

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benepali 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg etanercept előretöltött fecskendőnként.

Az etanercept egy humán tumor nekrozis faktor receptor (p75) Fc fúziós fehérje, amelyet kínai hörcsög ovarium-sejtek felhasználásával állítanak elő rekombináns DNS technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Az oldat átlátszó, enyhén opálos és színtelen vagy halványsárga színű, és pH-ja $6,2 \pm 0,3$ értékre van beállítva. Az oldat ozmolalitása 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Benepali metotrexáttal kombinálva a közepesen súlyos vagy súlyos rheumatoid arthritis kezelésére javallott felnőtteknél, abban az esetben, ha az egyéb bázisterápiás készítmények (disease-modifying antirheumatic drugs) - beleértve a metotrexátot is (ha nem ellenjavallt) - hatása nem volt megfelelő.

A Benepali önmagában is alkalmazható a metotrexáttal szembeni túlérzékenység esetén, vagy akkor, ha a metotrexáttal való folyamatos kezelés nem alkalmas.

A Benepali olyan, korábbi metotrexát kezelésben nem részesült felnőttek esetében is javallott, akik súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvednek.

A Benepali, önmagában vagy metotrexáttal kombinálva, bizonyítottan lassítja a röntgennel is mérhető ízületi károsodás folyamatának ütemét és javítja a fizikai funkciót.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarthritis (rheumatoid faktor pozitív vagy negatív) és kiterjedt oligoarthritis kezelésére 2 éves kortól, olyan gyermekek és serdülők esetén, akik nem reagáltak megfelelően a metotrexát-kezelésre, vagy az intolerancia miatt nem adható.

Arthritis psoriatica kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknél, akik nem reagáltak megfelelően a metotrexát-kezelésre, vagy az intolerancia miatt nem adható.

Enthesitis asszociált arthritis kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknél, akik nem reagáltak megfelelően a szokásos kezelésre, vagy az intolerancia miatt nem adható.

Arthritis psoriatica

Aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőtteknél, ha az előzetesen alkalmazott bázisterápiás gyógyszerekre nem reagáltak megfelelően. Az etanercept kimutathatóan javítja az arthritis psoriaticában szenvedő betegek fizikai funkcióit, valamint radiológiailag dokumentálhatóan csökkenti a perifériás ízületi károsodás ütemét a betegség poliarticularis szimmetrikus altípusaiban szenvedő betegek esetében.

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica

Olyan súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőttek kezelésére, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos terápiára.

Nem radiológiai axiális spondyloarthritis

Súlyos, non-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőttek kezelésére, akiknél jelen vannak a gyulladás objektív jelei, például az emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) vagy mágneses rezonancia képalkotó vizsgálattal látható evidencia (MR), és nem reagáltak megfelelően a nemszteroid gyulladáscsökkentőkre (NSAID).

Plakkos psoriasis

Közepesen súlyos, ill. súlyos plakkos psoriasisban szenvedő felnőttek kezelésére, ha az egyéb szisztémás terápiára – beleértve a ciklosporint, metotrexátot és pszoralén + UV-A fény (PUVA) alkalmazását – nem reagáltak, azokkal szemben ellenjavallat állt fenn, vagy a beteg nem tolerálta (lásd 5.1 pont).

Gyermeckori plakkos psoriasis

Krónikus, súlyos plakkos psoriasis kezelésére 6 éves kortól, olyan gyermekeknél és serdülőknél, akiknél az egyéb szisztémás terápia vagy fényterápia nem fékezi meg kellőképpen a betegséget, vagy a beteg nem tolerálja azt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Csak olyan szakorvos javasolhatja a Benepali-t, illetve gondoizhatja a Benepali-terápiában részesülő beteget, aki a rheumatoid arthritis, a juvenilis idiopathiás arthritis, az arthritis psoriatica, a spondylitis ankylopoetica, a non-radiológiai axiális spondyloarthritis és a plakkos psoriasis, illetve a gyermeckori plakkos psoriasis diagnosztizálásában és kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkezik. A Benepalivel kezelt betegeknek egy betegkártyát kell kapniuk.

A Benepali 25 mg-os és 50 mg-os hatáserősségben kapható.

Adagolás

Rheumatoid arthritis

A heti két alkalommal adott 25 mg etanercept az ajánlott dózis. Alternatívaként a heti egy alkalommal adott 50 mg biztonságosnak és hatásosnak bizonyult (lásd 5.1 pont).

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica és nem-radiológiai axiális spondyloarthritis

Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg etanercept, vagy heti egy alkalommal adott 50 mg etanercept.

A rendelkezésre álló adatok fenti indikációk mindegyikénél arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában a kezelés megkezdését követő 12 héten belül jelentkezik. Alaposan meg kell fontolni a kezelés folytatását olyan betegnél, akinél a válasz nem jelenik meg ebben az időintervallumban.

Plakkos psoriasis

Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg etanercept, vagy heti egy alkalommal adott 50 mg etanercept. Alternatívaként heti két alkalommal 50 mg adható legfeljebb 12 hétig, amelyet követően, ha szükséges, hetente kétszer 25 mg dózis vagy hetente egyszer 50 mg dózis adandó. A Benepali-kezelést a remisszió eléréséig legfeljebb 24 hétig kell folytatni. Néhány felnőtt betegnél 24 hétnél tovább tartó folyamatos kezelés lehet megfelelő (lásd 5.1 pont). A kezelést be kell fejezni azoknál a betegeknél, akik 12 hét után nem mutatnak választ. Ha a Benepali-kezelés újraindítása szükséges, a fenti terápiás útmutatót kell követni. A dózis heti kétszer 25 mg vagy heti egyszer 50 mg legyen.

Különleges betegcsoportok

Vese- és májkárosodás

Nem szükséges a dózis változtatása.

Idősek

A dózison nem szükséges változtatni, az alkalmazás módja és az adagolás megegyezik a 18-64 éves betegekével.

Gyermekek és serdülők

A Benepali kizárólag 25 mg-os előretöltött fecskendőben, 50 mg-os előretöltött fecskendőben és 50 mg-os előretöltött injekciós tollban kapható.

Ezért a Benepali nem adható azoknak a gyermek és serdülőkorú betegeknél, akiknek a kezelése alacsonyabb adagot igényel, mint a teljes 25 mg-os vagy 50 mg-os dózis. A Benepali nem adható azoknak a gyermekkorú betegeknél, akiknek a teljes, 25 mg-os vagy 50 mg-os dózistól eltérő adag szükséges. Ha más dózis szükséges, más etanercept-készítményeket kell alkalmazni, amelyek lehetővé teszik a fentitől eltérő dózis alkalmazását.

Az etanercept adagolása gyermekkorú betegek esetén a testtömegtől függ. A 62,5 kg-nál kisebb testtömegű betegek adagját a por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy a por oldatos injekcióhoz készítmény alkalmazásával mg/kg alapján számolva pontosan kell meghatározni (lásd alább, a specifikus indikációk szerinti adagolást). A 62,5 kg-os vagy azt meghaladó testtömegű betegek adagját a fix dózist tartalmazó előretöltött fecskendőből vagy előretöltött injekciós tollból lehet beadni.

Az etanercept biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Az ajánlott adag 0,4 mg/kg (dózisonként legfeljebb 25 mg) heti kétszeri alkalmazása, bőr alá adott injekció formájában, úgy, hogy a dózisok között mindig 3-4 nap teljen el, vagy 0,8 mg/kg (dózisonként legfeljebb 50 mg) hetente egyszer. A kezelés abbahagyása megfontolandó azoknál a betegeknél, akik 4 hónap után nem mutatnak választ.

A 10 mg-os injekciós üveg kiszerezés megfelelőbb lehet juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél történő alkalmazásra.

Két-három éves gyermekek körében formális klinikai vizsgálatokat nem végeztek. Ugyanakkor betegregiszterből származó, korlátozott számú biztonságossági adat arra utal, hogy a biztonságossági profil 2-3 éves gyermekeknél hasonló, mint amit felnőtteknél és 4 éves vagy annál idősebb gyermekeknél tapasztaltak, heti 0,8 mg/kg subcutan beadott dózis mellett (lásd 5.1 pont).

Általánosságban véve az etanerceptnek 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében juvenilis idiopathiás arthritis indikációban nincs releváns alkalmazása.

Gyermeckori plakkos psoriasis (6 éves korban és a fölött)

Az ajánlott adag 0,8 mg/kg (dózisonként legfeljebb 50 mg) heti egyszeri alkalmazása legfeljebb 24 héten keresztül. A kezelést be kell fejezni azoknál a betegeknél, akik 12 hét után nem mutatnak javulást.

Ha a Benepali-val történő újbóli kezelés javallott, akkor a fenti kezelési időtartamra vonatkozó útmutatást kell követni. A dózisnak 0,8 mg/kg-nak (dózisonként legfeljebb 50 mg) kell lennie, hetente egyszer.

Általánosságban véve az etanerceptnek 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében plakkos psoriasis indikációban nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A Benepali-t subcutan kell alkalmazni (lásd 6.6 pont).

Az injekció beadására vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, „Használati utasítás”.

A nem szándékolt adagolási vagy ütemezési eltérésekre – így például a kihagyott dózisokra – vonatkozó részletes utasítások a betegtájékoztató 3. pontjában találhatók.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6. pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szepszis vagy szepszis kockázata.

Nem kezdhető Benepali-kezelés olyan betegeknél, akiknél aktív fertőzés áll fenn, ideértve a krónikus, illetve helyi fertőzéseket is.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény márkanevét és gyártási tételezszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Fertőzések

A betegeknél a Benepali-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után vizsgálni kell a fertőzések meglétét, figyelembe véve, hogy az etanercept átlagos eliminációs felezési ideje körülbelül 70 óra (tartomány: 7-300 óra).

Súlyos fertőzéseket, szepszist, tuberkulózist és opportunist fertőzéseket, köztük invazív gombafertőzéseket, listeriosist és legionellosist jelentettek az etanercept alkalmazása kapcsán (lásd 4.8 pont). Ezeket a fertőzéseket baktériumok, mycobacteriumok, gombák, vírusok és paraziták (köztük protozoonok) okozták. Néhány esetben, különösen a gombafertőzéseket és más opportunist fertőzéseket nem ismerték fel, ami a megfelelő kezelés kései elkezdéséhez, és olykor halálhoz vezetett. A betegeknél fertőzések keresésekor figyelembe kell venni a releváns opportunist fertőzés (pl. az endémiás mycosisok expozíciójának) kockázatát.

Azok a betegek, akiknél a Benepali-kezelés mellett friss fertőzést észlelnek, szoros megfigyelést igényelnek. Súlyos fertőzések esetében a Benepali alkalmazását haladéktalanul meg kell szakítani. Az etanercept hatásosságát és biztonságosságát krónikus fertőzésben szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Az orvosnak a Benepali terápiát alaposan mérlegelnie kell olyan betegek esetében, akiknél rekurrens vagy krónikus fertőzések figyelhetők meg, vagy olyan alapbetegség esetén, mely hajlamossá teheti a beteget további fertőzésekre, ilyen például az előrehaladott vagy rosszul beállított diabetes mellitus.

Tuberkulózis

Az etanercepttel kezelt betegeknél aktív tuberkulózisos eseteket jelentettek, beleértve a miliáris tuberkulózist és az extrapulmonális tuberkulózist.

