bio značajno bolji u svim vremenskim točkama određivanja u odnosu na placebo ($p < 0,001$).

U ispitivanju psorijatičkog artritisa ispitivane su radiografske promjene. Rendgenske snimke ruku i zapešća napravljene su na početku i nakon 6, 12 i 24 mjeseca. Modificirani TSS nakon 12 mjeseci prikazan je u donjoj tablici. U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) nakon 12 mjeseci bio je veći u skupini koja je primala etanercept u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (73% naspram 47%, $p \leq 0,001$). Učinak etanercepta na radiografsku progresiju održan je kod bolesnika koji su nastavili s liječenjem tijekom druge godine. Usporavanje oštećenja perifernih zglobova opaženo je kod bolesnika s poliartikularnim simetričnim zahvaćanjem zglobova.

Srednja vrijednost (SE) godišnje promjene ukupnog rezultata na Sharpovoj ljestvici u odnosu na početnu vrijednost

Vrijeme	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. mjesec	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardna pogreška.

^a p = 0,0001.

Liječenje etanerceptom dovelo je do poboljšanja fizičke funkcije tijekom dvostruko slijepog razdoblja pri čemu je ovo poboljšanje održano i tijekom dugotrajnog izlaganja do 2 godine.

Nema dovoljno dokaza o djelotvornosti etanercepta u bolesnika sa psorijatičnim artropatijama koje su slične ankilozantnom spondilitisu i artritisu mutilansu zbog malog broja ispitivanih bolesnika.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa psorijatičnim artritisom pri primjeni režima doziranja od 50 mg jednom tjedno. Dokaz djelotvornosti za režim doziranja jednom tjedno u ovoj populaciji bolesnika temeljen je na podacima iz ispitivanja u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom.

Odrasli bolesnici s ankilozantnim spondilitisom

Djelotvornost etanercepta pri ankilozantnom spondilitisu ispitivana je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja uspoređujući etanercept 25 mg primijenjen dva puta tjedno s placeboom. Uključen je ukupno 401 bolesnik od čega su 203 liječena etanerceptom. U najveće od navedenih ispitivanja ($n = 277$) bili su uključeni bolesnici u dobi od 18 do 70 godina koji su imali aktivni ankilozantni spondilitis definiran bodovima na vizualnoj analognoj skali (VAS) ≥ 30 za prosječno trajanje i intenzitet jutarnje ukočenosti i uz VAS bodove ≥ 30 za najmanje 2 od sljedeća 3 parametra: opća procjena bolesnika, prosječne vrijednosti VAS za noćnu bol u leđima i ukupnu bol u leđima, prosječno 10 pitanja u Bathovom funkcionalnom indeksu ankilozantnog spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Bolesnici koji su uzimali DMARD, NSAIL ili kortikosteroide mogli su ih nastaviti uzimati u stabilnoj dozi. Bolesnici s potpunom ankilozom kralježnice nisu bili uključeni u ispitivanje. Suputano su davane doze od 25 mg etanercepta (na temelju ispitivanja o određivanju doze u bolesnika s reumatoidnim artritism) odnosno placebo dva puta tjedno tijekom 6 mjeseci kod 138 bolesnika.

Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 20) bila je $\geq 20\%$ -tno poboljšanje u najmanje 3 od 4 parametra procjene ankilozantnog spondilitisa (Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)) (opća procjena bolesnika, bol u leđima, BASFI i upala) te odsutnost pogoršanja preostalog parametra. ASAS 50 i 70 odgovori uključivali su iste kriterije s 50%-tним, odnosno 70%-tним poboljšanjem.

Liječenje etanerceptom, u usporedbi s placeboom, dovelo je do značajnog poboljšanja ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 već nakon 2 tjedna nakon početka terapije.

Odgovori bolesnika s ankilozantnim spondilitisom u placebo kontroliranom ispitivanju

	Postotak bolesnika	
Odgovor ankilozantnog spondilitisa	Placebo $n = 139$	Etanercept $n = 138$
ASAS 20		
2 tjedna	22	46 ^a
3 mjeseca	27	60 ^a
6 mjeseci	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tjedna	7	24 ^a
3 mjeseca	13	45 ^a
6 mjeseci	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tjedna	2	12 ^b
3 mjeseca	7	29 ^b
6 mjeseci	5	28 ^b

^a $p < 0,001$, etanercept u odnosu na placebo

^b $p = 0,002$, etanercept u odnosu na placebo

Među bolesnicima s ankilozantnim spondilitisom koji su primali etanercept, klinički odgovor bio je očit u trenutku prvog kontrolnog pregleda (nakon 2 tjedna), a zadržan je i tijekom trajanja terapije od 6 mjeseci. Odgovori su bili slični kod bolesnika bez obzira na to jesu li na početku istodobno primali neku drugu terapiju.

Slični rezultati postignuti su u dva manja ispitivanja s ankilozantnim spondilitisom.

U četvrtom ispitivanju ocjenjivana je sigurnost primjene i djelotvornost etanercepta 50 mg (dvije s.c. injekcije od 25 mg) primijenjenog jednom tjedno naspram 25 mg etanercepta primijenjenog dva puta tjedno u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju 356 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom. Profili sigurnosti primjene i djelotvornosti režima od 50 mg jednom tjedno i 25 mg dva puta tjedno bili su slični.

Odrasli bolesnici s aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza

Ispitivanje 1

Djelotvornost etarnecepta u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza (nr-AxSpa, engl. non-radiographic axial spondyloarthritis) procijenjena je u randomiziranom, 12-tjednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je procijenilo 215 odraslih bolesnika (modificirana populacija s namjerom liječenja) s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), koji su definirani kao oni bolesnici koji zadovoljavaju kriterije klasifikacije ASAS aksijalnog spondiloartritisa, ali nisu zadovoljili modificirane njujorške kriterije za AS. Bolesnici su također morali imati neodgovarajući odgovor ili intoleranciju na dva ili više nesteroidna protupalna lijeka. U dvostruko slijepom razdoblju bolesnici su primali etanercept 50 mg tjedno ili placebo tijekom 12 tjedana. Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 40) bila je 40 %-tno poboljšanje u najmanje tri od četiri parametra procjene ASAS i odsutnost pogoršanja preostalog parametra. tjednu. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje ispitivanja tijekom kojeg su svi bolesnici primali etanercept 50 mg jednom tjedno do dodatna 92 tjedna. Provedena su MR snimanja sakroilijakalnog zgloba i kralježnice kako bi se procijenila upala na početku i u 12. i u 104. tjednu.

U usporedbi s placebom, liječenje lijekom etanercept rezultiralo je u statistički značajnom poboljšanju u ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Značajno poboljšanje također je uočeno za djelomičnu remisiju ASAS-a i BASDAI 50. Rezultati u 12. tjednu prikazani su u tablici u nastavku.

Odgovor djelotvornosti u placebom kontroliranom ispitivanju nr-AxSpa: postotak bolesnika koji su postigli mjere ishoda

Dvostruko slijepi klinički odgovori u 12. tjednu	Placebo n = 106 do 109*	Etanercept n = 103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS djelomična remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Neki bolesnici nisu imali potpune podatke za svaku mjeru ishoda

**ASAS = kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa

***Bathov indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis

^a: p < 0,001, ^b: < 0,01 i ^c: < 0,05, između etanercepta i placebo

U 12. tjednu primjećeno je statistički značajno poboljšanje u rezultatu SPARCC-a (Kanadskog istraživačkog konzorcija za spondiloartritis) za sakroilijakalni zglob mjereno pomoću MR-a za bolesnike koji primaju etanercept. Prilagođena srednja promjena u odnosu na početni rezultat iznosila je 3,8 u bolesnika liječenih etanerceptom (n = 95) naspram 0,8 u bolesnika liječenih placebom (n = 105) (p < 0,001). U 104. tjednu srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u SPARCC rezultatu mjerrenom putem MR za sve etanerceptom liječene ispitane bila je 4,64 za sakroilijalni zglob (n = 153) i 1,40 za kralježnicu (n = 154).

Etanercept je pokazao statistički značajno veće poboljšanje od početka do 12. tjedna u usporedbi s placebom u većini procjena kvalitete života vezane uz zdravlje i fizičke funkcije, uključujući BASFI (Bathov funkcionalni indeks za ankilozantni spondiloartritis), rezultat ukupnog zdravstvenog stanja EuroQol 5D i rezultat fizičke komponente SF-36.

Klinički odgovori među bolesnicima s aksijalnom spondiloartritisom bez radiografskog dokaza koji su primali etanercept bili su uočljivi u vrijeme prvog posjeta (2 tjedna) i održani su kroz 2 godine liječenja. Poboljšanja u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem i fizičkoj funkciji također su održani kroz 2 godine liječenja. Dvogodišnji podaci nisu otkrili nove sigurnosne nalaze. U 104. tjednu 8 je ispitanih napredovalo do 2. stupnja bilateralno, mjereno rentgenom kralježnice prema modificiranim New York kriterijima za radiološku ocjenu, što ukazuje na aksijalnu spondiloartropatiju.

Ispitivanje 2

Ovo multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 4, provedeno u 3 razdoblja, procijenilo je prekid primjene i ponovno liječenje lijekom etanercept u bolesnika s aktivnim nr-AxSpa koji su imali zadovoljavajući odgovor (neaktivnu bolest definiranu kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) dobiven na temelju C-reaktivnog proteina (CRP) manji od 1,3) nakon 24 tjedna liječenja.

U sklopu otvorenog liječenja 209 odraslih bolesnika s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), definiranih kao bolesnici koji su ispunili kriterije klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*, ASAS)(ali koji ne ispunjavaju modificirane New York kriterije za aksijalni spondiloartritis), koji imaju pozitivan nalaz MR-a (aktivnu upalu na MR-u koja u velikoj mjeri upućuje na sakroileitis povezan s spondiloartritisom) i/ili pozitivan CRP visoke osjetljivosti (definiran kao C-reaktivni protein visoke osjetljivosti $> 3 \text{ mg/l}$) i aktivne simptome određene ASDAS CRP rezultatom koji je veći od ili jednak 2,1 pri posjetu probira, primalo je 50 mg lijeka etanercept svaki tjedan uz stabilnu osnovnu terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekom u optimalnoj podnošljivoj protuupalnoj dozi tijekom 24 tjedna u razdoblju 1. Od bolesnika se zahtjevalo i da nemaju zadovoljavajući odgovor na dva ili više nesteroidnih protuupalnih lijekova ili da ih ne podnose. U 24. tjednu je 119 (57 %) bolesnika postiglo neaktivnu bolest i ušlo u fazu prekida primjene lijeka u trajanju od 40 tjedana u razdoblju 2 tijekom koje su bolesnici prestali primati etanercept, ali su nastavili s osnovnim liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekom. Primarna mjera djelotvornosti bila je pojava razbuktavanja (*flare*) bolesti (definirana kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa dobiven na temelju brzine sedimentacije eritrocita, ASDAS ESR, veći od ili jednak 2,1) u roku od 40 tjedana nakon prekida primjene lijeka etanercept. Bolesnici u kojih se bolest razbuktala ponovno su bili liječeni s 50 mg lijeka etanercept svaki tjedan tijekom 12 tjedana (razdoblje 3).

U razdoblju 2 udio bolesnika u kojih se bolest razbuktala ≥ 1 put povećao se s 22 % (25/112) u 4. tjednu na 67 % (77/115) u 40. tjednu. Ukupno gledano bolest se razbuktala u 75 % (86/115) bolesnika u bilo kojoj vremenskoj točki u roku od 40 tjedana nakon prekida primjene lijeka etanercept.

Ključni sekundarni cilj ispitivanja 2 bila je procjena vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene lijeka etanercept i dodatna usporedba vremena do razbuktavanja bolesti s onim zabilježenim u bolesnika iz ispitivanja 1 koji su ispunili uvjete za ulazak u fazu prekida primjene lijeka ispitivanja 2 i nastavili primati terapiju lijekom etanercept.

Medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene lijeka etanercept iznosio je 16 tjedana (95 % CI: 13 – 24 tjedna). Bolest se razbuktala u manje od 25 % bolesnika u ispitivanju 1 u kojih nije bilo prekida liječenja tijekom perioda od 40 tjedana, ekvivalentnog trajanju razdoblja 2 ispitivanja 2. Vrijeme do razbuktavanja bolesti statistički je bilo kraće u ispitanika u kojih je prekinuto liječenje lijekom etanercept (ispitivanje 2) u usporedbi s ispitanicima koji su bili neprekidno liječeni etanerceptom (ispitivanje 1), $p < 0,0001$.

Od 87 bolesnika koji su ušli u razdoblje 3 i koji su bili ponovno liječeni s 50 mg lijeka etanercept svaki tjedan tijekom 12 tjedana, 62 % (54/87) postiglo je neaktivnu bolest, dok je 50 % njih to ponovno postiglo u roku od 5 tjedana (95 % CI: 4 – 8 tjedana).