A Benepali-kezelés megkezdése előtt minden betegnél vizsgálni kell mind az aktív, mind az inaktív („látens”) tuberkulózis meglétét. A kivizsgálásnak ki kell terjednie arra, hogy a beteg személyes kórtörténetében szerepel-e tuberkulózis, illetve arra, hogy korábban kerülhetett-e kapcsolatba tuberkulózissal a beteg, valamint a korábbi és / vagy jelenlegi immunszuppresszív terápiára. Minden betegnél megfelelő szűrővizsgálatok, mint a tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen, elvégzése szükséges (a helyi ajánlások alkalmazhatók). Javasolt ezen vizsgálati eredmények feltüntetése a betegkártyán. A felírást végző orvosokat figyelmeztetni kell az álnegatív tuberkulin bőrteszt-eredmények lehetséges kockázatára, különösen súlyos betegségben szenvedő vagy immunhiányos személyeknél.

Aktív tuberkulózis diagnózis esetén nem kezdhető Benepali-kezelés. Inaktív („látens”) tuberkulózis diagnózis esetén a Benepali-kezelés megkezdése előtt a látens tuberkulózis kezelését el kezdeni a megfelelő tuberkulózis-ellenes terápiával, a helyi ajánlásoknak megfelelően. Ebben az esetben a Benepali-terápia előny-kockázat arányát igen körültekintően mérlegelni kell.

Minden beteget tájékoztatni kell arról, hogy amennyiben a Benepali-kezelés során vagy a kezelés után tuberkulózisra utaló jelek / tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás / súlyvesztés, hőemelkedés) jelentkeznek, kérjen orvosi segítséget.

Hepatitis B reaktiválódása

A korábban hepatitis B vírussal (HBV) fertőződött, és egyidejűleg TNF-antagonistákat, köztük etanerceptet kapó betegeknél a hepatitis B reaktiválódását jelentették. Ezek között voltak olyan jelentések is, ahol anti-HBc pozitív, de HBsAg negatív betegeknél reaktiválódott a hepatitis B. A Benepali-kezelés megkezdése előtt a betegeknél vizsgálni kell a HBV-fertőzést. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV-fertőzés vizsgálati eredménye pozitív, hepatitis B kezelésében jártas orvossal történő konzultáció javasolt. Óvatosság szükséges olyan betegek Benepalival történő kezelése során, akik korábban HBV-vel fertőződtek. Ezeknél a betegeknél a terápia alatt végig, majd több hétig a terápia befejezése után is figyelemmel kell kísérni az aktív HBV-fertőzés jeleinek és tüneteinek kialakulását. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a HBV-vel fertőződött betegek antivirális kezelésével párhuzamosan folytatott TNF-antagonista terápiáról. Azoknál a betegeknél, akiknél kialakul a HBV-fertőzés, a Benepali-t le kell állítani, és hatékony antivirális terápiát és megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Hepatitis C súlyosbodása

Etanercepttel kezelt betegek esetében a hepatitis C súlyosbodásáról számoltak be. A Benepali-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében hepatitis C-fertőzés szerepel.

Egyidejű kezelés anakinrával

Az etanercepttel és az anakinrával történő egyidejű kezelés fokozza a súlyos fertőzések és a neutropenia kockázatát az etanercept monoterápiához képest. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így a Benepali és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Egyidejű kezelés abatacepttel

Klinikai vizsgálatokban az abatacept és etanercept egyidejű alkalmazása megnövelte a súlyos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Allergiás reakciók

Az etanercept adásával kapcsolatosan gyakran jelentettek allergiás reakciókat. Az allergiás reakciók közé tartozott az angioödéma és a csalánkiütés, valamint előfordultak súlyos reakciók. Amennyiben súlyos allergiás vagy anaphylaxiás reakciót észlelnek, a Benepali-kezelést azonnal le kell állítani, és a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Immunszuppresszió

TNF-antagonista terápia során, így etanercept-kezelésnél lehetséges, hogy a TNF gyulladást közvetítő, illetve a cellularis immunválaszt moduláló szerepe miatt a kezelés hatással van a szervezet fertőzésekkel és malignus betegségekkel szembeni védekezőképességére. Rheumatoid arthritisben szenvedő, etanercepttel kezelt 49 felnőtt beteg esetében végzett vizsgálat során nem találtak bizonyítékot a késői típusú túlérzékenység, valamint az immunglobulinok szintjének csökkenésére, továbbá az effektor sejtpopuláció számának változására.

Két juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő beteg esetében varicella fertőzés és asepticus meningitis jelei és tünetei jelentkeztek, amelyek szövődménymentesen meggyógyultak. Varicella fertőzésnek különösen kitett betegek esetében a Benepali-kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, és mérlegelni kell a profilaktikus varicella zoster immunglobulin kezelést.

Az etanercept biztonságosságát és hatásosságát immunszuprimált állapotban lévő betegek esetében nem vizsgálták.

Malignitások és lymphoproliferatív kórképek

Szolid és haematopoieticus malignitások (kivéve a bőrrákot)

A forgalomba hozatalt követő időszak során különböző malignitásokról (ideértve az emlő- és a tüdőcarcinomát, valamint a lymphomát) érkeztek jelentések (lásd 4.8 pont).

A TNF-gátlókkal végzett, kontrollos klinikai vizsgálatok során a TNF-gátlóval kezelt betegek körében nagyobb számban észleltek lymphomát, mint a kontroll-csoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő, és a placebóval kezelt betegek utánkövetése is rövidebb ideig tartott, mint a TNF-gátló kezelésben részesülő betegeké. TNF-gátlókkal kezelt betegeknél leukaemia kialakulásának eseteit jelentették a forgalomba hozatalt követő időszakban. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és leukaemia kialakulásának szempontjából alapvetően veszélyeztetettebbek azok a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegségük van.

Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más haematopoieticus vagy solid malignus betegségek kialakulásának lehetséges kockázata nem zárható ki. Körültekintéssel kell eljárni a TNF-gátlókkal végzett terápia elkezdésének megfontolásakor, ha a beteg kórtörténetében malignus betegség szerepel, illetve malignus betegség fellépését követően a terápia folytatásának megfontolásakor.

A forgalomba hozatalt követő időszakban TNF-gátlókkal, köztük etanercepttel kezelt (a kezelés megkezdése ≤ 18 éves életkorban) gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) – olykor halálos kimenetelű – malignus betegségek kialakulásáról számoltak be. Az esetek körülbelül felében lymphoma lépett fel. A többi esetben különböző malignitások alakultak ki, beleértve olyan ritka malignus betegségeket is, amik tipikusan az immunszuppresszióval állnak összefüggésben. TNF-gátlókkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél nem zárható ki malignitások kialakulásának kockázata.

Bőrrák

Melanoticus és amelanoticus bőrrákot (non-melanoma skin cancer - NMSC) jelentettek TNF-antagonistával, köztük etanercepttel kezelt betegeknél. A forgalomba hozatalt követően etanercepttel kezelt betegeknél rendkívül ritka esetekben Merkel-sejtes carcinomát jelentettek.

Rendszeres bőrvizsgálat javasolt minden betegnél, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkezőknél.

A klinikai vizsgálatok eredményeit együttesen vizsgálva több esetben fordult elő melanoticus bőrrák az etanerceptet kapó betegeknél, mint a kontroll-csoportban, különösen a psoriasis miatt kezelt betegeknél.

Védőoltások

Élő kórokozót tartalmazó oltóanyag nem adható Benepalival egyidőben. Nem áll rendelkezésre adat etanercepttel kezelt betegeknek adott élő oltóanyag által közvetett módon okozott fertőzéssel kapcsolatban. Egy kettős-vak, placebo-kontrollos, randomizált klinikai vizsgálatban az arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegek közül 184 a 4. héten egy multivalens pneumococcus polyszacharid vakcinát is kapott. Ebben a vizsgálatban a legtöbb etanercepttel kezelt arthritis psoriaticában szenvedő beteg képes volt a pneumococcus polyszacharid vakcina elleni hatékony B-sejtes immunválasz kifejtésére, de a titerek együttesen kissé alacsonyabbak voltak, és néhány beteg esetében a titer kétszerese volt az etanercepttel nem kezelt betegekéhez viszonyítva. Ennek klinikai jelentősége nem ismert.

Autoantitest képződés

A Benepali-terápia autoimmun autoantitestek képződését eredményezheti (lásd 4.8 pont).

Hematológiai reakciók

Etanercepttel kezelt betegekben ritkán pancytopenia, igen ritkán aplasticus anaemia (esetenként fatális kimenetellel) fordult elő. Ha az anamnézisben vérképteltérés szerepel, a Benepali-kezelést különös körülményekkel kell folytatni. Fel kell hívni a betegek vagy szülők/gondozók figyelmét arra, hogy a beteg azonnal forduljon orvosához, ha vérképteltérésre vagy fertőzésre utaló jeleket és tüneteket észlel (pl. állandó láz, torokgyulladás, vérzés és sápadtság). Az ilyen beteget sürgősen ki kell vizsgálni, beleértve a teljes vérképet is. Véreképteltérés fennállása esetén az Benepali-kezelést fel kell függeszteni.

Neurológiai megbetegedések

Az etanercepttel kezelt betegeknél ritkán központi idegrendszeri demyelinisatiós elváltozást jeleztek (lásd 4.8 pont). Ezen felül ritkán perifériás demyelinisatiós polyneuropathiákat jelentettek (köztük Guillain-Barré szindrómát, krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyneuropathiát, demyelinisatiós polyneuropathiát és multifocalis motoros neuropathiát). Bár sclerosis multiplexben szenvedő betegek etanercept-kezelésével kapcsolatos klinikai vizsgálatokat nem végeztek, más TNF-antagonistákkal sclerosis multiplexben szenvedő betegeken végzett vizsgálatokban a betegség aktivitásának fokozódását tapasztalták. Amennyiben a Benepali-t eleve fennálló vagy a közelmúltban kialakult demyelinisatiós betegségben szenvedő, illetve a demyelinisatiós betegség kialakulása szempontjából vélhetően fokozott kockázatnak kitett betegeknél írják fel, ajánlott az előny/kockázat alapos mérlegelése, neurológiai vizsgálat elvégzését is beleértve.

Kombinációs terápia

Egy rheumatoid arthritises betegek körében végzett, két évig tartó kontrollos klinikai vizsgálatban az etanercept és a metotrexát kombinációja nem eredményezett a biztonságosságot érintő, nem várt eseményt, és az etanercept biztonságossági profilja metotrexáttal kombinációban adva megegyezett az etanercept-, illetve metotrexát-monoterápiával végzett klinikai vizsgálatokban jelentettekkel. A kombináció biztonságosságát bizonyító hosszú távú klinikai vizsgálatok folyamatban vannak. Az etanercept és más bázisterápiás készítmények (DMARD) kombinációjának hosszú távú biztonságossága nem igazolt.

Az etanercept alkalmazását egyéb szisztémás kezeléssel vagy fototerápiával kombinációban nem vizsgálták psoriasisban.

Vese- és májkárosodás

Farmakokinetikai adatok (lásd 5.2 pont) szerint nem szükséges a terápiás dózis megváltoztatása vese- vagy májkárosodásban szenvedők esetében, ugyanakkor ilyen betegeknek kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.

Pangásos szívelégtelenség (congestiv szívelégtelenség)

A pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében az orvosoknak körültekintően kell eljárniuk a Benepali alkalmazásakor. Egyes posztmarketing jelentések az etanerceptet kapó betegeknek a pangásos szívelégtelenség rosszabbodásáról számoltak be, azonosítható kiváltó tényezőkkel vagy azok nélkül. Ritkán (< 0,1%) beszámoltak a pangásos szívelégtelenség új eseteinek kialakulásáról, köztük olyan betegeknek jelentkező pangásos szívelégtelenségről, akiknél nem volt ismert korábbi cardiovascularis megbetegedés. Ezeknek a betegeknek egy része 50 évesnél fiatalabb volt. A hatásosság hiánya miatt idő előtt fejeződött be az a két nagy klinikai vizsgálat, amely az etanerceptnek a pangásos szívelégtelenség kezelésére irányuló alkalmazását értékelte. Bár nem bizonyított, de a két vizsgálat egyikének adatai arra utalnak, hogy az etanercepttel kezelt betegeknek lehetséges tendencia mutatkozik a pangásos szívelégtelenség romlására.

Alkoholos hepatitis

Egy II. fázisú, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban 48 kórházi kezelés alatt álló, közepesen súlyos vagy súlyos alkoholos hepatitisben szenvedő beteget kezeltek etanercepttel vagy placebóval. Az etanercept nem volt hatásos, és az etanercepttel kezelt betegeknek 6 hónap után jelentősen magasabb volt a halálozási arány. Ezért a Benepali-t nem szabad alkoholos hepatitisben szenvedő betegeknek alkalmazni. A kezelőorvosnak fokozott elővigyázatossággal kell a Benepali-t alkalmaznia olyan betegeknek, akik közepesen súlyos vagy súlyos alkoholos hepatitisben szenvednek.

Wegener-granulomatosis

Egy placebo-kontrollos vizsgálat szerint, melynek során 89 felnőtt beteget az alapkezelés mellett (amely magába foglalta a ciklofoszfamidot vagy metotrexátot és glükokortikoidokat) 25 hónapig (medián időtartam) etanercepttel is kezeltek, az etanercept nem bizonyult hatásosnak a Wegener-granulomatosis kezelésében. Azoknál a betegeknek, akik etanercept-kezelésben részesültek, lényegesen magasabb volt a különböző típusú, nem a bőrt érintő malignitások előfordulása, mint a kontroll-csoport esetében. A Benepali nem javasolt a Wegener-granulomatosis kezelésére.

Hypoglykaemia diabetes miatt kezelt betegeknek

Diabetes miatt kezelt betegeknek az etanercept-terápia megkezdését követően hypoglykaemiáról számoltak be, ami az ilyen betegek egy részénél az antidiabetikum adagjának csökkentését igényelte.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Rheumatoid arthritisben, arthrititis psoriaticában és spondylitis ankylopoeticában végzett III. fázisú vizsgálatokban összességében nem volt különbség az etanerceptet kapó 65 évesnél idősebb betegek és a fiatalabb betegek között a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a súlyos fertőzések tekintetében. Ugyanakkor idős betegek kezelésekor körültekintéssel kell eljárni, és különös figyelmet kell fordítani a fertőzések előfordulására.

Gyermekek és serdülők

Védőoltások

Javasolt, hogy amennyiben lehetséges, a gyermek- és serdülőkorú betegek részére – összhangban az aktuális immunizálási szabályokkal – a szükséges védőoltásokat az etanercept-terápia bevezetése előtt

adják be (lásd fentebb a Védőoltások című részt).

A Benepali nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 25 mg-os adagonként, ezért lényegében nátrium-mentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyidejű kezelés anakinrával

Az etanercepttel és anakinrával kezelt felnőtt betegek esetében a súlyos fertőző betegségek magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg, mint a csak etanercepttel, illetve csak anakinrával kezelt betegeknél (korábbi adatok).

Ezen túlmenően egy kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben az etanercepttel és anakinrával kezelt felnőtt betegek metotrexát alapkezelést is kaptak, a súlyos fertőzések (7%) és a neutropenia magasabb rátáját figyelték meg, mint a csak etanercept terápiát kapó betegeknél (lásd 4.4 és 4.8 pont). Az etanercept és anakinra kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott.

Egyidejű kezelés abatacepttel

Klinikai vizsgálatokban az abatacept és etanercept egyidejű alkalmazása megnövelte a súlyos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Egyidejű kezelés szulfaszalazinnal

Abban a klinikai vizsgálatban, melyben a felnőtt betegek meghatározott dózisú szulfaszalazint és etanerceptet is kaptak, a kombinációt kapó csoportban az átlagos fehérvérsejtszám statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a csak etanerceptet vagy csak szulfaszalazint kapó csoporthoz viszonyítva. Ezen kölcsönhatás klinikai jelentősége nem ismert. A szulfaszalazinnal kombinált kezelés mérlegeléskor az orvosnak elővigyázatosnak kell lennie.

Nincs interakció

A klinikai vizsgálatok során nem tapasztaltak gyógyszerkölsönhatást glükokortikoidokkal, szalicilátokkal (kivéve a szulfaszalazint), nemszteroid-gyulladáscsökkentőkkel (NSAID), fájdalomcsillapítókkel és metotrexáttal sem (lásd a 4.4 pont vakcinációval kapcsolatos tanácsait).

Nem figyelték meg klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciót a metotrexáttal, digoxinnal vagy warfarinnal végzett vizsgálatokban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Fogamzóképes korú nőknek meg kell fontolniuk a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását annak érdekében, hogy a Benepali-kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követő három hétig elkerüljék a teherbe esést.

Terhesség

A patkányokon és nyulakon végzett fejlődéstudicitási vizsgálatok nem mutattak etanerceptnek tulajdonítható magzat- vagy újszülött-károsító hatást. Az etanerceptnek a terhesség kimenetelére

kifejtett hatásait két obszervációs kohorszvizsgálatban tanulmányozták. Az egyik obszervációs vizsgálatban nagyobb gyakorisággal fordultak elő jelentős veleszületett rendellenességek azon terhességek esetében, amelyekben az anya az első trimeszter alatt etanerceptet kapott ($n = 370$), összehasonlítva mindazon terhességekkel, amelyekben az anya nem kapott sem etanerceptet, sem egyéb TNF-antagonistát ($n = 164$) (korrigált esélyhányados 2,4, 95%-os CI: 1,0–5,5). A jelentős veleszületett rendellenességek típusai megfeleltek az általános populációban leggyakrabban jelentetteknek, nem azonosítottak konkrét mintázatot a rendellenességek típusai tekintetében. Nem észlelték a spontán vetélés, a halvaszületés, a koraszülés vagy a terhesség során bekövetkező kisfokú malformatio előfordulási gyakoriságának változását. Egy másik obszervációs, több országot felölelő regisztervizsgálatban, amelyben a terhesség első 90 napja során etanercepttel kezelt nőknél ($n = 425$) és nem biológiai szerrel kezelt nőknél ($n = 3497$) hasonlították össze a terhesség nemkívánatos kimeneteleinek kockázatát, nem figyelték meg a jelentős veleszületett rendellenességek fokozott kockázatát (esélyhányados [OR] = 1,22, 95%-os CI: 0,79–1,90; korrigált OR = 0,96, 95%-os CI: 0,58–1,60 korrigált OR = 0,96, 95%-os CI: 0,58–1,60 ország, anyai betegség, paritás, anyai életkor és a terhesség korai szakaszában való dohányzás alapján korrigálva). Ez a vizsgálat a minor veleszületett rendellenességek, a koraszülés, a halvaszületés, illetve az első életévben bekövetkező fertőzések kockázatának emelkedését sem mutatta azoknál a csecsemőknél, akiket a terhesség alatt etanercepttel kezelt nők hoztak világra. Terhesség alatt a Benepali csak akkor alkalmazható, ha az egyértelműen szükséges.

Az etanercept átjut a placentán, és a terhesség alatt etanercepttel kezelt nőbetegek gyermekeinek szérumában kimutatható volt az etanercept. Ennek a klinikai jelentősége nem ismert, de a csecsemők azonban fokozott fertőzésveszélynek lehetnek kitéve. Általában nem javasolt élő vakcinát adni a csecsemőknek az anya utolsó Benepali adagjának beadásától számított 16 héten belül.

Szoptatás

Laktáló patkányokban subcutan beadás után az etanercept kiválasztódott az anyatejbe, és kimutatható volt az újszülött szérumában is. A szakirodalomból származó korlátozott információk szerint az etanercept alacsony koncentrációban kimutatható a humán anyatejben. Az etanercept szoptatás alatti alkalmazása megfontolható, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Bár a szoptatott csecsemőt érő szisztémás expozíció várhatóan alacsony, mivel az etanercept nagyrészt lebomlik a gastrointestinalis rendszerben, a szoptatott csecsemők szisztémás expozíciójával kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Ezért, ha az anya etanerceptet kap, az élő kórokozót tartalmazó vakcinák (pl. BCG) szoptatott csecsemőnek történő beadása a szoptatás abbahagyása után 16 héttel vehető fontolóra (vagy korábban, amennyiben a csecsemő szérumából az etanercept nem kimutatható).

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az etanercept peri- és postnatalis toxicitásával, az etanercept fertilitásra és az általános reprodukciós képességre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az etanercept nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (mint például a szúrás helyén jelentkező fájdalom, duzzanat, viszketés, kivörösödés és vérzés), fertőzések (mint

például a felső légúti fertőzések, bronchitis, húgyhólyag fertőzések és bőrfertőzések), fejfájás, allergiás reakciók, autoantitestek kialakulása, viszketés és láz.

Az etanercept esetén súlyos mellékhatásokat is jelentettek. A TNF-antagonisták, mint az etanercept, befolyásolják az immunrendszert és alkalmazásuk befolyásolhatja a szervezet fertőzésekkel és a daganatokkal szembeni védekezését. Súlyos fertőzés etanercepttel kezelt 100 betegből kevesebb, mint 1-nél jelentkezik. Halálos kimenetelű és az életet veszélyeztető fertőzéseket és szepszist jelentettek. Az etanercept alkalmazása mellett különböző malignus daganatokat is jelentettek, beleértve az emlőrákot, a tüdőrákot, a bőrrákot és a nyirokcsomók daganatait (lymphoma).

Súlyos haematologiai, neurológiai és autoimmun reakciókat is jelentettek. Ezek közé tartoznak a pancytopenia ritka esetei és az aplasticus anaemia nagyon ritka esetei. Ritkán centrális és nagyon ritkán perifériás demyelinisatiós elváltozásokat figyeltek meg az etanercept alkalmazása mellett. Ritkán lupust, lupussal társuló elváltozásokat és vasculitist jelentettek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások alábbi listája klinikai vizsgálatok eredményein és a forgalomba hozatalt követő időszakban szerzett tapasztalatokon alapul.