Odrasli bolesnici s plak psorijazom

Preporučena je primjena etanercepta kod bolesnika kako je definirano u dijelu 4.1. Bolesnici koji „nisu pokazali odgovor“ u ciljnoj populaciji definirani su kao oni s nedostatnim odgovorom (PASI < 50 ili PGA manji od dobar) ili pogoršanjem bolesti za vrijeme liječenja, a koji su liječeni adekvatnom dozom tijekom dovoljno dugog razdoblja da postignu odgovor s jednim od 3 glavna raspoloživa sistemska lijeka.

Djelotvornost etanercepta u odnosu na druge sistemske lijekove u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom (koji su reagirali na druge sistemske lijekove) nije bila procijenjena u ispitivanjima koja su

izravno uspoređivala etanercept s drugim sistemskim lijekovima. Umjesto toga djelotvornost i sigurnost primjene etanercepta procjenjivane su u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placeboom kontrolirana ispitivanja. Primarna mjera ishoda djelotvornosti u sva četiri ispitivanja bila je udio bolesnika u svakoj terapijskoj skupini koji su postigli PASI 75 (tj. najmanje 75% poboljšanja u Indeksu zahvaćene površine i težine psorijaze u odnosu na početak) u 12. tijednu.

Ispitivanje 1 bilo je ispitivanje faze II u koje su uključeni bolesnici s aktivnom, ali klinički stabilnom plak psorijazom koja zahvaća ≥ 10% površine tijela u dobi od ≥ 18 godina. Sto dvanaest (112) bolesnika bilo je randomizirano tako da su primali dozu od 25 mg etanercepta (n = 57) ili placebo (n = 55) dva puta tjedno tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje 2 je procijenilo 652 bolesnika s kroničnom plak psorijazom koristeći iste kriterije uključenja kao i ispitivanje 1, uz dodatak minimalnog PASI indeksa 10 na probiru. Etanercept je primijenjen u dozama od 25 mg jednom tjedno, 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg dva puta tjedno tijekom 6 uzastopnih mjeseci. Tijekom prvih 12 tjedana dvostruko slijepog razdoblja bolesnici su primali placebo ili jednu od tri navedene doze etanercepta. Nakon 12 tjedana liječenja bolesnici u skupini koja je primala placebo započeli su liječenje etanerceptom na maskirani način (25 mg dvaput tjedno), a bolesnici u skupinama liječenima aktivnom terapijom nastavljali su liječenje do kraja 24. tjedna dozom na koju su od početka randomizirani.

Ispitivanje 3 procijenilo je 583 bolesnika i imalo je iste kriterije uključenja kao i ispitivanje 2. Bolesnici su primali etanercept u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo dva puta tjedno kroz 12 tjedana, a nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali 25 mg etanercepta dva puta tjedno tijekom dodatna 24 tjedna.

Ispitivanje 4 procijenilo je 142 bolesnika i imalo je slične kriterije uključenja kao i ispitivanja 2 i 3. Bolesnici u ovom ispitivanju primali su etanercept u dozi od 50 mg ili placebo jednom tjedno kroz 12 tjedana i nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali etanercept u dozi od 50 mg jednom tjedno tijekom dodatnih 12 tjedana.

U ispitivanju 1 skupina liječena etanerceptom imala je nakon 12 tjedana značajno veći udio bolesnika s odgovorom PASI 75 (30%) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nakon 24 tjedna, 56% bolesnika u skupini liječenoj etanerceptom postiglo je PASI 75 u usporedbi s 5% u skupini koja je primala placebo. Ključni rezultati ispitivanja 2, 3 i 4 prikazani su dolje.

Odgovori bolesnika sa psorijazom u ispitivanjima 2, 3 i 4

Odgovor (%)	Ispitivanje 2				Ispitivanje 3				Ispitivanje 4			
	Placebo	Etanercept			Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept
		25 mg 2 x tj.	50 mg 2 x tj.	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96
	tj. 12	tj. 12	tj. 24 ^a	tj. 12	tj. 12	tj. 24 ^a	tj. 12	tj. 12	tj. 12	tj. 12	tj. 12	tj. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	9	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	2	71
DSGA ^b , bez promjena ili gotovo bez promjena	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	4	64

* $p \leq 0,0001$ u usporedbi s placebom

^a Nisu rađene statističke usporedbe s placeboom u 24. tjednu u ispitivanjima 2 i 4 budući da je izvorna placebo skupina počela primati etanercept 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno od 13. do

24. tjedna.

^b *Dermatologist Static Global Assessment* (Dermatološka statička globalna procjena). Bez promjena ili gotovo bez promjena na koži definirano kao 0 ili 1 na ljestvici od 0 do 5.

Među bolesnicima s plak psorijazom koji su primali etanercept zabilježen je značajan odgovor u usporedbi s placeboom već za vrijeme prvog posjeta (nakon 2 tjedna) koji se održao do kraja 24. tjedna terapije.

U ispitivanju 2 također je postojalo razdoblje bez primjene lijeka za vrijeme kojeg je, u bolesnika s postignutim PASI poboljšanjem od najmanje 50% u 24. tjednu, primjena lijeka obustavljena. Bolesnici su bez liječenja praćeni s obzirom na pojavu reaktivnog pogoršanja bolesti (*engl. rebound*) (PASI \geq 150% u odnosu na početni), kao i vrijeme do relapsa (definirano kao gubitak najmanje polovice poboljšanja postignutog između početka i 24. tjedna). U razdoblju obustavljanja lijeka simptomi psorijaze postupno su se vratili s medijanom vremena do relapsa bolesti od 3 mjeseca. Nije primjećeno pogoršanje bolesti nakon prestanka terapije kao ni ozbiljni štetni događaji povezani sa psorijazom. Bilo je nekih dokaza u prilog koristi od ponovne primjene etanercepta u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na liječenje.

U ispitivanju 3 u većine bolesnika (77%) koji su na početku randomizirani u skupinu koja je dobivala etanercept u dozi od 50 mg dva puta tjedno pa je njihova doza etanercepta snižena nakon 12 tjedana na 25 mg dva puta tjedno, odgovor PASI 75 održan je do kraja 36. tjedna. U bolesnika koji su primali 25 mg dva puta tjedno kroz cijelo ispitivanje PASI 75 odgovor nastavio se poboljšavati između 12. i 36. tjedna.

U ispitivanju 4 skupina liječena etanerceptom imala je veći udio bolesnika s PASI 75 u 12. tjednu (38%) u usporedbi sa skupinom koja je primača placebo (2%) ($p < 0,0001$). Za bolesnike koji su primali 50 mg jednom tjedno tijekom ispitivanja odgovor s obzirom na djelotvornost nastavio se poboljšavati s time da je 71% bolesnika postiglo PASI 75 u 24. tjednu.

U dugotrajnim (do 34 mjeseca) otvorenim ispitivanjima gdje se etanercept primjenjivao bez prekida, klinički odgovor bio je kontinuiran i sigurnost primjene bila je usporediva s ispitivanjima kraćeg trajanja.

Analiza podataka iz kliničkih ispitivanja nije otkrila nijednu osnovnu značajku bolesti koja bi pomogla kliničarima u odabiru najprikladnijeg doziranja (intermitentnog ili kontinuiranog). Stoga, izbor intermitentnog ili kontinuiranog liječenja treba biti temeljen na procjeni liječnika i pojedinačnih potreba bolesnika.

Protutijela na etanercept

Protutijela na etanercept otkrivena su u serumu nekih bolesnika liječenih etanerceptom. Ova protutijela općenito nisu bila neutralizirajuća i prolaznog su karaktera. Izgleda da nema korelacije između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

Sigurnost primjene i djelotvornost etanercepta procjenjivana je u ispitivanju u dva dijela, a sudjelovalo je 69-ero djece s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom koja su imala različite pojavnje oblike juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis, pauciartritis, sisemski nastup bolesti). U ispitivanje su uključena djeca u dobi od 4 do 17 godina s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom refraktornim na metotreksat ili s netolerancijom na metotreksat. Bolesnici su ostali na stabilnoj dozi jednog nesteroidnog protuupalnog lijeka i/ili prednizona (< 0,2 mg/kg/na dan ili maksimalno 10 mg). U prvom dijelu ispitivanja svi su bolesnici primili 0,4 mg/kg (najviše 25 mg po dozi) etanercepta suputano dva puta tjedno. U drugom dijelu bolesnici s kliničkim odgovorom 90. dana randomizirani su da i dalje primaju etanercept ili placebo kroz četiri mjeseca i zatim je procijenjeno pogoršanje bolesti. Odgovori su mjereni upotrebom ACR Pedi 30, definirano kao 30% poboljšanje u najmanje 3 od 6 i 30% pogoršanje u ne više od jednom od 6

temeljnih JRA kriterija koji uključuju broj zahvaćenih zglobova, ograničenje pokreta, opću procjenu liječnika i bolesnika/roditelja, funkcionalnu procjenu i sedimentaciju eritrocita. Pogoršanje bolesti definirano je kao 30% pogoršanje u tri od šest temeljnih JRA kriterija i 30% poboljšanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija i minimalno dva zahvaćena zgloba.

U prvom dijelu ispitivanja 51 od 69 (74%) bolesnika pokazalo je klinički odgovor i ušlo je u drugi dio ispitivanja. U drugom dijelu ispitivanja 6 od 25 (24%) bolesnika koji su ostali na etanerceptu imalo je pogoršanje bolesti u usporedbi s 20 od 26 (77%) bolesnika koji su primali placebo ($p = 0,007$). Od početka drugog dijela ispitivanja medijan vremena do javljanja pogoršanja bio je 116 dana za bolesnike koji su primili etanercept i 28 dana za bolesnike koji su primili placebo. Od svih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor 90. dan i ušli u drugi dio ispitivanja neki, koji su ostali na etanerceptu, nastavili su s poboljšanjem od 3. do 7. mjeseca, dok oni koji su primali placebo nisu pokazali poboljšanje.

U otvorenom produžetku ispitivanja sigurnosti primjene 58 pedijatrijskih bolesnika iz gore opisanog ispitivanja (u dobi od 4 ili više godina u vrijeme uključenja) nastavilo je primati etanercept do 10 godina. Stope ozbiljnih nuspojava i ozbiljnih infekcija nisu se povećale s dugotrajnom izloženosti.

Dugotrajna sigurnost primjene etanercepta kao monoterapije ($n = 103$), etanercepta u kombinaciji s metotreksatom ($n = 294$) ili metotreksata kao monoterapije ($n = 197$) procijenjena je u trajanju do 3 godine na 594 djece u registru u dobi od 2 do 18 godina s juvenilnim idiopatskim artritisom od kojih je 39 bilo staro 2 do 3 godine. Ukupno, infekcije su češće prijavljene u bolesnika liječenih etanerceptom u odnosu na one liječene metotreksatom kao monoterapijom (3,8% u odnosu na 2%) i infekcije povezane s primjenom etanercepta bile su teže prirode.

U jednom drugom otvorenom ispitivanju s jednom skupinom ($n = 127$) od 60 bolesnika s oligoartritisom produljenog trajanja (engl. *extended oligoarthritis*, EO) (15 bolesnika u dobi od 2 do 4 godine, 23 bolesnika u dobi od 5 do 11 godina i 22 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina), 38 bolesnika s artritisom povezanim s entezitism (u dobi od 12 do 17 godina) i 29 bolesnika s psorijatičnim artritisom (u dobi od 12 do 17 godina) bilo je liječeno etanerceptom u dozi od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) tjedno tijekom 12 tjedana. U svakom od podtipova JIA u većine bolesnika bili su zadovoljeni ACR Pedi 30 kriteriji i pokazalo se kliničko poboljšanje u sekundarnim mjerama ishoda kao što su broj bolnih zglobova i opća procjena liječnika. Profil nuspojava bio je sukladan profilu u drugim ispitivanjima JIA.

Od 127 bolesnika u izvornom ispitivanju, 109 je sudjelovalo u otvorenom produžetku ispitivanja te su bili praćeni dodatnih 8 godina, u ukupnom trajanju do 10 godina. Na kraju produžetka ispitivanja je 84/109 (77 %) bolesnika završilo ispitivanje; 27 (25 %) njih dok su aktivno uzimali etanercept, 7 (6 %) je prekinulo liječenje zbog niske aktivnosti/neaktivnosti bolesti; 5 (5 %) bolesnika je ponovno počelo uzimati etanercept nakon prethodnog prekida liječenja, dok je 45 (41 %) njih prestalo uzimati etanercept (ali je ostalo pod nadzorom); 25/109 (23 %) bolesnika je trajno prekinulo sudjelovanje u ispitivanju. Poboljšanja u kliničkom statusu ostvarena u izvornom ispitivanju uglavnom su se održala za sve mjere ishoda djelotvornosti tijekom čitavog razdoblja praćenja. Bolesnici koji su aktivno uzimali etanercept mogli su ući u razdoblje neobavezogn prekida-ponovnog liječenja jednom tijekom produžetka ispitivanja, na temelju ispitivačeve procjene kliničkog odgovora. Trideset bolesnika je ušlo u razdoblje prekida liječenja. Sedamnaest bolesnika je prijavilo razbuktavanje bolesti (definirano kao $\geq 30\%$ -tno pogoršanje u najmanje 3 od 6 komponenti prema kriterijima odgovora ACR Pedi (engl. *American College of Rheumatology Pediatric Criteria*) s $\geq 30\%$ -nim poboljšanjem u ne više od 1 od preostalih 6 komponenti i minimalno 2 zahvaćena zgloba); medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene etanercepta iznosio je 190 dana. Trinaest bolesnika je bilo ponovno liječeno i medijan vremena do ponovnog liječenja nakon prekida procijenjen je na 274 dana. Zbog malog seta podataka ti se rezultati trebaju oprezno tumačiti.

Sigurnosni profil bio je sukladan profilu zabilježenom u izvornom ispitivanju.

U bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom nisu provedena ispitivanja učinaka kontinuirane terapije etanerceptom u onih koji nisu odgovorili u roku od 3 mjeseca nakon početka terapije etanerceptom. Nadalje, nisu provedena ni ispitivanja kojima bi se procijenili učinci smanjenja preporučene doze Benepalija nakon dugotrajne primjene u bolesnika s JIA.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Djelotvornost etanercepta procijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju na 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (prema definiciji sPGA bodovanja ≥ 3 , uključujući $\geq 10\%$ BSA i PASI ≥ 12). Bolesnici koji su udovoljavali uvjetima prethodno su primali fototerapiju ili sistemsku terapiju ili u njih nije uspostavljena odgovarajuća kontrola pri primjeni topikalne terapije.

Bolesnici su primali etanercept 0,8 mg/kg (do 50 mg) ili placebo jednom tjedno tijekom 12 tjedana. U 12. tjednu više bolesnika koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala etanercept imalo je pozitivni odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) od onih koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala placebo.

Ishodi plak psorijaze djeće dobi nakon 12 tjedana

	Etanercept 0,8 mg/kg jednom tjedno (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „čist“ ili „minimalan“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Kratice: sPGA-statička opća procjena liječnika

^a p < 0,0001 u usporedbi s placebom

Nakon dvostruko slijepog razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjedana svi bolesnici dobivali su etanercept 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom tjedno u trajanju od dodatna 24 tjedna. Odgovori zabilježeni tijekom otvorenog razdoblja bili su slični onima u dvostruko slijepom razdoblju.

Tijekom randomiziranog razdoblja prekida terapije, znatno više bolesnika koji su ponovno randomizirani u skupinu s placebom ušlo je u recidiv bolesti (gubitak odgovora PASI 75) u usporedbi s bolesnicima koji su ponovno randomizirani u skupinu s etanerceptom. Uz nastavak terapije odgovori su bili održani do 48 tjedana.

Nakon gore spomenutih 48 tjedana ispitivanja dugotrajna sigurnost primjene i učinkovitost etanercepta u dozi 0,8 mg/kg (do 50 mg) primjenjenog jednom tjedno procijenjena je u otvorenom produžetku ispitivanja do 2 godine u kojoj je sudjelovalo 181 pedijatrijski bolesnik s plak psorijazom. Dugoročno iskustvo s etanerceptom bilo je općenito usporedivo s originalnim ispitivanjem od 48 tjedana i nije otkrilo nijednu novu činjenicu o sigurnosti primjene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumske vrijednosti etanercepta određivale su se enzimskim imunotestom ELISA (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) kojim se mogu otkriti i ishodišni spoj i razgradni produkti na koje je osjetljiv ELISA test.

Apsorpcija

Etanercept se sporo apsorbira s mjesta supkutane injekcije pri čemu maksimalnu koncentraciju nakon jednokratne doze doseže u roku od otprilike 48 sati. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 76%.

Pretpostavlja se da su koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže pri doziranju dva puta tjedno otprilike dvostruko veće od onih zabilježenih nakon jednokratnih doza. Prosječna maksimalna serumska koncentracija zabilježena u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne supkutane doze

etanercepta od 25 mg iznosila je $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g}/\text{ml}$, a površina ispod krivulje iznosila je $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h}/\text{ml}$. Profili srednje vrijednosti koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika liječenih zbog RA kod primjene etanercepta u dozi od 50 mg jednom tjedno ($n = 21$) naspram primjene etanercepta u dozi od 25 mg dva puta tjedno ($n = 16$) iznosili su C_{\max} od $2,4 \mu\text{g}/\text{l}$ naspram $2,6 \mu\text{g}/\text{l}$, C_{\min} od $1,2 \mu\text{g}/\text{l}$ naspram $1,4 \mu\text{g}/\text{l}$, a djelomični AUC od $297 \mu\text{g} \times \text{h}/\text{l}$ naspram $316 \mu\text{g} \times \text{h}/\text{l}$. U otvorenom, ukriženom ispitivanju dva načina liječenja jednokratnom dozom u zdravih dobrovoljaca, pronašlo se da je etanercept primjenjen kao jednokratna injekcija od 50 mg/ml bioekivalentan dyjema istodobno primjenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom AUC etanercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je $466 \mu\text{g} \times \text{h}/\text{ml}$ za etanercept od 50 mg jednom tjedno ($n = 154$) i $474 \mu\text{g} \times \text{h}/\text{ml}$ za etanercept od 25 mg dva puta tjedno ($n = 148$).

Distribucija

Odnos koncentracija etanercepta – vrijeme opisuje bieksponencijalna krivulja. Središnji volumen raspodjele etanercepta iznosi $7,6 \text{ l}$, dok je volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže $10,4 \text{ l}$.

Eliminacija

Etanercept se sporo uklanja iz tijela. Poluvijek je dug, približno 70 sati. U bolesnika s reumatoidnim artritisom klirens iznosi oko $0,066 \text{ l}/\text{h}$, što je nešto niže od vrijednosti $0,11 \text{ l}/\text{h}$ zabilježene kod zdravih dobrovoljaca. Nadalje, farmakokinetika etanercepta kod bolesnika s reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom i plak psorijazom je slična.

Nema vidljive razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena.

Linearnost

Proporcionalnost doze nije bila službeno ocijenjena, ali nema vidljivog zasićenja klirensa u postojećem rasponu doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Iako nakon primjene radioizotopom označenog etanercepta bolesnicima i dobrovoljcima postoji eliminacija radioaktivnosti u mokraći, nisu bile opažene povećane koncentracije etanercepta u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. Prisutnost oštećenja funkcije bubrega ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Oštećenje funkcije jetre

Povećane koncentracije etanercepta nisu bile opažene u bolesnika s akutnim zatajenjem funkcije jetre. Prisutnost oštećenja funkcije jetre ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Starije osobe

Utjecaj uznapredovale dobi ispitana je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi serumskih koncentracija etanercepta. Procjene klirensa i volumena u bolesnika starosti 65 do 87 godina bile su slične procjenama u bolesnika mlađih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

U ispitivanju etanercepta kod bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom 69 bolesnika (u dobi od 4 do 17 godina) primalo je $0,4 \text{ mg etanercepta}/\text{kg}$ dva puta na tjedan tijekom 3 mjeseca. Profili serumskih koncentracija bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom. Najmlađa djeca (starosti 4 godine) imala su smanjeni klirens (povišeni klirens kada je normaliziran prema tjelesnoj težini) u usporedbi sa starijom djecom (u dobi od 12 godina) i odraslima.

Simulacija doziranja upućuje na zaključak da će starija djeca (u dobi od 10-17 godina) imati serumske razine slične onima u odraslih, dok će mlađa djeca imati znatno niže razine.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom (u dobi od 4 do 17 godina) dobivali su 0,8 mg/kg (do maksimalne doze od 50 mg tjedno) etanercepta jednom tjedno u trajanju do 48 tjedana. Prosječne najniže koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kretale su se od 1,6 do 2,1 µg/ml u 12., 24. i 48. tjednu. Te prosječne koncentracije u pedijatrijskim bolesnika s plak psorijazom bile su slične koncentracijama zabilježenim u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (liječenih s 0,4 mg/kg etanercepta dva puta tjedno, do maksimalne doze od 50 mg tjedno). Te prosječne koncentracije bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika s plak psorijazom liječenih s 25 mg etanercepta dva puta tjedno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima etanercepta nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima. Prema nizu učinjenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja smatra se da etanercept nije genotoksičan. Ispitivanja kancerogenosti, kao i uobičajena procjena utjecaja na plodnost i postnatalne toksičnosti, nisu provedena s etanerceptom zbog pojave neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

Etanercept nije uzrokovao smrtnost ni vidljive znakove toksičnosti u miševa i štakora nakon jednokratne supkutane doze od 2000 mg/kg ni nakon jednokratne intravenske doze od 1000 mg/kg. Kod etanercepta nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima prilikom primjene u makaki majmuna u dozi od 15 mg/kg supkutano, dva puta tjedno, tijekom 4 ili 26 uzastopnih tjedana, a pri toj su dozi serumske koncentracije izmjerene na temelju AUC-a bile više od 27 puta veće od one izmjerene u ljudi prilikom primjene preporučene doze od 25 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke i brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što štrcaljku ili brizgalicu izvadite iz hladnjaka, pričekajte približno 30 minuta kako bi otopina Benepalija u štrcaljki odnosno brizgalici postigla sobnu temperaturu. Nemojte je zagrijavati ni na koji

drugi način. Nakon toga se preporučuje odmah primijeniti lijek.

Benepali se može čuvati na temperaturi do maksimalno 30°C tijekom neprekinutog razdoblja od najviše 31 dan, poslije čega se ne smije vratiti u hladnjak. Benepali treba zbrinuti ako se ne primjeni u roku od 31 dan nakon što je izvađen iz hladnjaka.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Napunjena štrcaljka od prozirnog stakla (tipa I) s iglom od nehrđajućeg čelika, gumenim poklopcom za iglu i gumenim klipom koja sadrži 0,98 ml otopine.

Benepali je dostupan u pakiranju koje sadrži 4 napunjene štrcaljke i višestrukom pakiranju koje sadrži 12 napunjenih štrcaljki (3 pakiranja, s 4 napunjene štrcaljke). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Napunjena brizgalica sadrži napunjenu štrcaljku lijeka Benepali. Štrcaljka u brizgalici napravljena je od prozirnog stakla (tipa I) s iglom od nehrđajućeg čelika od 27 G, gumenim poklopcom za iglu i gumenim klipom.

Benepali je dostupan u pakiranju koje sadrži 4 napunjene brizgalice i višestrukom pakiranju koje sadrži 12 napunjenih brizgalica (3 pakiranja s 4 napunjene brizgalice). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Prije injekcije, Benepali napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu treba se ostaviti na sobnoj temperaturi (približno 30 minuta). Poklopac igle ne smije se ukloniti dok napunjena štrcaljka ne dosegne sobnu temperaturu. Otopina bi trebala biti bistra do blago opalescentna, bezbojna ili svijetložuta i može sadržavati male prozirne ili bijele čestice proteina.

Iscrpne upute za primjenu nalaze se u uputi o lijeku, dio 7 „Upute za primjenu“.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Prije injekcije, Benepali napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu treba se ostaviti na sobnoj temperaturi (približno 30 minuta). Poklopac igle ne smije se ukloniti dok napunjena brizgalica ne dosegne sobnu temperaturu. Kad se pogleda kroz kontrolni prozorčić otopina treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna ili svijetložuta i može sadržavati male prozirne ili bijele čestice proteina.

Iscrpne upute za primjenu nalaze se u uputi o lijeku, dio 7 „Upute za primjenu“.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1074/001

EU/1/15/1074/002

EU/1/15/1074/003

EU/1/15/1074/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. siječanj 2016

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. studeni 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVODAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I)
ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Bioteck Allé 1
Hillerød, 3400
Danska

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (Eurd popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenem Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije primjene etanercepta u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i druge aspekte programa, s nacionalnim nadležnim tijelom.

Edukacijski materijal ima za cilj smanjiti rizik od ozbiljnih infekcija i kongestivnog zatajenja srca.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati etanercept u svim državama članicama u kojima je etanercept stavljen u promet imaju pristup ili dobiju sljedeće edukacijske materijale:

Kartica za bolesnika

- da liječenje etanerceptom može povećati rizik od infekcije i kongestivnog zatajenja srca u odraslih osoba,
- znakove ili simptome navedenih sigurnosnih pitanja i kada je potrebno zatražiti pomoć od zdravstvenog radnika,
- kontakt podatke propisivača etanercepta.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (25 mg NAPUNJENA ŠTRCALJKA)****1. NAZIV LIJEKA**

Benepali 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

4 napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena.