A szervrendszer-osztályokon belül a mellékhatások gyakorisági sorrend (az adott mellékhatást tapasztaló betegek várható száma) szerint kerülnek felsorolásra a következő kategóriák alkalmazásával: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100$ – $< 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000$ – $< 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1000$	Nagyon ritka $< 1/10\ 000$	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Infekció (köztük felső légúti infekció, bronchitis, cystitis, bőr infekció)*		Súlyos infekció (köztük pneumonia, cellulitis, szepikus bakteriális arthritis, szepszis és parazitaferőzés)*	Tuberkulózis, opportunist fertőzések (beleértve az invazív gomba-, protozoon-, bakteriális, atípusos mycobacterialis, vírusos fertőzéseket és a legionellát)*		A hepatitis B reaktiválódása, listeria
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			Amelanoticus bőrrák* (lásd 4.4 pont)	Malignus, melanoma (lásd 4.4 pont), limfoma, leukaemia		Merkel-sejtes carcinoma (lásd 4.4 pont), Kaposi-szarkóma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Thrombocytop enia, anaemia, leukopenia, neutropenia	Pancytopenia*	Aplasticus anaemia*	Haematophagi és histiocytosis (makrofág aktivációs szindróma)*

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nagyon ritka < 1/10 000	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Allergiás reakciók (lásd „A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei” című részt), autoantitest képződés*	Vasculitis (beleértve az antineutrophil cytoplasma-ant itest pozitív vasculitist is)	Súlyos allergiás/anaph ylaxiás reakciók (többek között angiooedema, bronchospasmu s), sarcoidosis		Dermatomyositi s tüneteinek rosszabbodása
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás			A központi idegrendszer demyelinisatiós esetei, amelyek sclerosis multiplexre vagy helyi demyelinisatiór a (pl. látóideg-gyulla dás és myelitis transversalis) utalnak (lásd 4.4 pont), perifériás demyelinisatió s események, beleértve a Guillain–Barré szindrómát, a krónikus gyulladásos demyelinisatió s polyneuropathi át és a multifocalis motoros neuropathiát (lásd 4.4 pont), görcsök		
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Uveitis, scleritis			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Pangásos szívelégtelensé g súlyosbodása (lásd 4.4 pont)	Újonnan megjelenő pangásos szív- elégtelenség (lásd 4.4 pont)		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				Interstitialis tüdőbetegség (beleértve a pneumonitist és a tüdőfibrózist is)*		
Emésztőrend-szeri betegségek és tünetek			Gyulladásos bélbetegség			

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nagyon ritka < 1/10 000	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Emelkedett májenzim szint*	Autoimmun hepatitis*		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Viszketés, Bőrkiütés	Angiooedema, psoriasis (beleértve az új előfordulást vagy állapotromlást és a pustularis, elsődlegesen a tenyéren és a talpon előforduló formát), csalánkiütés, psoriasis-szerű kiütés	Stevens- Johnson szindróma, cutan vasculitis (beleértve a hypersensitivit as vasculitist), erythema multiforme, Lichenoid reakciók	Toxikus epidermális nekrolízis	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				Cutan lupus erythematosus, subacut cutan lupus erythematosus, lupus-szerű szindróma		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				Glomerulonep hritis		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció beadási helyének reakciói (köztük vérzés, véraláfutás, erythema, viszketés, fájdalom, duzzanat)*	Láz				

*Lásd alább, az Egyes kiválasztott mellékhatások leírása című részt.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Malignitások és lymphoproliferatív kórképek

A megközelítően 6 évig tartó vizsgálatok során a 4114 etanercepttel kezelt, köztük 2 évig aktív kontrollos vizsgálatban 231 etanercept-metotrexát kombinációval kezelt rheumatoid arthritises beteg között 129 esetben észlelték különféle típusú, új malignus betegség kifejlődését. Ez az arány és incidencia megfelel a populációs vizsgálatok adatai alapján várható értékeknek. A 240, etanercepttel kezelt arthritis psoriaticában szenvedő beteg bevonásával készült, és megközelítőleg 2 évig tartató klinikai vizsgálatok eredményei összesen 2 malignitás kialakulásáról számoltak be. A több mint két évig tartó klinikai vizsgálatoknál 351, spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg közül 6, etanercepttel kezelt beteg esetében számoltak be malignitásról. Az etanercepttel kettős-vak és nyílt elrendezésű vizsgálatokban 2,5 évig terjedő időtartamban kezelt 2711, plakkos psoriasisos betegből álló csoportban 30 malignus betegséget és 43 amelanoticus bőrrákot jelentettek.

Klinikai vizsgálatok során összesen 18 lymphomás megbetegedést jelentettek egy 7416, rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegből álló csoportban, akiket etanercepttel kezeltek.

A forgalomba hozatalt követő időszak során különböző malignitásokról (ideértve az emlő- és tüdőcarcinomát, valamint a lymphomát) érkeztek jelentések (lásd 4.4 pont).

Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók

Az etanercepttel kezelt rheumás betegek és a placebo-terápia összehasonlító vizsgálata azt mutatta, hogy az etanercepttel kezelt betegek esetében az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók incidenciája szignifikánsan magasabb volt (36%), mint azoknál, akik placebo-kezelésben (9%) részesültek. Az injekció beadása során észlelt reakciók rendszerint a kezelés első hónapjában jelentkeztek. Az átlagos időtartam hozzávetőlegesen 3-5 nap volt. A beadást követő legtöbb helyi reakció nem igényelt kezelést az etanercept-csoportban, akiket mégis gyógyszeres kezelésnek vetettek alá, többségében lokális készítményeket, például kortikoszteroidot vagy orális antihisztaminokat kaptak. Ezen kívül, néhány beteg esetében bőrreakció-memória jelentkezett, melyet a legutóbbi beadási hely és egy korábbi beadási hely területén szimultán jelentkező beadást követő helyi reakció jellemez. Ezek a reakciók általában átmenetinek bizonyultak, és nem igényeltek gyógyszeres kezelést.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegek körében végzett kontrollos vizsgálatokban a kezelés első 12 hetében az etanercepttel kezelt betegek kb. 13,6%-ánál alakult ki helyi reakció az injekció beadásának helyén, szemben a placebóval kezeltéknél megfigyelt 3,4%-kal.

Súlyos fertőzések

A placebo-kontrollos vizsgálatok nem mutattak magasabb incidenciát a súlyos fertőzések (halálos, életveszélyes, kórházi ápolást vagy intravénás antibiotikum kezelést igénylő események) esetében. Az etanercepttel maximum 48 hónapig kezelt rheumatoid arthritises betegek 6,3%-ánál lépett fel súlyos fertőzés. Ezek közé tartoztak: tályog (különböző helyeken), bacteraemia, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarrhoea, diverticulitis, endocarditis (feltételezett), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, lábszárfekély, szájfertőzés, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonia, pyelonephritis, szepszis, septicus arthritis, sinusitis, bőrfertőzés, bőrfekély, húgyúti fertőzés, vasculitis és sebfertőzés. A kétéves aktív kontrollos vizsgálatban, ahol a betegek csak etanercept, csak metotrexát, vagy etanercept és metotrexát kombinációs kezelésben részesültek, a súlyos fertőzések gyakorisága az egyes csoportokban hasonló volt. Mindazonáltal nem lehet kizárni, hogy az etanercept kombinációja metotrexáttal a fertőzések gyakoriságának emelkedésével járhat együtt.

A plakkos psoriasis miatt etanercepttel és placebóval kezelt betegeknél nem mutattak ki különbséget a fertőzések előfordulási gyakoriságában a maximum 24 hétig tartó placebo-kontrollos vizsgálatokban. Az etanercepttel kezelt betegek esetében megfigyelt súlyos fertőzések között előfordult cellulitis, gastroenteritis, pneumonia, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, *Streptococcus* okozta fascitis, myositis, septicus sokk, diverticulitis és tályog. A kettős-vak és nyílt elrendezésű arthritis psoriatica vizsgálatokban egy beteg esetében jelentettek súlyos fertőzést (pneumóniát).

Az etanercept-kezelés kapcsán leírtak súlyos és fatális fertőzéseket. A jelentett patogének baktériumok, mycobaktériumok (tuberculosis is), vírusok és gombák voltak. Ezek közül néhány az etanercept-terápia kezdetét követő néhány héten belül jelentkezett a rheumatoid arthritis mellett fennálló, arra hajlamosító betegségben (pl. diabetes mellitus, pangásos szívelégtelenség, aktív vagy krónikus fertőzések a kórtörténetben) szenvedőkön (lásd 4.4 pont). Igazolt szepszisben a Benepali-kezelés fokozhatja a betegek mortalitását.

Az etanercepttel kapcsolatban opportunist fertőzéseket jelentettek, beleértve az invazív gomba-, parazita- (köztük protozoon-), vírusos (köztük herpes zoster), valamint bakterális (köztük *Listeria* és *Legionella*) és atípusos mycobacterialis fertőzéseket is. Klinikai vizsgálatokból származó összesített adatok szerint az opportunist fertőzések össz-incidenciája 0,09% volt a 15 402, etanerceptet kapó betegnél. Az expozíció-korrigált arány 0,06 esemény/100 betegév volt. A forgalomba hozatalt követő időszakból származó tapasztalatok alapján a világszerte jelentett opportunist fertőzések körülbelül

fele invazív gombafertőzés volt. A leggyakrabban jelentett invazív gombafertőzések között a *Candida*, a *Pneumocystis*, az *Aspergillus* és a *Histoplasma* szerepelt. Azoknál a betegeknek, akiknél opportunist fertőzés alakult ki, a halálos kimenetelért az esetek több mint a felében az invazív gombafertőzések tehetők felelőssé. A halálos kimenetelű jelentett esetek többsége *Pneumocystis* pneumoniás, aspecifikus szisztémás gombafertőzésben és aspergillosisban szenvedő betegeknek történt (lásd 4.4 pont).

Autoantitestek

A felnőtt betegeken a kezelés során különböző időpontokban szerológiai vizsgálatokat végeztek autoantitestek kimutatására. Azoknak a rheumatoid arthritises betegeknek az aránya, akiknél az antinukleáris antitest titer (ANA) a vizsgált periódus alatt vált pozitívvá ($\geq 1:40$), magasabb volt az etanercepttel kezelt (11%), mint a placebo-csoportban (5%). Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a vizsgált időtartam alatt a radioimmunassay-vel meghatározott kettősszálú DNS-elleni antitest titer pozitívvá vált, szintén magasabb volt az etanercept-csoportban (15%), mint a placebo-csoportban (4%). A kettősszálú DNS-elleni antitest titer pozitívvá válását *Crithidia luciliae* assay-ben is gyakrabban észlelték az etanercepttel kezelt csoportban (3%), mint a placebo-csoportban (0%). Az antikardiolipin antitesteket termelő betegek aránya hasonlóan magasabb volt az etanercepttel kezelt, mint a placebo-csoportban. A hosszú távú etanercept-terápia hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert.

Ritkán olyan – köztük rheumatoid faktor pozitív – betegekről érkeztek jelentések, akik a klinikai kép és biopszia alapján lupus-szerű szindrómával, vagy szubakut cutan lupusszal, illetve diszoid lupusszal kompatibilis bőrkiütésekkel összefüggésben egyéb antitesteket termeltek.

Pancytopenia és aplasticus anaemia

A forgalomba hozatalt követő időszakban egyes jelentések pancytopeniáról és aplasticus anaemiáról számoltak be, amelyek némelyike halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Interstitialis tüdőbetegség

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálataiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az interstitialis tüdőbetegség gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,06% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknek, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („ritka”). A kontrollos klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknek, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az interstitialis tüdőbetegség gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,47% volt („nem gyakori”). A forgalomba hozatalt követő időszakban érkeztek interstitialis tüdőbetegségről (beleértve a pneumonitist és a tüdőfibrózist) szóló jelentések, melyek némelyike halálos kimenetelű volt.

Egyidejű kezelés anakinrával

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a felnőtt betegek párhuzamosan részesültek etanercept és anakinra kezelésben, a súlyos fertőzések előfordulási gyakorisága magasabb volt, mint a csak etanercepttel kezelt betegek esetében, és a betegek 2%-a (3/139) esetében alakult ki neutropenia (abszolút neutrofilszám $< 1000 \text{ mm}^3$). A neutropenia idején egy beteg esetében alakult ki cellulitis, amely a hospitalizációt követően rendeződött (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Emelkedett májenzimszintek

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálatainak kettős vak szakaszaiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az emelkedett májenzimszint előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,54% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknek, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („nem gyakori”). A kontrollos klinikai vizsgálatok kettős vak szakaszaiban azoknál a betegeknek, akik egyidejűleg etanercept és metotrexát kezelésben is részesültek, az emelkedett májenzimszint előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 4,18% volt („gyakori”).

Autoimmun hepatitis

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálataiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az autoimmun hepatitis előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,02% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknek, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („ritka” gyakoriság). A kontrollos

klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az autoimmun hepatitis gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,24% volt („nem gyakori” gyakoriság).

Gyermekek és serdülők

Nemkívánatos hatások juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt gyermekeknél

Általában a nemkívánatos események juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt gyermekeknél mind azok típusát, mind azok előfordulási gyakoriságát illetően megegyeznek a felnőtteknél leírt mellékhatásokkal. A felnőttektől való eltérések és más speciális megfontolások a következőkben kerülnek összefoglalásra.

A 2-18 éves korú, juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegekkal folytatott klinikai vizsgálatok során jelentett fertőzések általában enyhe vagy közepesen súlyos lefolyásúak, és hasonlóak voltak a járóbeteg-ellátásban a gyermek- és serdülőkorú populációban általában előforduló fertőzésekhez. Súlyos nemkívánatos eseményeket jelentettek, beleértve az asepticus meningitis jeleivel és tüneteivel járó varicella fertőzést, amely maradványtünet nélkül gyógyult (lásd még 4.4 pont), appendicitist, gastroenteritist, depressziót/személyiségzavart, bőrfekélyt, oesophagitist/gastritist, streptococcus A okozta szepszist sokkot, I-es típusú diabetes mellitust, lágyrész- és posztoperatív sebfertőzést.

Egy, 4 és 17 év közötti korú, juvenilis idiopathiás arthritises betegekkal végzett vizsgálatban 69, etanercepttel kezelt gyermek közül 43 esetén (62%) észleltek fertőzést a vizsgálat három hónapja alatt (1. rész, nyílt vizsgálat), és a fertőzések gyakorisága és súlyossága hasonló volt a nyílt kiterjesztéses terápia 12 hónapját befejező 58 betegben. A juvenilis idiopathiás arthritises betegeknél a nemkívánatos események típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt az etanercept terápia mellett rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtteken észlelt nemkívánatos eseményekhez. A nemkívánatos események többsége enyhének bizonyult. Számos nemkívánatos esemény azonban gyakrabban fordult elő a 69 juvenilis idiopathiás arthritises beteg esetében, akik 3 hónapon át kaptak etanerceptet, mint a 349 felnőtt rheumatoid arthritises beteg körében. Ezek közé tartozott a fejfájás (19%, 1,7 esemény/betegév), émelygés (9%, 1,0 esemény/betegév), hasi fájdalom (19%, 0,74 esemény/betegév) és a hányás (13%, 0,74 esemény/betegév).

Juvenilis idiopathiás arthritis klinikai vizsgálatok során 4 esetben jelentettek makrofág aktivációs szindrómát.

Nemkívánatos hatások plakkos psoriasis miatt kezelt gyermekeknél

Egy 48 hetes, 4 és 17 év közötti korú, 211 gyermekkori plakkos psoriasis miatt kezelt beteggel végzett vizsgálatban a jelentett nemkívánatos események hasonlóak voltak azokhoz, melyeket a korábban leírt, plakkos psoriasis miatt kezelt felnőtteknél végzett vizsgálatokban jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rheumatoid arthritises betegeken végzett klinikai vizsgálatok során dóziskorlátozó toxicitást nem figyeltek meg. A legnagyobb vizsgált dózis az intravénásan adott 32 mg/m² etanercept telítődózis volt, amelyet heti két alkalommal bőr alá adott 16 mg/m² dózisú kezelés követett. Egy rheumatoid arthritises beteg tévedésből 3 héten keresztül heti 2 alkalommal 62 mg etanerceptet adott önmagának bőr alá, és nem tapasztalt semmilyen mellékhatást. Az etanerceptnek nincs ismert antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumor nekrozis faktor alfa (TNF- α) inhibitorok, ATC kód: L04AB01

A Benepali hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

A tumor nekrozis faktor (TNF) a rheumatoid arthritis során kialakuló gyulladásos folyamatban meghatározó szerepű citokin. A TNF szintjét egyaránt magasabbnak találták az arthritis psoriaticában szenvedők ízületi folyadékában és psoriasisos plakkjaiban, csakúgy, mint spondylitis ankylopoetica esetén a betegek szérumban és synovialis szövetekben. Plakkos psoriasisban a gyulladásos sejtek, köztük a T-sejtek infiltrációja a psoriasisos laesiókban emelkedett TNF-szintekhez vezet a kórfolyamatban nem érintett bőrben mérhető szintekhez képest. Az etanercept kompetitíve gátolja a TNF sejtfelszíni receptorokon való kötődését, és ezáltal gátolja a TNF biológiai aktivitását. A TNF és a lymphotoxin gyulladásos cytokinek, amelyek két különböző sejtfelszíni receptorhoz kötődnek: ezek az 55 kilodaltonos (p55) és a 75 kilodaltonos (p75) tumor nekrozis faktor receptorok (TNFR-ok). Mindkét TNFR létezik természetes körülmények között membránhoz kötött és szolubilis formában is. A szolubilis TNFR-okról feltételezik, hogy a TNF biológiai aktivitását szabályozzák.

A tumor nekrozis faktor és a lymphotoxin elsősorban homotrimerként létezik, és biológiai aktivitásuk a sejtfelszíni TNFR-ok keresztkötéseitől függ. A szolubilis receptor dimérek, mint az etanercept TNF kötő affinitása nagyobb, mint a monomer receptoroké, ezért valószínűleg kompetitíve erősebben gátolja a TNF sejtfelszíni receptorokhoz kötődését. Emellett az immunglobulin Fc-régió fúziós elemként való beépítése a dimer receptorba hosszabb szérumfelezési időt biztosít.

Hatásmechanizmus

A rheumatoid arthritises és spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg ízületeiben, valamint a plakkos psoriasisos betegek bőrén zajló patológias folyamatok zömét a TNF által szabályozott, gyulladást serkentő molekulahálózat közvetíti. Az etanercept hatásmechanizmusának lényegét a TNF sejtfelszíni receptoron (TNFR-en) való kötődésének kompetitív gátlása jelenti. Ennek következtében a celluláris válasz kivédésével a TNF biológiailag inaktív lesz. Az etanercept számos olyan molekula (pl. cytokinek, adhéziós molekulák, proteázok) biológiai hatását is befolyásolhatja, amelyeket a TNF indukál vagy regulál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Ez a rész négy, randomizált, kontrolllos, rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegeken, egy, arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegeken, egy, spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőtt betegeken, két, non-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegeken, négy, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegeken, három, juvenilis idiopathiás arthritisben, valamint egy, gyermekkori plakkos psoriasisban szenvedő betegekkel végzett vizsgálat eredményeiről számol be.

Rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek

Az etanercept hatásosságát randomizált, kettős-vak, placebo-kontrolllos klinikai vizsgálatokkal igazolták. A vizsgálatokat 234 rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegen végezték, akiket korábban legalább egy, de legfeljebb 4 bázisterápiás (DMARD: disease modifying antirheumatic drugs) gyógyszerrel kíséreltek meg kezelni - sikertelenül. A betegek egyik része 10 mg, másik része 25 mg etanerceptet, a harmadik része placebo injekciót kapott bőr alá heti két alkalommal, 6 egymást követő hónapon át. A kontrolllos vizsgálat eredményeinek, azaz a betegség százalékos javulási rátájának értékelése az ACR (American College of Rheumatology) által javasolt kritériumok felhasználásával történt.

Az ACR 20 és 50 válaszok mind a 3., mind a 6. hónap végén magasabbak voltak az etanercept-, mint a placebo-csoportban (ACR 20: etanercept 62% és 59%, placebo 23% és 11% a 3. és 6. hónapra; ACR 50: etanercept 41% és 40%, placebo 8% és 5% a 3. és 6. hónapra; $p < 0,01$ etanercept vs. placebo minden időpontban mind az ACR 20, mind az ACR 50 válaszok esetében).

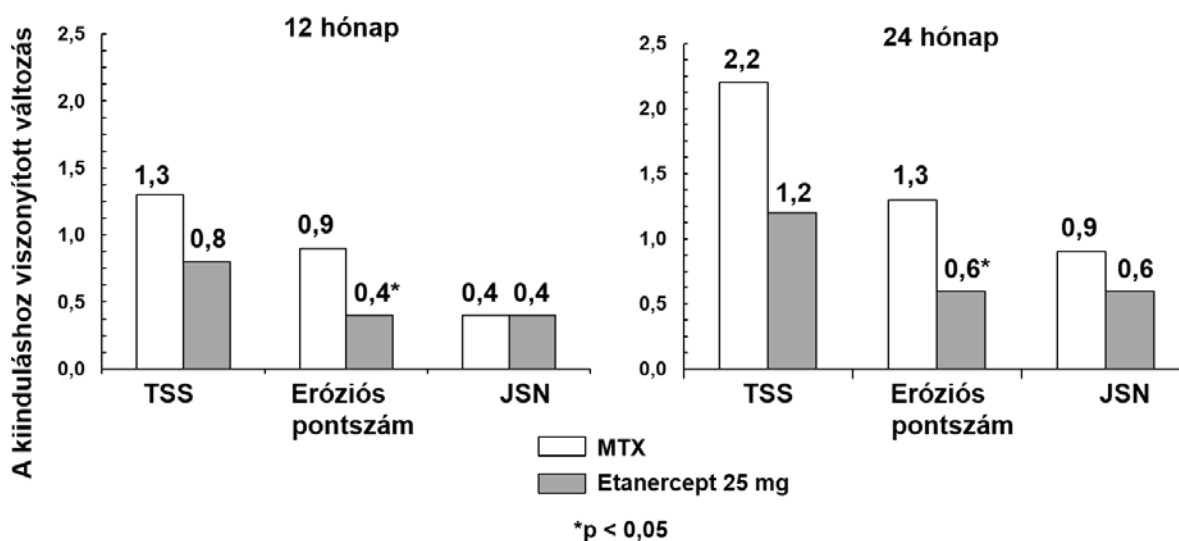
Három és hat hónap után az etanercepttel kezeltek mintegy 15%-ában tapasztaltak ACR 70 választ, míg a placebo-csoportban ez a szám kevesebb, mint 5% volt. Az etanercept-terápia klinikai hatása a kezelés elkezdése után általában 1-2 héten belül megmutatkozott, de szinte mindig jelentkezett 3 hónapon belül. A válasz dózisarányos volt. A 10 mg-os adaggal elért eredmény a 25 mg és a placebo közé esett. Az etanercept az ACR kritériumok összes elemében szignifikánsan jobb volt a placebohoz képest, úgymint a rheumatoid arthritis aktivitását mérő, az ACR kritériumok között nem szereplő paraméterek, mint pl. a reggeli ízületi merevség esetén. A háromhavonta kitöltött egészségi állapotot értékelő kérdőív (Health Assessment Questionnaire - HAQ) a beteg funkcionális károsodásának mértékét, általános erőnlétét, mentális állapotát, általános egészségi állapotát, továbbá az ízületi gyulladásal kapcsolatos egészségi állapotát külön vizsgálja. A kérdőív minden egyes paraméterében javulást észleltek a harmadik és a hatodik hónapra az etanercept-csoport betegeinél a kontrollhoz képest.