Povucite radi otvaranja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Za druge detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Datum bacanja: _____

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1074/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Benepali 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE OD 8 ILI 24 (S PLAVIM OKVIROM)****1. NAZIV LIJEKA**

Benepali 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 8 (2 pakiranja po 4) napunjenih štrcaljki

Višestruko pakiranje: 24 (6 pakiranja po 4) napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za druge detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1074/006 višestruko pakiranje s 8 napunjenih štrcaljki (2 pakiranja od 4)

EU/1/15/1074/007 višestruko pakiranje s 24 napunjenih štrcaljki (6 pakiranja od 4)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Benepali 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**MEĐUKUTIJA UNUTAR VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Benepali 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

4 napunjene štrcaljke
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

Povucite radi otvaranja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Za druge detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Datum bacanja: _____

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1074/006 višestruko pakiranje s 8 napunjenih štrcaljki (2 pakiranja od 4)
EU/1/15/1074/007 višestruko pakiranje s 24 napunjenih štrcaljki (6 pakiranja od 4)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Benepali 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA (25 mg 2 NAPUNJENE ŠTRCALJKE) BEZ PLAVOG OKVIRA****1. NAZIV LIJEKA**

Benepali 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

2 napunjene štrcaljke
Ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

Otvorite

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Za druge detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEĆU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**13. BROJ SERIJE**

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Benepali 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA (25 mg NAPUNJENA ŠTRCALJKA)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Benepali 25 mg injekcija
etanercept
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

25 mg/0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (50 mg NAPUNJENA ŠTRCALJKA)****1. NAZIV LIJEKA**

Benepali 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

4 napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena.

Povucite radi otvaranja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Za druge detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Datum bacanja: _____

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1074/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Benepali 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE OD 12 (S PLAVIM OKVIROM)****1. NAZIV LIJEKA**

Benepali 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 12 (3 pakiranja po 4) napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za druge detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1074/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Benepali 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**MEĐUKUTIJA UNUTAR VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Benepali 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

4 napunjene štrcaljke
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

Povucite radi otvaranja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Za druge detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Datum bacanja: _____

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1074/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Benepali 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA (50 mg 2 NAPUNJENE ŠTRCALJKE) BEZ PLAVOG OKVIRA****1. NAZIV LIJEKA**

Benepali 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

2 napunjene štrcaljke
Ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

Otvorite

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Za druge detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEĆU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**13. BROJ SERIJE**

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Benepali 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA (50 mg NAPUNJENA ŠTRCALJKA)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Benepali 50 mg injekcija
etanercept
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg/1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (50 mg NAPUNJENA BRIZGALICA)****1. NAZIV LIJEKA**

Benepali 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

4 napunjene brizgalice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

Povucite radi otvaranja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za druge detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Datum bacanja: _____

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEĆU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1074/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Benepali 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE OD 12 (S PLAVIM OKVIROM)****1. NAZIV LIJEKA**

Benepali 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 12 (3 pakiranja po 4) napunjene brizgalice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za druge detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1074/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Benepali 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**MEĐUKUTIJA UNUTAR VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Benepali 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

4 napunjene brizgalice
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

Povucite radi otvaranja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Za druge detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Datum bacanja: _____

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEĆU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1074/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Benepali 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA (50 mg 2 NAPUNJENE BRIZGALICE) BEZ PLAVOG OKVIRA****1. NAZIV LIJEKA**

Benepali 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

2 napunjene brizgalice
Ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.

Otvorite

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za druge detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**13. BROJ SERIJE**

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Benepali 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA (50 mg NAPUNJENA BRIZGALICA)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Benepali 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
etanercept
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg/1 ml

6. DRUGO

Kartica za bolesnika

**Benepali
etanercept**

Ova kartica sadrži važne sigurnosne podatke s kojima trebate biti upoznati prije nego primite Benepali, kao i tijekom liječenja lijekom Benepalijem. Ako Vam ove informacije nisu razumljive, zamolite svog liječnika da Vam ih objasni.

- Pokažite ovu karticu svakom liječniku koji je uključen u Vaše liječenje ili liječenje Vašeg djeteta.

Infekcije

Benepali može povećati Vaš rizik za razvoj infekcije, koja može biti i ozbiljna.

- Ako imate infekciju, ne smijete primjenjivati Benepali. Ako niste sigurni, upitajte svog liječnika.
- Ako se kod Vas pojave simptomi koji ukazuju na postojanje infekcije, poput vrućice, ustrajnog kašla, gubitka tjelesne težine ili bezvoljnosti, odmah se obratite liječniku.
- Trebalo bi provjeriti bolujete li od tuberkuloze (TBC). Zamolite svog liječnika da u nastavku zabilježi datum i rezultat Vašeg zadnjeg probira na TBC:

Test: _____ Test: _____

Datum: _____ Datum: _____

Rezultat: _____ Rezultat: _____

- Zamolite svog liječnika da upiše ostale lijekove koje koristite, a koji mogu povećati rizik za nastanak infekcije.

Kongestivno zatajenje srca

- Ako bolujete od kongestivnog zatajenja srca i smatrate da se Vaši simptomi (npr. nedostatak zraka i oticanje stopala) pogoršavaju, ili iznova osjećate te simptome, odmah se obratite liječniku.

Ostali podaci (molimo ispunite)

Ime bolesnika: _____

Ime liječnika: _____

Tel. br. liječnika: _____

- Ovu karticu nosite sa sobom još 2 mjeseca nakon što ste primili posljednju dozu lijeka lijeka Benepali, jer se nuspojave mogu javiti nakon posljednje doze.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Benepali 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki etanercept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš će Vam liječnik dati i Karticu za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije s kojima trebate biti upoznati prije i tijekom liječenja Benepalijem.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili onima djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Benepali i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Benepali
3. Kako primjenjivati Benepali
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Benepali
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za primjenu (vidjeti na poledini)

1. Što je Benepali i za što se koristi

Benepali sadrži djelatnu tvar etanercept.

Benepali je lijek napravljen od dva ljudska proteina. Koči aktivnost jednog proteina koji u tijelu koji uzrokuje upalu. Benepali smanjuje upalu povezану s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi od 18 ili više godina) Benepali se može primijeniti za liječenje:

- umjerenog ili teškog **reumatoidnog artritisa**;
- **psorijatičnog artritisa**;
- teškog **aksijalnog spondiloartritisa** uključujući **ankilozantni spondilitis**;
- umjerene ili teške **plak psorijaze**.

U svakom od tih slučajeva Benepali se primjenjuje kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

Pri liječenju **reumatoidnog artritisa** Benepali se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno. Bilo da se Benepali primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, Benepali može usporiti razvoj oštećenja na Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritisom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika sa **psorijatičnim artritisom** koji zahvaća više zglobova Benepali može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

Benepali može usporiti napredovanje struktturnog oštećenja zglobova koje uzrokuje bolest kod bolesnika s **više simetrično bolnih ili otečenih zglobova** (npr. šake, zapeša i stopala).

Benepali se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:
 - Poliartikularni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života i tjelesne težine 62,5 kg ili više.
 - Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više.
- Artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršenih 12 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška plak psorijaza u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Benepali

Nemojte primjenjivati Benepali

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite **alergični na etanercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka** (naveden u dijelu 6). Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Benepali i odmah se obratite svome liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja **ozbiljne infekcije krvi** zvane sepsa. Ako niste sigurni, molimo da se obratite svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate **bilo kakvu infekciju**. Ako niste sigurni, molimo da se obratite svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite lijek Benepali.

- **Alergijske reakcije:** Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Benepali i odmah se obratite svome liječniku.
- **Infekcije/operacija:** Ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje Benepalijem.
- **Infekcije/šećerna bolest:** Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali infekciju koja se vraćala ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/praćenje:** Obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti da Vas nastavi pratiti zbog moguće prisutnosti infekcije nakon što ste prestali primjenjivati Benepali.
- **Tuberkuloza:** Budući da su u bolesnika koju su liječeni Benepalijem opisani slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju Benepalijem. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete Vašem liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput ustrajnog kašlja, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite svog liječnika.

- **Hepatitis B:** Obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi ili dijete započnete liječenje Benepalijem. Liječenje Benepalijem može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati primjenjivati Benepali.
- **Hepatitis C:** Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje Benepalijem u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvne slike:** Ako Vi ili dijete imate bilo koji od sljedećih znakova ili simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili bljedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće po život opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja Benepalijem.
- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** Obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježničke moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje Benepalijem primjereno za Vas.
- **Kongestivno zatajenje srca:** Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene Benepalija.
- **Rak:** Prije nego započnete liječenje Benepalijem obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak. Bolesnici s teškim reumatoidnim artritisom, koji boluju duže vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka. Djeca i odrasli liječeni Benepalijem mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka. U neke djece i adolescenata koji su liječeni etanerceptom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod. Neki od bolesnika koji su primali Benepali razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.
- **Vodene kozice:** Obavijestite svojeg liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene Benepalija. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Alkoholizam:** Benepali se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitis-a povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete o kojem skrbite u anamnezi imate alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** Benepali se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate Wegenerovu granulomatozu, obavijestite o tome svog liječnika.
- **Antidijabetici:** Obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Vaš liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja Benepalijem uzimati manju količinu antidijabetičkog lijeka.
- **Cijepljenja:** Neka cijepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja Benepalijem. Prije nego Vi ili dijete primite bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Djeca i adolescenti

Benepali nije indiciran za primjenu u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 62,5 kg.

- **Cijepljenje:** ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije nego se započne liječenje Benepalijem. Neka cijepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja Benepalijem. Prije nego Vi ili dijete primite bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Benepali se obično ne bi smio primjenjivati u djece s poliartikularnim artritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 62,5 kg, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina ili tjelesne težine manje od 62,5 kg, niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina ili tjelesne težine manje od 62,5 kg.

Drugi lijekovi i Benepali

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin).

Vi ili Vaše dijete **ne biste smjeli** primjenjivati Benepali s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ženama koje mogu zatrudnjeti potrebno je savjetovati da koriste odgovarajući način kontracepcije kako bi spriječile trudnoću tijekom liječenja Benepalijem i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Benepali se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Ako primite Benepali tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila etanercept u usporedbi s majkama koje nisu primile etanercept ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala etanercept tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete. Obratite se svom liječniku ako želite dojiti tijekom liječenja Benepalijem. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi Benepalia tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nema dostupnih podataka utječe li Benepali na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Benepali sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 25 mg, odnosno zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Benepali

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje Benepalija prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Primjena u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina)

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondioloartritis uključujući ankilozantni spondilitis

Uobičajena doza je 25 mg primijenjeno dvaput tjedno ili 50 mg jednom tjedno injekcijom pod kožu.

Međutim, liječnik može odrediti drukčiju učestalost primjene Benepalija.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, može se davati 50 mg dva puta tjedno do najviše 12 tjedana nakon čega slijedi 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati Benepali i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako Benepali nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će odrediti točnu dozu za dijete i propisat će odgovarajuću jačinu etanercepta.

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine 62,5 kg ili više mogu primiti dozu od 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg jednom tjedno primjenom napunjene štrcaljke ili napunjene brizgalice s fiksnom dozom.

Dostupni su i drugi pripravci etanercepta s odgovarajućim farmaceutskim oblicima za primjenu u djece.

Za poliartikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine i tjelesne težine 62,5 kg ili više, ili artritis povezan s entezitism ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina i tjelesne težine 62,5 kg ili više, uobičajena doza je 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina i tjelesne težine 62,5 kg ili više, uobičajena doza je 50 mg i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako Benepali ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Liječnik će Vam dati detaljne upute kako pripremiti lijek i kako odrediti odgovarajuću dozu.

Način i put primjene

Benepali se daje injekcijom pod kožu (supkutano).

Detaljne upute kako ubrizgati Benepali nalaze se u dijelu 7 „Uputa za primjenu“. Nemojte miješati otopinu Benepalija niti s jednim drugim lijekom.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti Benepali.

Ako primijenite više Benepalija nego što ste trebali

Ako ste primijenili više Benepalija nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), **odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom.** Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Benepali

Ako ste zaboravili primijeniti dozu, trebate je ubrizgati čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća doza na redu sljedeći dan; u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Benepali

Nakon prestanka primjene lijeka simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem Benepalija. **Odmah obavijestite svog liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.**

- Tegobe s gutanjem ili disanjem
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala

- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline
- Jaki osip, svrbež ili koprivnjača (izdignite mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na Benepali, stoga je potrebno odmah zatražiti pomoć liječnika.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova, možda ćete Vi ili Vaše dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova i infekciju krvi) kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabosću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima;
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili bljedilo;
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge;
- Znakovi **zatajivanja srca ili pogoršanja zatajenja srca**, kao što su zamor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće u vratu ili trbuhi, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana;
- Znakovi **raka**: rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez боли), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži;
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu), kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid;
- Znakovi lupusa ili sindroma sličnog lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor;
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu biti smrtonosna). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se обратите svom liječniku ili otidite na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Druge nuspojave

Poznate nuspojave Benepalija uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često** (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)
Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje) (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često; u nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu nedavne primjene injekcije); i glavobolja.
- **Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
Alergijske reakcije; vrućica; osip; svrbež, nastanak protutijela na vlastito tkivo (autoprotofijela).
- **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; smanjenje broja crvenih krvnih stanica; smanjenje broja bijelih krvnih stanica; smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjača (izdignite mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povišenih jetrenih enzima je česta); grčevi i bol u trbuhi, proljev, gubitak težine ili krv u stolici (znakovi problema s crijevima).