Az etanercept-kezelés felfüggesztése után az arthritis tünetei általában egy hónapon belül visszatértek. Egy nyílt vizsgálat eredményei szerint az etanercept-kezelés maximum 24 hónapos szünet utáni újraindítása ugyanolyan válaszokat eredményezett, mint azoknál a betegeknél, akik megszakítás nélküli kezelésben részesültek. Állandó tartós válaszokat észleltek maximum 10 évig tartó nyílt vizsgálatokban megszakítás nélküli etanercept-kezelés mellett.

Az etanercept és a metotrexát hatásosságát egy randomizált, aktív-kontrollos vizsgálat – amelynek elsődleges végpontjaként vak elrendezésű radiológiai kiértékelések szolgáltak – hasonlította össze 632 olyan, aktív rheumatoid arthritisben (< 3 év időtartam) szenvedő felnőtt beteg bevonásával, akik még soha nem részesültek metotrexát kezelésben. A betegek heti két alkalommal, legfeljebb 24 hónapon keresztül kaptak 10 mg vagy 25 mg etanerceptet, subcutan (sc.) injekció formájában. A metotrexát-adagok a vizsgálat első 8 hete alatt heti 7,5 mg-ról heti 20 mg-ra nőttek, majd maximum 24 hónapon keresztül folytatódtak. A 25 mg-os etanercept esetében a két héten belül megfigyelhető klinikai javulás – ideértve a hatás megjelenésének kezdetét is – hasonló volt az előző vizsgálatokban látottakhoz, és 24 hónapon keresztül is fennmaradt. Kiinduláskor a betegek közepes fokú mozgáskorlátozottságot mutattak, ami 1,4-1,5 HAQ átlagpontoszámot jelent. A 25 mg-os etanercepttel történő kezelés 12 hónap elteltével jelentős javulást hozott, a betegek kb. 44%-a normál HAQ pontoszámot (0,5-nél kisebb) ért el. Ez az előny a vizsgálat 2. évében is megmaradt.

Ennél a vizsgálatnál a strukturális ízületi károsodás mérése radiológiai lelet alapján történt, és a TSS (Total Sharp Score), illetve az azt alkotó eróziós pontszám (Erosions) és ízületi rés szűkülési (Joint Space Narrowing - JSN) pontszám változásaként került megadásra. A kezek/csuklók és lábak röntgenfelvételeinek leolvasására a vizsgálat megkezdésekor, valamint a 6., a 12. és a 24. hónapban került sor. A 10 mg-os etanercept adag következetesen kisebb hatást gyakorolt a strukturális károsodásra, mint a 25 mg-os dózis. Az eróziós pontszámok tekintetében a 25 mg-os etanercept szignifikánsan jobb volt a metotrexátnál mind a 12., mind pedig a 24. hónapban. A TSS és a JSN tekintetében statisztikailag nem volt szignifikáns különbség a metotrexát és a 25 mg-os etanercept között. Az eredményeket az alábbi ábra mutatja.

Radiológiai progresszió: etanercept vs. metotrexát összehasonlítása < 3 éve fennálló rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében



Egy másik aktív kontrollos, kettős-vak, randomizált vizsgálatban a klinikai hatásosságot, biztonságosságot és radiográfiai progressziót hasonlították össze az egyidejűleg indított, önmagában alkalmazott etanercepttel (hetente kétszer 25 mg), önmagában alkalmazott metotrexáttal (hetente 7,5-20 mg, medián dózis 20 mg) és etanercept-metotrexát kombinációval kezelt rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében. A vizsgálatban 682 olyan legalább 1, nem metotrexát DMARD (disease-modifying antirheumatoid drug) szerre nem kielégítő választ adó felnőtt beteg vett részt, aki minimum 6 hónapja, maximum 20 éve (medián 5 év) aktív rheumatoid arthritisben szenvedett.

Az etanercept-metotrexát kombinációs terápiás csoportba tartozó betegek esetében a bármelyik gyógyszert önmagában kapó csoporttal összehasonlítva szignifikánsan magasabb ACR 20, ACR 50, ACR 70 válaszokat és DAS és HAQ pontszám javulást tapasztaltak, mind a 24., mind az 52. héten (az eredményeket az alábbi táblázat mutatja). Ugyancsak vizsgálták a 24. hónap eltelte után az etanercept-metotrexát kombinációval történő kezelés lényeges előnyeit összehasonlítva az etanercept monoterápiával és a metotrexát monoterápiával.

Klinikai hatásossági eredmények a 12. hónapban: az etanercept vs. metotrexát vs. etanercept+metotrexát kombináció összehasonlítása minimum 6 hónapja, maximum 20 éve rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében

Végpont		Metotrexát (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + metotrexát (n = 231)
ACR válaszok	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, Φ}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, Φ}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, Φ}
DAS	(Pontszám ^b) Kiindulási pontszám	5,5	5,7	5,5
	(Pontszám ^b) 52. hét	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remisszió ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Kiindulási pontszám	1,7	1,7	1,8
	52. hét	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Azokat a betegeket, akik nem vettek részt végig a 12 hónapos vizsgálatban, non-respondernek tekintették.

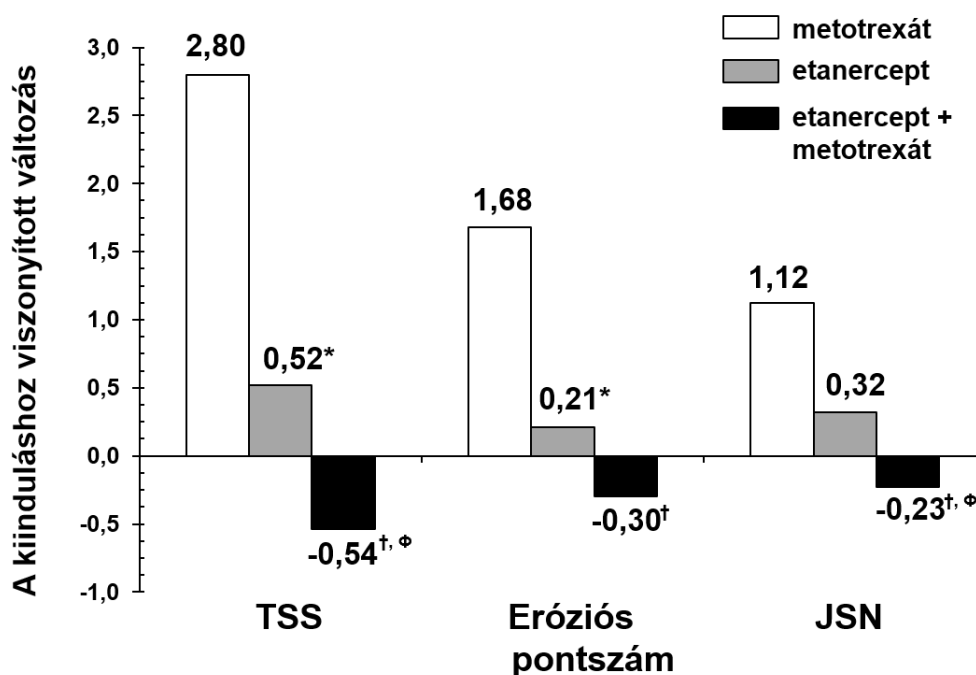
^b A DAS-értékek átlagértékek.

^c A remisszió definíciója: DAS < 1,6.

Páronkénti összehasonlítás p-értékei: † = p < 0,05 az etanercept + metotrexát vs. metotrexát összehasonlítására és Φ = p < 0,05 az etanercept + metotrexát vs. etanercept összehasonlítására.

A radiológiai progresszió a 12. hónapban az etanercept-csoportban szignifikánsan kisebb mértékű volt, mint a metotrexát csoportban, míg a radiológiai progresszió késleltetésében a kombináció szignifikánsan jobb volt bármely monoterápiánál (lásd az alábbi értékeket).

Radiológiai progresszió: az etanercept vs. metotrexát vs. etanercept+metotrexát kombináció összehasonlítása minimum 6 hónapja, maximum 20 éve rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében (12. havi eredmények)



Páronkénti összehasonlítás p-értékei: * = p < 0,05 az etanercept vs. metotrexát összehasonlítására,

† = p < 0,05 az etanercept + metotrexát vs. metotrexát összehasonlítására és Φ = p < 0,05 az etanercept + metotrexát vs. etanercept összehasonlítására.

A metotrexáttal kombinációban alkalmazott etanercept esetében szintén szignifikáns előnyöket figyeltek meg 24 hónap elteltével az etanercept-monoterápiához és a metotrexát-monoterápiához képest. Az etanercept-monoterápia esetében úgyszintén szignifikáns előnyöket figyeltek meg 24 hónap elteltével a metotrexát-monoterápiához képest.

Egy olyan analízis szerint, amelyben a vizsgálatból bármilyen oknál fogva kiesett betegeket úgy tekintették, mint akiknek a betegsége progrediál, a progresszió (TSS változás ≤ 0,5) nélküli betegek százalékos aránya a 24. hónapban az etanercept-metotrexát kombinációs csoportban magasabb volt, mint az etanercept és a metotrexát-csoportokban (sorrendben 62%, 50% és 36%; p < 0,05). Szignifikáns különbség mutatkozott az etanercept- és a metotrexát-csoportok között is (p < 0,05). Azok között a betegek között, akik végig részt vettek a 24 hónapos vizsgálatban, a progresszió nélküli betegek aránya sorrendben 78%, 70% és 61% volt.

A heti egy alkalommal adott 50 mg etanercept (két 25 mg-os s.c. injekció) biztonságosságát és hatásosságát egy 420 aktív RA-ben szenvedő betegen végzett, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték. A vizsgálatban 53 beteg placebót, 214 beteg heti egyszeri alkalommal 50 mg etanerceptet és 153 beteg pedig heti két alkalommal 25 mg etanerceptet kapott. A kétféle etanercept adagolási rend biztonságossági és hatásossági profilja a RA jeleire és tüneteire kifejtett hatás tekintetében a 8. héten hasonló volt; a 16. héten az adatok nem mutattak hasonlóságot

(non-inferioritást) a kétféle adagolási séma között.

Arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegek

Az etanercept hatásosságát egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték 205, arthritis psoriaticában szenvedő beteg részvételével. A betegek életkora 18-70 életév között változott, és aktív arthritis psoriatica (≥ 3 duzzadt és ≥ 3 érzékeny ízület) következő formáinak legalább egyike állt fenn náluk: (1) distalis interphalangealis (DIP) érintettség; (2) poliarticularis arthritis (a rheumás csomók hiánya és psoriasis fennállása); (3) arthritis mutilans; (4) aszimmetrikus arthritis psoriatica; vagy (5) spondylitis-szerű ankylosis. A betegeknek plakkos psoriasisuk is volt, a vizsgálatban való részvétel feltételeként ≥ 2 cm átmérővel.