- **Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istovremeno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijelih krvnih stanica; poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili leđne moždine); tuberkuloza; novi nastupi kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom sličan lupusu (simptomi mogu uključivati osip produženog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mješurića i ljuštenja kože; upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost je manje česta); poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost upale ili ožiljkastog zacjeljivanja pluća je manje česta); lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici); oportunističke infekcije (koje uključuju tuberkulozu i druge infekcije koje se događaju kada je smanjena otpornost prema bolestima); eritema multifome (upalni kožni osip); kožni vaskulitis (upala krvnih žila kože); oštećenje živaca uključujući Guillain-Barréov sindrom (ozbiljna bolest može utjecati na disanje i oštetići tjelesne organe); oštećenje sićušnih filtera u Vašim bubrežima koje dovodi do slabe funkcije bubrega (glomerulonefritis).
- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice; toksička epidermalna nekroliza (ozbiljna, po život opasna kožna bolest).
- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); Kaposijev sarkom (rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože); listerioza (bakterijska infekcija).

Nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanima gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Benepali

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici napunjene štrcaljke iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što izvadite štrcaljku iz hladnjaka, **pričekajte približno 30 minuta kako bi otopina**

Benepali u štrcaljki postigla sobnu temperaturu. Nemojte je zagrijavati ni na koji drugi način. Tada se preporučuje odmah primijeniti lijek.

Benepali se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 30°C tijekom neprekinutog razdoblja do najduže 31 dan poslije čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak. Benepali treba baciti ako se ne primijeni u roku od 31 dan nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se zabilježiti datum kada je Benepali izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega Benepali treba baciti (do 31 dan od vađenja iz hladnjaka).

Pregledajte vizualno otopinu u štrcaljki. Trebala bi biti bistra do blago opalescentna, bezbojna ili svjetložuta i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Ovakav izgled je normalan za Benepali. Ovaj lijek se ne smije primjenjivati ako primijetite da je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Benepali sadrži

- Djetalna tvar je etanercept. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta.
- Pomoćne tvari su saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat i voda za injekcije (vidjeti dio 2 „Benepali sadrži natrij“).

Kako Benepali izgleda i sadržaj pakiranja

Benepali se isporučuje kao napunjena štrcaljka koja sadrži bistru do blago opalescentnu, bezbojnu do svjetložutu otopinu za injekciju (injekcija).

Benepali je dostupan u pakiranju koje sadrži 4 napunjene štrcaljke, višekratnom pakiranju koji sadrži 2 kutije, svaka s 4 napunjene štrcaljke i višekratnom pakiranju koje sadrži 6 kutija, svaka s 4 napunjene štrcaljke. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

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

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

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

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

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

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

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

România
Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 344

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

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

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

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

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za primjenu

Pročitajte upute za primjenu prije nego počnete primjenjivati Benepali i svaki put kada na recept podignite nova pakiranja lijeka. Mogu sadržavati nove informacije.

- **Nemojte** pokušavati sami sebi dati injekciju dok Vam lječnik ili medicinska sestra ne pokažu kako to učiniti.

Napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu koja sadrži jednu dozu Benepalija od 25 mg.

Odaberite dobro osvijetljenu i čistu površinu i prikopite sve što Vam je potrebno:

- **Novu napunjenu štrcaljku Benepalija**



- Napunjenu štrcaljku **nemojte** tresti.

Nije uključeno u pakiranju:

- **1 alkoholni tupfer, mala kompresa od gaze i flaster**



- **Spremnik za odlaganje oštih predmeta**



A. Prije nego li počnete

1. Pregledajte napunjenu štrcaljku:

Provjerite datum roka valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke.

- **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku kojoj je istekao rok valjanosti.
- **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku ako je pala na tvrdnu podlogu. Dijelovi unutar napunjene štrcaljke mogu biti slomljeni.
- **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku kojoj nedostaje poklopac za iglu ili nije dobro pričvršćen.

2. Pregledajte otopinu:

Pogledajte lijek u napunjenoj štrcaljki.

Otopina treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna ili svijetložuta i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina.

- **Nemojte** koristiti otopinu ako je promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih.

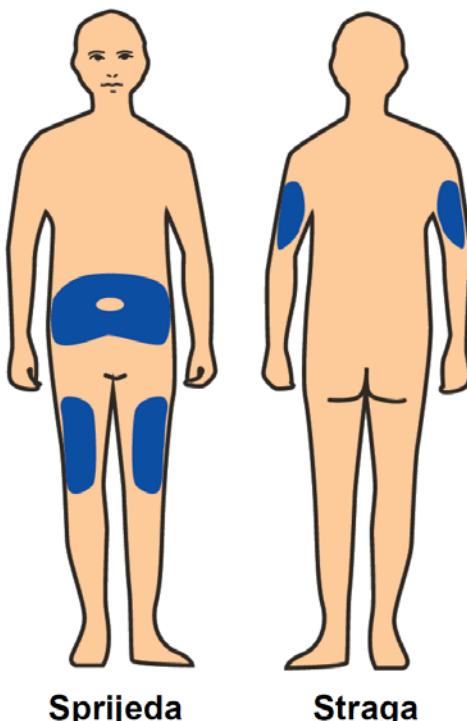
3. Omogućite da lijek postigne sobnu temperaturu:

Izvadite jednu napunjenu štrcaljku iz hladnjaka i prije davanja injekcije ostavite je najmanje 30 minuta na sobnoj temperaturi.

Ovo je važno jer tako lijek postaje jednostavniji i ugodniji za injekciju.

- **Nemojte** skidati poklopac s igle prije nego ste spremni dati injekciju.
- Za grijanje Benepalija **nemojte** koristiti izvore topline poput mikrovalne pećnice ili tople vode.

4. Izaberite mjesto za injekciju:



Napunjena štrcaljka lijeka Benepali namijenjena je za potkožnu (supkutanu) injekciju.

Injekciju treba dati u bedro, trbuš ili vanjsku stranu nadlaktice (pogledati sliku lijevo).

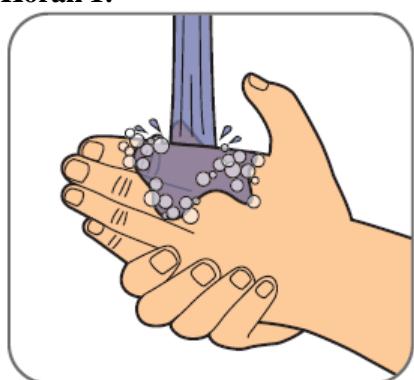
Sa svakom injekcijom mijenjajte mjesto injekcije.

Ako injekciju dajete u trbuš odaberite mjesto koje je barem 5 cm udaljeno od pupka.

- **Nemojte** dati injekciju u kožu koja je crvena, tvrda, ima modrice ili je osjetljiva.
- **Nemojte** dati injekciju u ožiljke ili strije.
- Ako bolujete od psorijaze, **nemojte** dati injekciju u područja kože koja su izdignuta, zadebljala, crvena ili se ljuskaju, ili su oštećena.

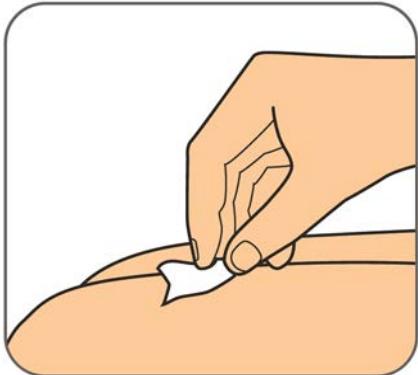
B. Koraci za davanje injekcije

Korak 1:



Operite ruke vodom i sapunom.

Korak 2:

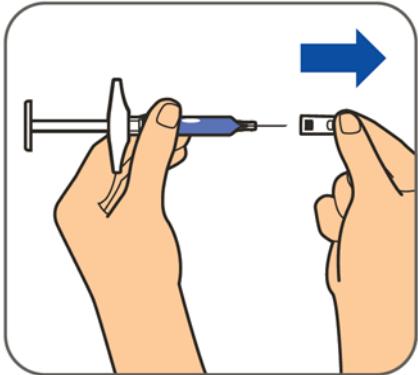


Obrišite kožu na mjestu injekcije alkoholnim tupferom.

Pogledajte „Odaberite mjesto injekcije“ za smjernice koje mjesto odabratи.

- **Nemojte** ponovno dirati odabranо mjesto prije davanja injekcije.

Korak 3:



Povucite ravno poklopac igle i bacite ga u koš za otpad ili odložite u spremnik za odlaganje oštih predmeta.

Pogledajte „Odaberite mjesto injekcije“ za smjernice koje mjesto odabratи.

- Dok skidate poklopac igle, **nemojte** ga zakretati ni savijati jer to može oštetiti iglu.
- Dok skidate poklopac igle, **nemojte** dodirivati klip štrcaljke.
- **Poklopac igle nikad nemojte vraćati na iglu.**

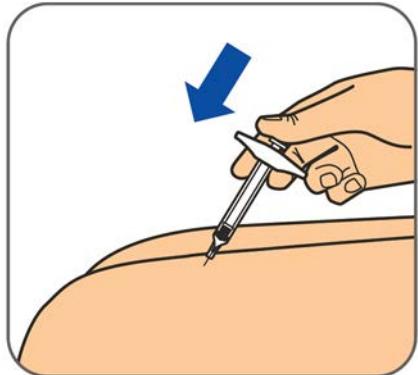
Korak 4:



Nježno uhvatite nabor očišćene kože na mjestu injekcije. Napunjenu štrcaljku držite pod kutem od 45 stupnjeva u odnosu na kožu. Brzim pokretom, poput strelice, ubodite iglu cijelom dužinom u kožu.

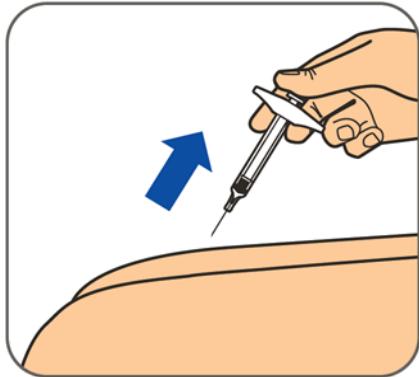
Nakon što potpuno uvedete iglu u kožu možete otpustiti nabor kože.

Korak 5:



Polako potisnite klip kako biste ubrizgali svu Benepali otopinu.

Korak 6:



Kad je štrcaljka prazna izvucite iglu iz kože pod istim kutom kako ste je uboli.

- **Nikada** ne vraćajte poklopac na iglu. Vraćanjem poklopca na iglu možete se ubesti.

Zbrinjavanje:



Cijelu štrcaljku odložite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta.

Pitajte svog zdravstvenog djelatnika za upute kako na odgovarajući način zbrinuti puni spremnik za odlaganje oštrih predmeta. Spremnike za odlaganje oštrih predmeta možete nabaviti u ljekarni.

- Spremnik za odlaganje oštrih predmeta **nemojte** zbrinjavati s kućnim otpadom.
- **Nemojte** reciklirati.
- Benepali napunjene štrcaljke **nemojte** ponovno koristiti.
- **Uvijek čuvajte spremnik izvan pogleda i dohvata djece.**

C. Njega mjesta injekcije

Ako se na mjestu injekcije pojavi krvarenje, pritisnite ga tupferom od gaze.

- Mjesto injekcije **nemojte** trljati.

Ako je potrebno, mjesto injekcije prekrijte flasterom.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Benepali 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki etanercept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš će Vam liječnik dati i Karticu za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije s kojima trebate biti upoznati prije i tijekom liječenja Benepalijem.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili onima djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Benepali i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Benepali
3. Kako primjenjivati Benepali
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Benepali
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za primjenu (vidjeti na poledini)

1. Što je Benepali i za što se koristi

Benepali sadrži djelatnu tvar etanercept.

Benepali je lijek napravljen od dva ljudska proteina. Koči aktivnost jednog proteina koji u tijelu koji uzrokuje upalu. Benepali smanjuje upalu povezану s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi od 18 ili više godina) Benepali se može primijeniti za liječenje:

- umjerenog ili teškog **reumatoidnog artritisa**;
- **psorijatičnog artritisa**;
- teškog **aksijalnog spondiloartritisa** uključujući **ankilozantni spondilitis**;
- umjerene ili teške **plak psorijaze**.

U svakom od tih slučajeva Benepali se primjenjuje kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

Pri liječenju **reumatoidnog artritisa** Benepali se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno. Bilo da se Benepali primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, Benepali može usporiti razvoj oštećenja na Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritisom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika sa **psorijatičnim artritisom** koji zahvaća više zglobova Benepali može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

Benepali može usporiti napredovanje struktturnog oštećenja zglobova koje uzrokuje bolest kod bolesnika s **više simetrično bolnih ili otečenih zglobova** (npr. šake, zapešća i stopala).