A betegeket korábban NSAID (86%), DMARD (80%) és kortikoszteroid (24%) gyógyszerekkel kezelték. Az aktuálisan metotrexát-terápiában részesülő betegek (≥ 2 hónapja változatlan dózison) folytathatták a metotrexát-kezelést ≤ 25 mg/hét állandó dózisban. Az etanerceptet a betegek 25 mg-os adagban kapták (a rheumatoid arthritises betegek körében végzett dóziskereső vizsgálatok eredményei alapján), vagy placebót kaptak hetente kétszer, bőr alá, 6 hónapon át. A kettős-vak vizsgálat végén a betegeknek lehetőségük volt egy hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztési szakaszban való részvételre, melynek teljes időtartama legfeljebb két évig terjedt.

A klinikai válaszok az ACR 20, 50 és 70 terápiás választ elérő betegek százalékában, valamint az arthritis psoriatica válaszkritériumaiban (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC) javulást mutató betegek százalékában kerültek megadásra. Az eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

Arthritis psoriaticában szenvedő betegek terápiás válaszai placebo-kontrollos vizsgálatban

Arthritis psoriatica terápiás válasz		Betegek (%)	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	3. hónap	15	59 ^b
	6. hónap	13	50 ^b
ACR 50	3. hónap	4	38 ^b
	6. hónap	4	37 ^b
ACR 70	3. hónap	0	11 ^b
	6. hónap	1	9 ^c
PsARC	3. hónap	31	72 ^b
	6. hónap	23	70 ^b

^a 25 mg etanercept heti 2 alkalommal, sc.

^b $p < 0,001$, etanercept vs. placebo

^c $p < 0,01$, etanercept vs. placebo

Az etanercept-kezelést kapó, arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében a klinikai válasz már az első vizsgálat idején (4. hét) nyilvánvaló volt, és a kezelés 6 hónapja alatt fennmaradt. Az etanercept a betegség aktivitásának minden paraméterében szignifikánsan jobb volt, mint a placebo ($p < 0,001$), és a terápiás válaszok hasonlóak voltak, akár kapott egyidejűleg metotrexát-terápiát a beteg, akár nem. Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek életminőségét minden vizsgálat alkalmával a HAQ mozgáskorlátozottsági indexszel mérték. Az etanercepttel kezelt betegek mozgáskorlátozottsági index pontszáma minden vizsgálati időpontban szignifikánsan jobb volt, mint a placebo-csoportban mért érték ($p < 0,001$).

Az arthrititis psoriatica vizsgálatban a radiológiai változásokat értékelték. A kezek és a csuklók röntgenvizsgálatát a vizsgálat megkezdésekor, valamint a 6., 12. és 24. hónapban végezték. A 12. hónap módosított TSS-értékeit az alábbi táblázat mutatja. Egy olyan analízis szerint, amelyben a vizsgálatból bármilyen oknál fogva kiesett betegeket úgy tekintették, mint akiknek a betegsége progresszió, az etanercept-csoportban magasabb volt azon betegek aránya, akik nem mutattak progressziót (TSS változás $\leq 0,5$) 12 hónap után, összehasonlítva a placebo-csoporttal (73% vs. 47%, $p \leq 0,001$). Azoknál a betegeknél, akik a második évben is folytatták a kezelést, az etanercept

radiológiai progresszióra gyakorolt hatása fennmaradt. A perifériális ízületi károsodás lassulását figyelték meg szimmetrikus poliarticularis érintettség esetén.

A vizsgálat megkezdéséhez képest a Total Sharp Score-ban bekövetkezett átlagos (se) évre vetített eltérés

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

SE = standard hiba.

^a p = 0,0001.

Az etanercept-kezelés javulást eredményezett a fizikai funkciókban a kettős-vak periódusban, és ez a pozitív hatás a legfeljebb 2 évig tartó hosszabb távú kiterjesztés során is fennmaradt.

A vizsgált betegek alacsony száma miatt az etanercept hatásosságát illetően spondylitis ankylopoetica-szerű psoriaticus arthropathiákban és az arthritis psoriatica mutilans formájában szenvedő betegeknél nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték.

Nem végeztek vizsgálatokat arthritis psoriaticában szenvedő betegek heti egyszeri 50 mg-os dózissal történő kezelésével. Ezen betegpopuláció esetében a heti egyszeri adagolás bizonyított hatásosságát a spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeken végzett vizsgálatok adataira alapozták.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőtt betegek

Az etanercept hatásosságát spondylitis ankylopoeticában 3 randomizált, kettős-vak vizsgálat alapján értékelték, melyekben az etanercept 25 mg hetente kétszer történő adagolását a placebóval hasonlították össze. Összesen 401 beteg került bevonásra, akik közül 203 főt kezeltek etanercepttel. A legnagyobb vizsgálatba (n = 277) olyan 18 és 70 éves kor közötti betegek kerültek bevonásra, akiknek aktív spondylitis ankylopoeticájuk volt, és a vizuális analóg skálával (VAS) meghatározott pontszámuk a reggeli ízületi merevség átlagos időtartama és intenzitása szerint ≥ 30 , valamint ≥ 30 VAS pontszám a következő 3 paraméter közül legalább még kettő esetén: a beteg véleménye általános állapotáról; az éjszakai és a teljes hátfájdalom átlagos VAS értéke; és a Bath-féle spondylitis ankylopoetica funkcionális index (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [BASFI]) 10 kérdésének átlaga. A DMARD-ot, NSAID-t vagy kortikoszteroidot kapó betegek változatlan adagban tovább szedhették gyógyszereiket. A gerinc egészére kiterjedő ankylosis esetén a beteget nem válogatták be a vizsgálatba. A 138 betegnek 6 hónapon keresztül hetente kétszer adtak 25 mg etanerceptet (a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett dóziskereső vizsgálatok alapján) vagy placebót bőr alá.

A hatásosság elsődleges fokmérője (ASAS 20) a 4 Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) paraméter (a betegnek az állapotáról alkotott általános véleménye, hátfájás, BASFI és gyulladás) közül legalább háromban bekövetkezett $\geq 20\%$ -os javulás volt, miközben a többi paraméter nem romolhatott. Az ASAS 50 és 70 fokmérők az ugyanezen kritériumokban bekövetkezett 50%-os, illetve 70%-os javulást mutatják.

A placebóhoz képest az etanercept-terápia esetén már a kezelés megkezdése után két héttel szignifikánsan javult az ASAS 20, az ASAS 50 és az ASAS 70.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek terápiás válaszarányai egy placebo-kontrollos vizsgálatban

Spondylitis ankylopoetica terápiás válasz	Betegek (%)	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 hét	22	46 ^a
3 hónap	27	60 ^a
6 hónap	23	58 ^a
ASAS 50		
2 hét	7	24 ^a
3 hónap	13	45 ^a
6 hónap	10	42 ^a
ASAS 70		
2 hét	2	12 ^b
3 hónap	7	29 ^b
6 hónap	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanercept vs. placebo

^b p = 0,002, etanercept vs. placebo

Az etanerceptet kapó, spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek között a kezelésre adott klinikai válasz már az első kontroll (2 hét) időpontjában nyilvánvaló volt, és a kezelés 6 hónapja alatt mindvégig fennmaradt. Függetlenül attól, hogy a vizsgálat megkezdésekor a beteg kapott-e egyidejűleg egyéb kezelést vagy sem, a terápiás válasz a betegeknél hasonló volt.

Hasonló eredmények születtek a 2, kisebb betegszámú spondylitis ankylopoetica vizsgálatban is.

Egy negyedik, 356 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg bevonásával végzett kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban az 50 mg etanercept (két 25 mg-os sc. injekció) hetente egyszer történő adagolásának biztonságosságát és hatásosságát értékelték, összehasonlítva a 25 mg-os etanercept hetente kétszer történő adagolásával. A heti egyszer adott 50 mg, valamint a heti kétszer adott 25 mg biztonságossági és hatásossági profilja hasonló volt.

Nem-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegek

1. vizsgálat

Az etanercept hatásosságát a non-radiológiai axiális spondyloarthritisben (non-radiographic axial spondyloarthritis - nr-AxSpa) szenvedő betegek körében értékelték egy randomizált, 12 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban. A vizsgálatot 215 felnőtt betegen (18-49 évesek) végezték (módosított, kezelési szándék szerinti populáció), akik aktív nr-AxSpa-ban szenvedtek (definíció: azok a betegek, akik teljesítik az ASAS axiális spondyloarthritisre vonatkozó besorolási feltételeit, de nem felelnek meg az AS módosított New York-i feltételeinek). Továbbá követelmény volt, hogy a betegek nem megfelelő választ mutattak legalább két NSAID gyógyszerre, vagy nem tolerálták azokat. A kettős-vak szakaszban a betegek hetente 50 mg etanerceptet vagy placebót kaptak 12 héten keresztül. Az elsődleges hatásossági végpont (ASAS 40) az ASAS négy paramétere közül legalább háromban mutatott 40%-os javulás és a negyedikben a rosszabbodás hiánya volt. A kettős-vak szakasz után nyílt elrendezésű szakasz következett, amelyben minden beteg kapott hetente 50 mg etanerceptet további legfeljebb 92 hétig. A sacroiliacalis ízületéről és a gerincről készített MR-felvételeken értékelték a gyulladást a vizsgálat kezdetekor és a 12., valamint a 104. héten.

A placebóval összehasonlítva az etanercept-kezelés statisztikailag szignifikáns javulással járt az ASAS 40, az ASAS 20 és az ASAS 5/6 pontszámokban. Szignifikáns javulást tapasztaltak az ASAS részleges remissziója és a BASDAI 50 szempontjából is. A 12. hétre elért eredményeket az alábbi táblázat mutatja.

Hatásossági válasz a placebo-kontrollos nr-AxSpa vizsgálatban: a végpontokat elérő betegek százalékos aránya

Klinikai válasz a kettős-vak vizsgálat 12. hetében	Placebo n = 106 - 109*	Etanercept n = 103 - 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS részleges remisszió	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Egyes betegek nem szolgáltatottak teljes körű adatokat mindegyik végpont szempontjából.

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: $p < 0,001$, ^b: $< 0,01$, ^c: $< 0,05$, az etanercept és a placebo között

A 12. hétre az etanercepttel kezelt betegek körében szignifikánsan javult a sacroiliacalis ízületre (SIJ) vonatkozó, MR-vizsgálattal mért SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pontszám. A kiinduláshoz képest számított korrigált átlagos változás 3,8 volt az etanercepttel kezelt betegek körében ($n = 95$), míg 0,8 ($n = 105$) a placebóval kezelt betegek csoportjában ($p < 0,001$). A 104. hétre az összes etanercepttel kezelt betegnél az MR-vizsgálattal mért sacroiliacalis SPARCC pontszám átlagos változása 4,64 volt ($n = 153$), míg a gerinc SPARCC pontszám átlagos változása 1,40 volt ($n = 154$) a kiindulási értékhez képest.

Az etanercepttel kezelt betegek a kiinduláshoz képest a 12. hétre statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak, mint a placebóval kezelt betegek az egészséggel kapcsolatos életminőséget és a fizikai funkciókat felmérő legtöbb pontszám, így a BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), az Euro Életminőség Kérdőív 5D Általános Egészség Pontszám (EuroQol 5D Overall Health State Score) és az SF-36 fizikai részpontszáma esetében.