Benepali se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:
 - Poliartikularni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života i tjelesne težine 62,5 kg ili više.
 - Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više.
- Artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršenih 12 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška plak psorijaza u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Benepali

Nemojte primjenjivati Benepali

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite **alergični na etanercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka** (naveden u dijelu 6). Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Benepali i odmah se obratite svome liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja **ozbiljne infekcije krvi** zvane sepsa. Ako niste sigurni, molimo da se obratite svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate **bilo kakvu infekciju**. Ako niste sigurni, molimo da se obratite svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite lijek Benepali.

- **Alergijske reakcije:** Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Benepali i odmah se obratite svome liječniku.
- **Infekcije/operacija:** Ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje Benepalijem.
- **Infekcije/šećerna bolest:** Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali infekciju koja se vraćala ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/praćenje:** Obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti da Vas nastavi pratiti zbog moguće prisutnosti infekcije nakon što ste prestali primjenjivati Benepali.
- **Tuberkuloza:** Budući da su u bolesnika koju su liječeni Benepalijem opisani slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju Benepalijem. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete Vašem liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput ustrajnog kašlja, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite svog liječnika.
- **Hepatitis B:** Obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi

ili dijete započnete liječenje Benepalijem. Liječenje Benepalijem može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati primjenjivati Benepali.

- **Hepatitis C:** Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje Benepalijem u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvne slike:** Ako Vi ili dijete imate bilo koji od sljedećih znakova ili simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili bljedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće po život opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja Benepalijem.
- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** Obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježničke moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje Benepalijem primjerenog za Vas.
- **Kongestivno zatajenje srca:** Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene Benepalija.
- **Rak:** Prije nego započnete liječenje Benepalijem obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak. Bolesnici s teškim reumatoidnim artritisom, koji boluju duže vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka. Djeca i odrasli liječeni Benepalijem mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka. U neke djece i adolescenata koji su liječeni etanerceptom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod. Neki od bolesnika koji su primali Benepali razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.
- **Vodene kozice:** Obavijestite svojeg liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene Benepalija. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Alkoholizam:** Benepali se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete o kojem skrbite u anamnezi imate alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** Benepali se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate Wegenerovu granulomatozu, obavijestite o tome svog liječnika.
- **Antidijabetici:** Obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Vaš liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja Benepalijem uzimati manju količinu antidijabetičkog lijeka.
- **Cijepljenja:** Neka cjepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja Benepalijem. Prije nego Vi ili dijete primite bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Djeca i adolescenti

Benepali nije indiciran za primjenu u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 62,5 kg.

- **Cijepljenje:** ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije nego se započne liječenje Benepalijem. Neka cjepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala давати за vrijeme liječenja Benepalijem. Prije nego Vi ili dijete primite bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Benepali se obično ne bi smio primjenjivati u djece s poliartikularnim artritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 62,5 kg, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina ili tjelesne težine manje od 62,5 kg, niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina ili tjelesne težine manje od 62,5 kg.

Drugi lijekovi i Benepali

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin).

Vi ili Vaše dijete **ne biste smjeli** primjenjivati Benepali s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ženama koje mogu zatrudnjeti potrebno je savjetovati da koriste odgovarajući način kontracepcije kako bi spriječile trudnoću tijekom liječenja Benepalijem i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Benepali se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Ako primite Benepali tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila etanercept u usporedbi s majkama koje nisu primile etanercept ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala etanercept tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete. Obratite se svom liječniku ako želite dojiti tijekom liječenja Benepalijem. Važno je da prije cijepanja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi Benepalia tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nema dostupnih podataka utječe li Benepali na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Benepali sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 50 mg, odnosno zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Benepali

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje Benepalija prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Primjena u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina)

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondioartritis uključujući ankilozantni spondilitis

Uobičajena doza je 50 mg primijenjeno jednom tjedno injekcijom pod kožu.

Međutim, liječnik može odrediti drukčiju učestalost primjene Benepalija.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, može se davati 50 mg dva puta tjedno do najviše 12 tjedana nakon čega slijedi 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati Benepali i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako Benepali nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će odrediti točnu dozu za dijete i propisat će odgovarajuću jačinu etanercepta.

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine 62,5 kg ili više mogu primiti dozu od 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg jednom tjedno primjenom napunjene štrcaljke ili napunjene brizgalice s fiksnom dozom.

Dostupni su i drugi pripravci etanercepta s odgovarajućim farmaceutskim oblicima za primjenu u djece.

Za poliartikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine i tjelesne težine 62,5 kg ili više, ili artritis povezan s entezitism ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina i tjelesne težine 62,5 kg ili više, uobičajena doza je 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina i tjelesne težine 62,5 kg ili više, uobičajena doza je 50 mg i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako Benepali ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Liječnik će Vam dati detaljne upute kako pripremiti lijek i kako odrediti odgovarajuću dozu.

Način i put primjene

Benepali se daje injekcijom pod kožu (supkutano).

Detaljne upute kako ubrizgati Benepali nalaze se u dijelu 7 „Uputa za primjenu“. Nemojte miješati otopinu Benepalija niti s jednim drugim lijekom.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti Benepali.

Ako primijenite više Benepalija nego što ste trebali

Ako ste primijenili više Benepalija nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), **odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom.** Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Benepali

Ako ste zaboravili primijeniti dozu, trebate je ubrizgati čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća doza na redu sljedeći dan; u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Benepali

Nakon prestanka primjene lijeka simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem Benepalija. **Odmah obavijestite svog liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.**

- Tegobe s gutanjem ili disanjem
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala

- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline
- Jaki osip, svrbež ili koprivnjača (izdignite mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na Benepali, stoga je potrebno odmah zatražiti pomoć liječnika.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova, možda ćete Vi ili Vaše dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova i infekciju krvi) kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima;
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili bljedilo;
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge;
- Znakovi **zatajivanja srca ili pogoršanja zatajenja srca**, kao što su zamor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće u vratu ili trbuhi, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana;
- Znakovi **raka**: rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez боли), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži;
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu), kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid;
- Znakovi lupusa ili sindroma sličnog lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor;
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu biti smrtonosna). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se обратите svom liječniku ili otidite na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Druge nuspojave

Poznate nuspojave Benepalija uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često** (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)
Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje) (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često; u nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu nedavne primjene injekcije); i glavobolja.
- **Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
Alergijske reakcije; vrućica; osip; svrbež, nastanak protutijela na vlastito tkivo (autoprotofijela).
- **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; smanjenje broja crvenih krvnih stanica; smanjenje broja bijelih krvnih stanica; smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjača (izdignite mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povišenih jetrenih enzima je česta); grčevi i bol u trbuhi, proljev, gubitak težine ili krv u stolici (znakovi problema s crijevima).

- **Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istovremeno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijelih krvnih stanica; poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili leđne moždine); tuberkuloza; novi nastupi kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom sličan lupusu (simptomi mogu uključivati osip produženog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mješurića i ljuštenja kože; upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost je manje česta); poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost upale ili ožiljkastog zacjeljivanja pluća je manje česta); lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici); oportunističke infekcije (koje uključuju tuberkulozu i druge infekcije koje se događaju kada je smanjena otpornost prema bolestima); eritema multifome (upalni kožni osip); kožni vaskulitis (upala krvnih žila kože); oštećenje živaca uključujući Guillain-Barréov sindrom (ozbiljna bolest može utjecati na disanje i oštetići tjelesne organe); oštećenje sićušnih filtera u Vašim bubrežima koje dovodi do slabe funkcije bubrega (glomerulonefritis).
- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice; toksička epidermalna nekroliza (ozbiljna, po život opasna kožna bolest).
- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); Kaposijev sarkom (rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože); listerioza (bakterijska infekcija).

Nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanima gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Benepali

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici napunjene štrcaljke iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što izvadite štrcaljku iz hladnjaka, **pričekajte približno 30 minuta kako bi otopina**

Benepali u štrcaljki postigla sobnu temperaturu. Nemojte je zagrijavati ni na koji drugi način. Tada se preporučuje odmah primijeniti lijek.

Benepali se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 30°C tijekom neprekinutog razdoblja do najduže 31 dan poslije čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak. Benepali treba baciti ako se ne primijeni u roku od 31 dan nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se zabilježiti datum kada je Benepali izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega Benepali treba baciti (do 31 dan od vađenja iz hladnjaka).

Pregledajte vizualno otopinu u štrcaljki. Trebala bi biti bistra do blago opalescentna, bezbojna ili svjetložuta i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Ovakav izgled je normalan za Benepali. Ovaj lijek se ne smije primjenjivati ako primijetite da je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Benepali sadrži

- Djetalna tvar je etanercept. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg etanercepta.
- Pomoćne tvari su saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat i voda za injekcije (vidjeti dio 2 „Benepali sadrži natrij“).

Kako Benepali izgleda i sadržaj pakiranja

Benepali se isporučuje kao napunjena štrcaljka koja sadrži bistru do blago opalescentnu, bezbojnu do svjetložutu otopinu za injekciju (injekcija).

Benepali je dostupan u pakiranju koje sadrži 4 napunjene štrcaljke i višestrukom pakiranju koje sadrži 3 kutije sa po 4 napunjene štrcaljke. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

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

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

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

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

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

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

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

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

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

România
Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 344

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

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

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

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za primjenu

Pročitajte upute za primjenu prije nego počnete primjenjivati Benepali i svaki puta kada na recept podignite nova pakiranja lijeka. Mogu sadržavati nove informacije.

- **Nemojte** pokušavati sami sebi dati injekciju dok Vam lječnik ili medicinska sestra ne pokažu kako to učiniti.

Napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu koja sadrži jednu dozu Benepalija od 50 mg.

Odaberite dobro osvijetljenu i čistu površinu i prikopite sve što Vam je potrebno:

- **Novu napunjenu štrcaljku Benepalija**



- Napunjenu štrcaljku **nemojte** tresti.

Nije uključeno u pakiranju:

- **1 alkoholni tupfer, mala kompresa od gaze i flaster**



- **Spremnik za odlaganje oštih predmeta**



A. Prije nego li počnete

1. Pregledajte napunjenu štrcaljku:

Provjerite datum roka valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke.

- **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku kojoj je istekao rok valjanosti.
- **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku ako je pala na tvrdu podlogu. Dijelovi unutar napunjene štrcaljke mogu biti slomljeni.
- **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku kojoj nedostaje poklopac za iglu ili nije dobro pričvršćen.

2. Pregledajte otopinu:

Pogledajte lijek u napunjenoj štrcaljki.

Otopina treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna ili svijetložuta i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina.

- **Nemojte** koristiti otopinu ako je promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih.

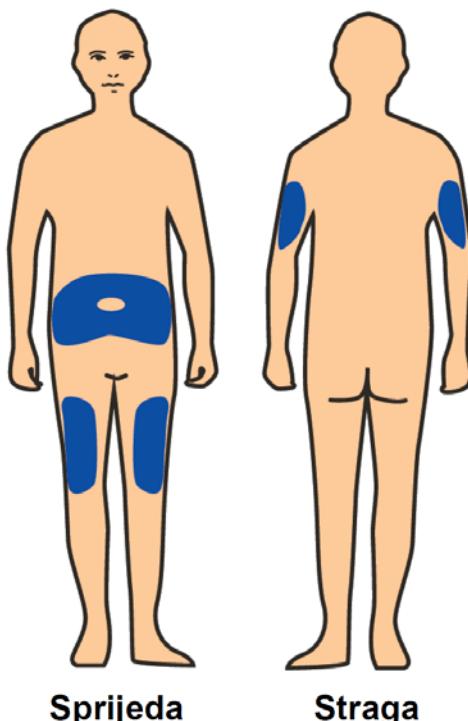
3. Omogućite da lijek postigne sobnu temperaturu:

Izvadite jednu napunjenu štrcaljku iz hladnjaka i prije davanja injekcije ostavite je najmanje 30 minuta na sobnoj temperaturi.

Ovo je važno jer tako lijek postaje jednostavniji i ugodniji za injekciju.

- **Nemojte** skidati poklopac s igle prije nego ste spremni dati injekciju.
- Za grijanje Benepalija **nemojte** koristiti izvore topline poput mikrovalne pećnice ili tople vode.

4. Izaberite mjesto za injekciju:



Napunjena štrcaljka lijeka Benepali namijenjena je za potkožnu (supkutanu) injekciju. Injekciju treba dati u bedro, trbuš ili vanjsku stranu nadlaktice (pogledati sliku lijevo).

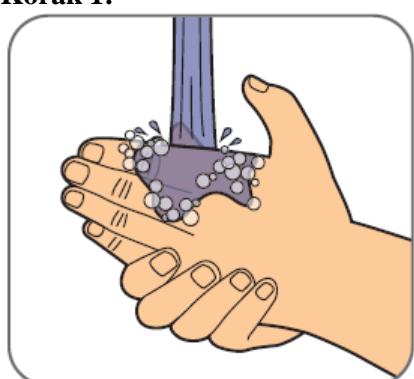
Sa svakom injekcijom mijenjajte mjesto injekcije.

Ako injekciju dajete u trbuš odaberite mjesto koje je barem 5 cm udaljeno od pupka.

- **Nemojte** dati injekciju u kožu koja je crvena, tvrda, ima modrice ili je osjetljiva.
- **Nemojte** dati injekciju u ožiljke ili strije.
- Ako bolujete od psorijaze, **nemojte** dati injekciju u područja kože koja su izdignuta, zadebljala, crvena ili se ljuskaju, ili su oštećena.

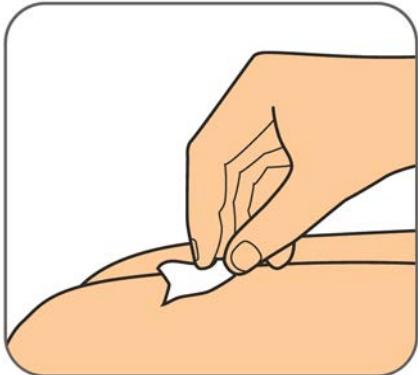
B. Koraci za davanje injekcije

Korak 1:



Operite ruke vodom i sapunom.

Korak 2:

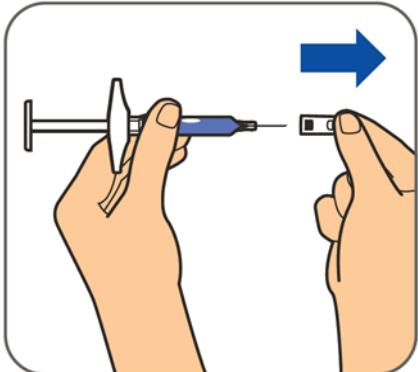


Obrišite kožu na mjestu injekcije alkoholnim tupferom.

Pogledajte „Odaberite mjesto injekcije“ za smjernice koje mjesto odabratи.

- **Nemojte** ponovno dirati odabranо mjesto prije davanja injekcije.

Korak 3:



Povucite ravno poklopac igle i bacite ga u koš za otpad ili odložite u spremnik za odlaganje oštih predmeta.

Pogledajte „Odaberite mjesto injekcije“ za smjernice koje mjesto odabratи.

- Dok skidate poklopac igle, **nemojte** ga zakretati ni savijati jer to može oštetiti iglu.
- Dok skidate poklopac igle, **nemojte** dodirivati klip štrcaljke.
- **Poklopac igle nikad nemojte vraćati na iglu.**

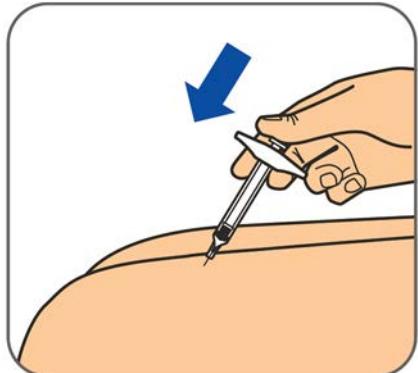
Korak 4:



Nježno uhvatite nabor očišćene kože na mjestu injekcije. Napunjenu štrcaljku držite pod kutem od 45 stupnjeva u odnosu na kožu. Brzim pokretom, poput strelice, ubodite iglu cijelom dužinom u kožu.

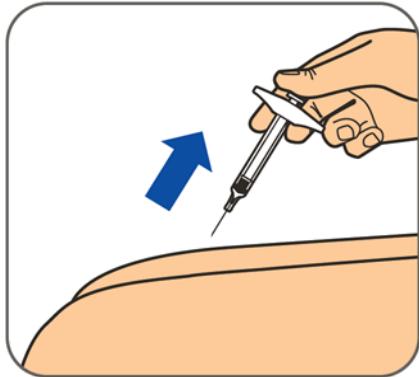
Nakon što potpuno uvedete iglu u kožu možete otpustiti nabor kože.

Korak 5:



Polako potisnite klip kako biste ubrizgali svu Benepali otopinu.

Korak 6:



Kad je štrcaljka prazna izvucite iglu iz kože pod istim kutom kako ste je uboli.

- **Nikada** ne vraćajte poklopac na iglu. Vraćanjem poklopca na iglu možete se ubesti.

Zbrinjavanje:



Cijelu štrcaljku odložite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta.

Pitajte svog zdravstvenog djelatnika za upute kako na odgovarajući način zbrinuti puni spremnik za odlaganje oštrih predmeta. Spremnike za odlaganje oštrih predmeta možete nabaviti u ljekarni.

- Spremnik za odlaganje oštrih predmeta **nemojte** zbrinjavati s kućnim otpadom.
- **Nemojte** reciklirati.
- Benepali napunjene štrcaljke **nemojte** ponovno koristiti.
- **Uvijek čuvajte spremnik izvan pogleda i dohvata djece.**

C. Njega mjesta injekcije

Ako se na mjestu injekcije pojavi krvarenje, pritisnite ga tupferom od gaze.

- Mjesto injekcije **nemojte** trljati.

Ako je potrebno, mjesto injekcije prekrijte flasterom.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Benepali 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici etanercept

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš će Vam liječnik dati i Karticu za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije s kojima trebate biti upoznati prije i tijekom liječenja Benepalijem.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili onima djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Benepali i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Benepali
3. Kako primjenjivati Benepali
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Benepali
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za primjenu (vidjeti na poledini)

1. Što je Benepali i za što se koristi

Benepali sadrži djelatnu tvar etanercept.

Benepali je lijek napravljen od dva ljudska proteina. Koči aktivnost jednog proteina koji u tijelu koji uzrokuje upalu. Benepali smanjuje upalu povezану s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi od 18 ili više godina) Benepali se može primijeniti za liječenje:

- umjereno ili teškog **reumatoidnog artritisa**;
- **psorijatičnog artritisa**;
- teškog **aksijalnog spondiloartritisa** uključujući **ankilozantni spondilitis**;
- umjerene ili teške **plak psorijaze**.

U svakom od tih slučajeva Benepali se primjenjuje kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

Pri liječenju **reumatoidnog artritisa** Benepali se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno. Bilo da se Benepali primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, Benepali može usporiti razvoj oštećenja na Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritisom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika sa **psorijatičnim artritisom** koji zahvaća više zglobova Benepali može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

Benepali može usporiti napredovanje struktturnog oštećenja zglobova koje uzrokuje bolest kod bolesnika s **više simetrično bolnih ili otečenih zglobova** (npr. šake, zapešća i stopala).

Benepali se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:
 - Poliartikularni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života i tjelesne težine 62,5 kg ili više.
 - Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više.
- Artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršenih 12 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška plak psorijaza u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Benepali

Nemojte primjenjivati Benepali

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite **alergični na etanercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka** (naveden u dijelu 6). Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Benepali i odmah se obratite svome liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja **ozbiljne infekcije krvi** zvane sepsa. Ako niste sigurni, molimo da se obratite svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate **bilo kakvu infekciju**. Ako niste sigurni, molimo da se obratite svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite lijek Benepali.

- **Alergijske reakcije:** Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Benepali i odmah se obratite svome liječniku.
- **Infekcije/operacija:** Ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje Benepalijem.
- **Infekcije/šećerna bolest:** Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali infekciju koja se vraćala ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/praćenje:** Obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti da Vas nastavi pratiti zbog moguće prisutnosti infekcije nakon što ste prestali primjenjivati Benepali.
- **Tuberkuloza:** Budući da su u bolesnika koju su liječeni Benepalijem opisani slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju Benepalijem. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete Vašem liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput ustrajnog kašlja, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite svog liječnika.
- **Hepatitis B:** Obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi

ili dijete započnete liječenje Benepalijem. Liječenje Benepalijem može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati primjenjivati Benepali.

- **Hepatitis C:** Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje Benepalijem u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvne slike:** Ako Vi ili dijete imate bilo koji od sljedećih znakova ili simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili bljedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće po život opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja Benepalijem.
- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** Obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježničke moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje Benepalijem primjerenog za Vas.
- **Kongestivno zatajenje srca:** Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene Benepalija.
- **Rak:** Prije nego započnete liječenje Benepalijem obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak. Bolesnici s teškim reumatoidnim artritisom, koji boluju duže vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka. Djeca i odrasli liječeni Benepalijem mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka. U neke djece i adolescenata koji su liječeni etanerceptom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod. Neki od bolesnika koji su primali Benepali razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.
- **Vodene kozice:** Obavijestite svojeg liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene Benepalija. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Alkoholizam:** Benepali se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete o kojem skrbite u anamnezi imate alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** Benepali se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate Wegenerovu granulomatozu, obavijestite o tome svog liječnika.
- **Antidijabetici:** Obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Vaš liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja Benepalijem uzimati manju količinu antidijabetičkog lijeka.
- **Cijepljenja:** Neka cjepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja Benepalijem. Prije nego Vi ili dijete primite bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Djeca i adolescenti

Benepali nije indiciran za primjenu u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 62,5 kg.

- **Cijepljenje:** ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije nego se započne liječenje Benepalijem. Neka cjepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja Benepalijem. Prije nego Vi ili dijete primite bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Benepali se obično ne bi smio primjenjivati u djece s poliartikularnim artritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 62,5 kg, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina ili tjelesne težine manje od 62,5 kg, niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina ili tjelesne težine manje od 62,5 kg.

Drugi lijekovi i Benepali

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin).

Vi ili Vaše dijete **ne biste smjeli** primjenjivati Benepali s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ženama koje mogu zatrudnjeti potrebno je savjetovati da koriste odgovarajući način kontracepcije kako bi spriječile trudnoću tijekom liječenja Benepalijem i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Benepali se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Ako primite Benepali tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila etanercept u usporedbi s majkama koje nisu primile etanercept ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala etanercept tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete. Obratite se svom liječniku ako želite dojiti tijekom liječenja Benepalijem. Važno je da prije cijepanja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi Benepalia tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nema dostupnih podataka utječe li Benepali na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Benepali sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 50 mg, odnosno zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Benepali

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje Benepalija prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Primjena u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina)

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondioloartritis uključujući ankilozantni spondilitis
Uobičajena doza je 50 mg primijenjeno jednom tjedno injekcijom pod kožu.

Međutim, liječnik može odrediti drukčiju učestalost primjene Benepalija.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, može se davati 50 mg dva puta tjedno do najviše 12 tjedana nakon čega slijedi 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati Benepali i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako Benepali nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će odrediti točnu dozu za dijete i propisat će odgovarajuću jačinu etanercepta.

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine 62,5 kg ili više mogu primiti dozu od 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg jednom tjedno primjenom napunjene štrcaljke ili napunjene brizgalice s fiksnom dozom.

Dostupni su i drugi pripravci etanercepta s odgovarajućim farmaceutskim oblicima za primjenu u djece.

Za poliartikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine i tjelesne težine 62,5 kg ili više, ili artritis povezan s entezitom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina i tjelesne težine 62,5 kg ili više, uobičajena doza je 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina i tjelesne težine 62,5 kg ili više, uobičajena doza je 50 mg i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako Benepali ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek. Liječnik će Vam dati detaljne upute kako pripremiti lijek i kako odrediti odgovarajuću dozu.

Način i put primjene

Benepali se daje injekcijom pod kožu (supkutano).

Detaljne upute kako ubrizgati Benepali nalaze se u dijelu 7 „Uputa za primjenu“. Nemojte miješati otopinu Benepalija niti s jednim drugim lijekom.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti Benepali.

Ako primijenite više Benepalija nego što ste trebali

Ako ste primijenili više Benepalija nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), **odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom.** Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Benepali

Ako ste zaboravili primijeniti dozu, trebate je ubrizgati čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća doza na redu sljedeći dan; u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Benepali

Nakon prestanka primjene lijeka simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem Benepalija. **Odmah obavijestite svog liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.**

- Tegobe s gutanjem ili disanjem
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala
- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline
- Jaki osip, svrbež ili koprivnjača (izdignite mrlje crvene ili bijede kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na Benepali, stoga je potrebno odmah zatražiti pomoć liječnika.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova, možda ćete Vi ili Vaše dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova i infekciju krvi) kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabosću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima;
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili bljedilo;
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge;
- Znakovi **zatajivanja srca ili pogoršanja zatajenja srca**, kao što su zamor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće u vratu ili trbuhi, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana;
- Znakovi **raka**: rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez боли), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži;
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu), kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid;
- Znakovi lupusa ili sindroma sličnog lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor;
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu biti smrtonosna). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se obratite svom liječniku ili otidite na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Druge nuspojave

Poznate nuspojave Benepalija uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često** (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)
Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje) (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često; u nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu nedavne primjene injekcije); i glavobolja.
- **Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
Alergijske reakcije; vrućica; osip; svrbež, nastanak protutijela na vlastito tkivo (autoprotutijela).
- **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; smanjenje broja crvenih krvnih stanica; smanjenje broja bijelih krvnih stanica; smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili bijele kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povisene vrijednosti jetrenih enzima u krv (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povisjenih jetrenih enzima je česta); grčevi i bol u trbuhi, proljev, gubitak težine ili krv u stolici (znakovi problema s crijevima).
- **Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)
Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istovremeno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijelih krvnih stanica; poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabosću i znakovima i simptomima sličnim

onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili ledne moždine); tuberkuloza; novi nastupi kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom sličan lupusu (simptomi mogu uključivati osip produženog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjejhurića i ljuštenja kože; upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost je manje česta); poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost upale ili ožiljkastog zacjeljivanja pluća je manje česta); lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici); oportunističke infekcije (koje uključuju tuberkulozu i druge infekcije koje se događaju kada je smanjena otpornost prema bolestima); eritema multifome (upalni kožni osip); kožni vaskulitis (upala krvnih žila kože); oštećenje živaca uključujući Guillain-Barréov sindrom (ozbiljna bolest može utjecati na disanje i oštetići tjelesne organe); oštećenje sićušnih filtera u Vašim bubrežima koje dovodi do slabe funkcije bubrega (glomerulonefritis).

- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)
Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice; toksička epidermalna nekroliza (ozbiljna, po život opasna kožna bolest).
- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); Kaposijev sarkom (rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože); listerioza (bakterijska infekcija).

Nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanima gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Benepali

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici napunjene brizgalice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što izvadite napunjenu brizgalicu iz hladnjaka, **pričekajte približno 30 minuta kako bi otopina Benepalija u brizgalici postigla sobnu temperaturu**. Nemojte je zagrijavati ni na koji drugi način. Tada se preporučuje odmah primijeniti lijek.

Benepali se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 30°C tijekom neprekinutog razdoblja do najduže 31 dan poslije čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak. Benepali treba baciti ako se ne primjeni u roku od 31 dan nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se

zabilježiti datum kada je Benepali izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega Benepali treba baciti (do 31 dan od vađenja iz hladnjaka).

Pregledajte otopinu u brizgalici tako da pogledate kroz prozirni kontrolni prozorčić. Trebala bi biti bistra do blago opalescentna, bezbojna ili svijetložuta i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Ovakav izgled je normalan za Benepali. Ovaj lijek se ne smije primjenjivati ako primijetite da je otopina promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Benepali sadrži

- Djetalna tvar je etanercept. Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mg etanercepta.
- Pomoćne tvari su saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat i voda za injekcije (vidjeti dio 2 „Benepali sadrži natrij“).

Kako Benepali izgleda i sadržaj pakiranja

Benepali se isporučuje kao otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (otopina za injekciju). Brizgalica sadrži bistru do blago opalescentnu, bezbojnu ili svijetložutu otopinu za injekciju (injekcija).

Benepali je dostupan u pakiranju koje sadrži 4 napunjene brizgalice i višestrukom pakiranju koje sadrži 3 kutije sa po 4 napunjene brizgalice. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvodač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

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

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

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

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

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

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

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

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

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

România
Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 344

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

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

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

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za primjenu

Pročitajte upute za primjenu prije nego počnete primjenjivati Benepali i svaki puta kada na recept podignite nova pakiranja lijeka. Mogu sadržavati nove informacije.

- **Nemojte** pokušavati sami sebi dati injekciju dok Vam liječnik ili medicinska sestra ne pokažu kako to učiniti.

Napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu koja sadrži jednu dozu Benepalija od 50 mg.

Odaberite dobro osvijetljenu i čistu površinu i prikopite sve što Vam je potrebno:

- **Novu napunjenu brizgalicu Benepalija**



- Napunjenu brizgalicu **nemojte** tresti.

Nije uključeno u pakiranju:

- **1 alkoholni tupfer, mala kompresa od gaze i flaster**



- **Spremnik za odlaganje oštih predmeta**



A. Prije nego li počnete

1. Pregledajte napunjenu brizgalicu:

Provjerite datum roka valjanosti na naljepnici napunjene brizgalice.

- **Nemojte** koristiti napunjenu brizgalicu kojoj je istekao rok valjanosti.
- **Nemojte** koristiti napunjenu brizgalicu ako je pala na tvrdnu podlogu. Dijelovi unutar napunjene brizgalice mogu biti slomljeni.
- **Nemojte** koristiti napunjenu brizgalicu kojoj nedostaje poklopac za iglu ili on nije dobro pričvršćen.

2. Pregledajte otopinu:

Pogledajte lijek kroz kontrolni prozorčić.

Otopina treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna ili svijetložuta i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina.

- **Nemojte** koristiti otopinu ako je promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih.

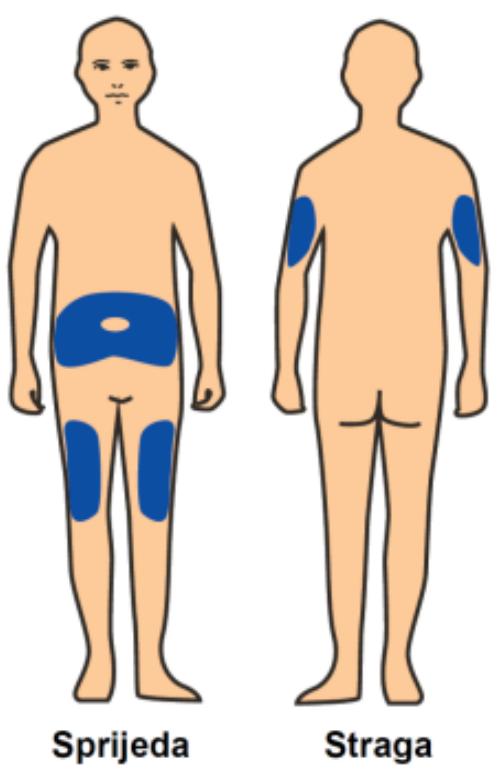
3. Omogućite da lijek postigne sobnu temperaturu:

Izvadite jednu napunjenu brizgalicu iz kutije koja se čuva u hladnjaku i prije davanja injekcije ostavite je najmanje 30 minuta na sobnoj temperaturi.

Ovo je važno jer tako lijek postaje jednostavniji i ugodniji za injekciju.

- **Nemojte** skidati poklopac s igle prije nego ste spremni dati injekciju.
- Za grijanje Benepalija **nemojte** koristiti izvore topline poput mikrovalne pećnice ili tople vode.

4. Izaberite mjesto za injekciju:



Napunjena brizgalica lijeka Benepali namijenjena je za potkožnu (supkutanu) injekciju. Injekciju treba dati u bedro, trbuš ili vanjsku stranu nadlaktice (pogledati sliku lijevo).

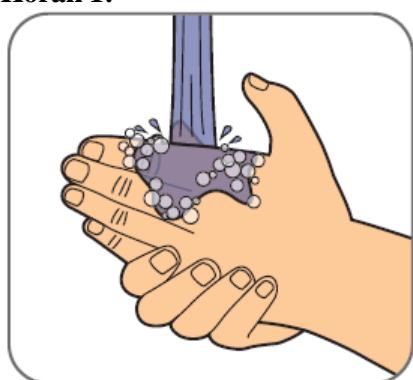
Sa svakom injekcijom mijenjajte mjesto injekcije.

Ako injekciju dajete u trbuš odaberite mjesto koje je barem 5 cm udaljeno od pupka.

- **Nemojte** dati injekciju u kožu koja je crvena, tvrda, ima modrice ili je osjetljiva.
- **Nemojte** dati injekciju u ožiljke ili strije.
- Ako bolujete od psorijaze, **nemojte** dati injekciju u područja kože koja su izdignuta, zadebljala, crvena ili se ljuškaju, ili su oštećena.

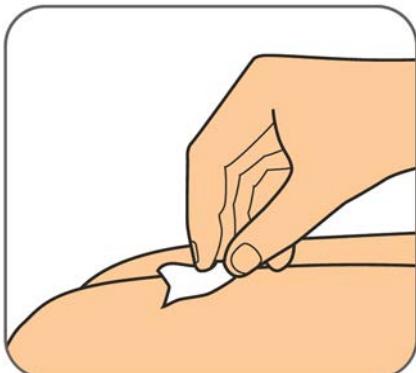
B. Koraci za davanje injekcije

Korak 1:



Operite ruke vodom i sapunom.

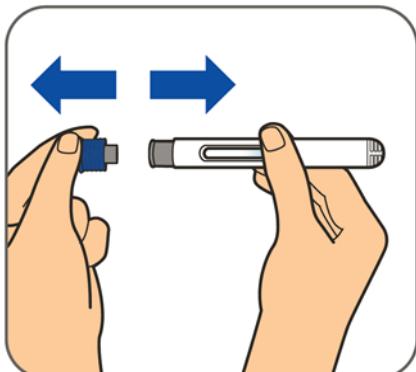
Korak 2:



Obrišite kožu na mjestu injekcije alkoholnim tupferom.
Pogledajte „Odaberite mjesto injekcije“ za smjernice koje mjesto odabrati.

- **Nemojte** ponovno dirati odabranu mjesto prije davanja injekcije.

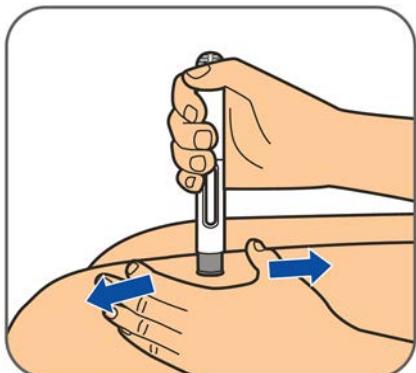
Korak 3:



Povucite ravno poklopac igle i bacite ga u koš za otpad ili odložite u spremnik za odlaganje oštih predmeta.

- Dok skidate poklopac igle, **nemojte** ga zakretati ni savijati jer to može oštetiti iglu. Poklopac igle nemojte vraćati na iglu.
- **Nikada ne vraćajte poklopac na iglu.**

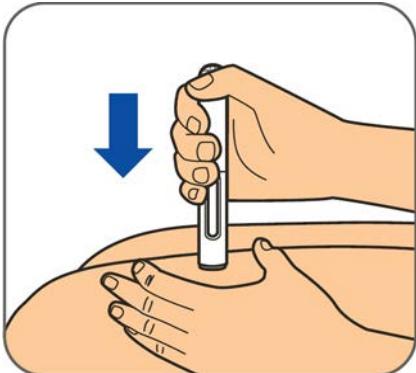
Korak 4:



Nježno zategnite kožu na očišćenom mjestu za injekciju. Napunjenu brizgalicu držite pod kutem od 90 stupnjeva u odnosu na kožu.

- **Nemojte** nabirati kožu.
- Zatezanjem kože nastaje čvrsta podloga.

Korak 5:



Čvrsto pritisnite napunjenu brizgalicu prema dolje na mjestu injekcije kako biste započeli ubrizavati lijek. Kad počne ubrizgavanje, začut će se „klik“.

Nastavite držati napunjenu brizgalicu čvrsto pritisnutu u mjestu.

Začut će se „klik“ po drugi put.

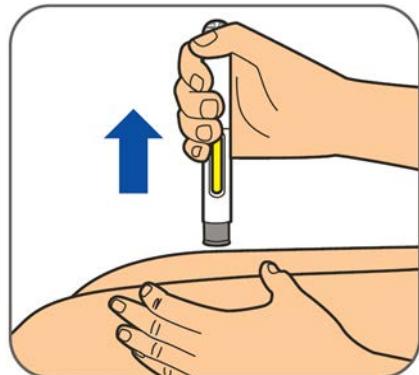
Korak 6:



Nakon drugog „klika“ polako brojite do 15 kako biste bili sigurni da je injekcija potpuna.

- Nemojte popustiti pritisak na mjestu injekcije prije nego je injekcija gotova.
- Za vrijeme injekcije nemojte pomicati napunjenu brizgalicu.

Korak 7:



Odvojite praznu brizgalicu od kože.
Štitnik za iglu će u cijelosti pokriti iglu.

Provjerite vidi li se žuto tijelo klipa u kontrolnom prozorčiću kako biste potvrdili da je primijenjena cijela doza.

Zbrinjavanje:



Praznu brizgalicu odložite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta.

Pitajte svog zdravstvenog djelatnika za upute kako na odgovarajući način zbrinuti puni spremnik za odlaganje oštrih predmeta. Spremnike za odlaganje oštrih predmeta možete nabaviti u ljekarni.

- Spremnik za odlaganje oštrih predmeta nemojte zbrinjavati s kućnim otpadom.
- Nemojte reciklirati.
- Uvijek čuvajte spremnik izvan pogleda i dohvata djece.

C. Njega mjesta injekcije

Ako se na mjestu injekcije pojavi krvarenje, pritisnite ga tupferom od gaze.

- Mjesto injekcije nemojte trljati.

Ako je potrebno, mjesto injekcije prekrijte flasterom.