Az etanercepttel kezelt, nr-AxSpa-ban szenvedő betegek körében az első felülvizsgálat (2. hét) idején észlelhető volt a klinikai válasz, és fennmaradt a kezelés 2 éve alatt. Az egészséggel összefüggő életminőség és a fizikális funkciók javulása is fennmaradt a kezelés 2 éve alatt. A 2 éves adatok nem tártak fel semmilyen új, biztonságossági eredményt. A 104. hétre 8 betegnél volt progresszió észlelhető, az axialis spondylarthropathia módosított New York Radiological Grade kritériumok alapján kétoldali Grade 2 pontszámot állapítottak meg.

2. vizsgálat

Ez a multicentrikus, nyílt elrendezésű, IV. fázisú, 3 időszakból álló vizsgálat az etanercept megvonását, majd újbóli alkalmazását értékelte aktív nr-AxSpa-ban szenvedő betegeknél, akik 24 hét kezelés után megfelelő választ adtak (az inaktív betegség definíciója: a spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási pontszám [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS] C-reaktív protein [CRP] értéke kisebb mint 1,3).

209, aktív nr-AxSpa-ban szenvedő (definíció: a Nemzetközi Társaság a Spondyloarthritis értékelésére [Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS] axiális spondyloarthritisre vonatkozó osztályozási kritériumainak megfelelő, azonban a spondylitis ankylopoetica módosított New York-i kritériumainak nem megfelelő) felnőtt beteg kapott nyílt elrendezésben heti 50 mg etanerceptet, valamint stabil alapkezelésként egy NSAID-ot az optimális, tolerált gyulladáscsökkentő dózisban 24 hétig az 1. időszakban. A betegek életkora 18 és 49 év között volt, és pozitív MR-leletekkel (az MR-en aktív gyulladás látható, amely erősen a spondylitis ankylopoeticával összefüggő sacroiliitisre utal) és/vagy pozitív hsCRP-vel (nagy érzékenységu C-reaktív protein [hsCRP] > 3 mg/l), valamint aktív tünetekkel rendelkeztek (definíció: ASDAS CRP legalább 2,1 a szűrőviziten). A betegeknek ezenkívül kettő vagy több NSAID-ra nem megfelelő választ kellett adniuk, vagy intoleranciát kellett mutatniuk. A 24. hétre 119 (57%) beteg érte el az inaktív betegséget és lépett be a 2. időszakba, a

40 hetes megvonási szakaszba, ahol a betegek nem szedték tovább az etanerceptet, de fenntartották az alap NSAID-kezelést. A hatásosság elsődleges mérőszáma a fellángolás előfordulása volt az etanercept abbahagyását követő 40 héten belül (definíció: ASDAS vérsejtsüllyedés [erythrocyte sedimentation rate: ESR] legalább 2,1). A fellángolást tapasztaló betegeket újra heti 50 mg etanercepttel kezelték 12 héten át (3. időszak).

A 2. időszakban az ≥ 1 fellángolást tapasztaló betegek aránya a 4. heti 22%-ról (112 betegből 25) a 40. hétre 67%-ra (115 betegből 77) nőtt. Összességében a betegek 75%-a (115 betegből 86) tapasztalt fellángolást bármikor az etanercept megvonását követő 40 héten.

A 2. vizsgálat fő másodlagos célkitűzése az etanercept megvonása után a fellángolásig eltelt idő felmérése volt, valamint a fellángolásig eltelt idő további összehasonlítása az 1. vizsgálat azon betegeivel, akik megfeleltek a 2. vizsgálat megvonási szakaszába lépés előfeltételeinek, és folytatták az etanerceptkezelést.

Az etanercept megvonását követően a fellángolásig eltelt idő mediánja 16 hét volt (95%-os CI: 13-24 hét). Az 1. vizsgálatban a kezelés-megvonásban nem részesülő betegek kevesebb mint 25%-a tapasztalt fellángolást a 2. vizsgálat 2. időszakának megfelelő 40 héten. A fellángolásig eltelt idő statisztikailag szignifikánsan rövidebb volt azon betegeknél, akik abbahagyták az etanerceptkezelést (2. vizsgálat), azokhoz képest, akik folyamatos etanerceptkezelést kaptak (1. vizsgálat), $p < 0,0001$.

A 3. időszakba lépett és 12 hétig ismét heti 50 mg etanercepttel kezelt 87 beteg 62%-a (87 betegből 54) ismét elérte az inaktív betegséget; közülük 50% ezt 5 héten belül elérte (95%-os CI: 4-8 hét).

Plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek

Az etanercept a 4.1 pontban meghatározott betegek számára ajánlott. A „betegek, akik nem reagáltak” azokat jelenti az adott betegcsoportban, akik nem adtak kielégítő terápiás választ (PASI < 50 vagy PGA nem elég jó), vagy a kezelés alatt romlott az állapotuk, és akiket a három fő, szisztémás kezelés legalább egyikének megfelelő dózisával elégséges ideig kezeltek ahhoz, hogy megítélhessék a választ.

Közepes vagy súlyos psoriasisban szenvedő betegeknél (akik reagáltak más szisztémás terápiára) még nem értékelték az etanercept hatásosságát más szisztémás terápiákhoz képest olyan vizsgálatokban, melyek közvetlenül hasonlítanak az etanerceptet egyéb szisztémás kezelésekhez. Vizsgálták viszont az etanercept biztonságosságát és hatásosságát négy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban. Az elsődleges hatásossági végpont mind a négy vizsgálatban, mindegyik kezelési csoportban azon betegek aránya volt, akik 75-ös PASI értéket értek el (azaz, a kiindulási értékhez képest a Psoriasis Area and Severity Index pontszámokban legalább 75%-os javulást mutattak) a 12. héten.

Az első egy II. fázisú vizsgálat volt aktív, de klinikailag stabil plakkos psoriasisos betegeken, akik testfelületének legalább 10%-a érintett volt, és elmúltak 18 évesek. Száztizenkét (112) beteget randomizáltak a 24 héten keresztül hetente kétszer 25 mg etanerceptet ($n = 57$), illetve hetente kétszer placebót ($n = 55$) kapó csoportokba.

A második vizsgálatban 652, krónikus plakkos psoriasisos beteget értékelték, az első vizsgálattal megegyező beválasztási kritériumokkal, de kiegészítve a kiinduláskor legalább 10-es PASI (psoriasis area and severity index) értékkel. Az etanerceptet hetente egyszer 25 mg-os, hetente kétszer 25 mg-os, ill. hetente kétszer 50 mg-os dózisokban alkalmazták 6 egymást követő hónapon át. A kettős-vak kezelési időszak első 12 hetében a betegek vagy placebo-kezelésben részesültek, vagy a fenti három etanercept-dózis valamelyikét kapták. Tizenkét hetes kezelést követően a placebo-csoport tagjai vak elrendezésben etanercept-kezelést kaptak (hetente kétszer 25 mg-ot). Az aktív kezelésben részesülő betegek 24 héten át kapták azt a dózist, amelyre a randomizálás alkalmával sorolták be őket.

A harmadik vizsgálatban 583 beteg vett részt, akik a második vizsgálattal azonos beválogatási kritériumoknak feleltek meg. Ebben a vizsgálatban a betegek 12 héten át hetente kétszer 25 mg vagy

50 mg etanerceptet, ill. placebo-kezelést kaptak, majd minden beteg nyílt elrendezésben hetente kétszer 25 mg etanercept-kezelésben részesült további 24 hétig.

A negyedik vizsgálat 142 beteget értékelt, és hasonló beválogatási kritériumai voltak, mint a második és harmadik vizsgálatnak. Ebben a vizsgálatban a betegek hetente egyszer 50 mg etanerceptet vagy placebót kaptak 12 héten keresztül, majd ezt követően minden beteg hetente egyszer 50 mg etanerceptet kapott további 12 héten át, nyílt elrendezésben.

Az első vizsgálatban az etanercepttel kezelt csoportban a PASI 75 választ adó betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a 12. héten (30%) a kontroll-csoporthoz (2%) viszonyítva ($p < 0,0001$). A 24. héten az etanercepttel kezelt csoportban a betegek 56%-a érte el a PASI 75 értéket összehasonlítva a placebóval kezelt betegek 5%-os arányával. A második, harmadik és negyedik vizsgálat fő eredményeit az alábbi táblázat mutatja.

Psoriasisos betegek terápiás válasza a 2., a 3. és a 4. vizsgálatban

Terápiás válasz (%)	2. vizsgálat					3. vizsgálat			4. vizsgálat		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg hetente kétszer	50 mg hetente kétszer	25 mg hetente kétszer	50 mg hetente kétszer		25 mg hetente kétszer	50 mg hetente kétszer		50 mg hetente egyszer	50 mg hetente egyszer
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
	12. hét	12. hét	24 ^a . hét	12. hét	24 ^a . hét	12. hét	12. hét	12. hét	12. hét	12. hét	24 ^a . hét
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , tiszta vagy csaknem tiszta	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ a placebóval összehasonlításban

^a A 2. és 4. vizsgálatban nem végeztek statisztikai összehasonlítást a placebóval, mert az eredeti placebo-csoport hetente kétszer 25 mg vagy hetente egyszer 50 mg etanerceptet kapott a 13. héttől a 24. hétig.

^b Dermatologist Static Global Assessment (Bőrgyógyász Statikus Általános Értékelés). A „tiszta vagy csaknem tiszta” definíciója 0 vagy 1 a 0-tól 5-ig terjedő skálán.

Az etanercept-kezelésben részesült plakkos psoriasisos betegek körében a placebo-kezeléshez képest szignifikáns terápiás válaszok az első felülvizsgálat (2. hét) idején észlelhetőek voltak, és fennmaradtak a kezelés 24 hete alatt.

A második vizsgálatban gyógyszerterápiás szünet is volt, amelynek során a 24. héten a legalább 50%-os PASI javulást mutató betegek kezelését leállították. A leállított kezelésű betegek körében figyelték a recidiva előfordulását (PASI $\geq 150\%$ a kiindulási értékhez képest) és a relapsus bekövetkeztének időpontját (definíció: a vizsgálat kezdete és a 24. hét között elért javulás legalább felének elvesztése). A gyógyszeres kezelés szüneteltetése idején a psoriasis tünetei fokozatosan kiújultak, és a relapsusig eltelt időtartam mediánja 3 hónap volt. Nem figyelték meg a betegség rebound fellángolását, és nem jelentettek psoriasisal összefüggő súlyos mellékhatást sem. Voltak megfigyelések, melyek alátámasztották az etanercepttel való ismételt kezelés jótékony hatását azokban a betegekben, akik már elsőre is jól reagáltak a kezelésre.

A harmadik vizsgálatban azon betegek többségénél (77%), akiket először a heti kétszer 50 mg-os csoportba randomizáltak, és etanercept-adagjukat a 12. héten 25 mg-ra csökkentették, a 36. hétig fennmaradt a PASI 75 válasz. Azok a betegek, akik heti kétszer 25 mg etanerceptet kaptak a vizsgálat

során végig, a PASI 75 válaszbán további javulást mutattak a 12. és 36. hét között.

A negyedik vizsgálatban az etanercepttel kezelt csoportban a PASI 75 választ adó betegek aránya magasabb volt a 12. héten (38%) a placebo-csoporthoz viszonyítva (2%) ($p < 0,0001$). Azoknál a betegeknél, akik a vizsgálat teljes ideje alatt heti egyszer 50 mg etanerceptet kaptak, a hatásossági válasz tovább javult, és a 24. hétre a betegek 71%-a ért el PASI 75 választ.

Hosszú távú (34 hónapig terjedő időtartamú) nyílt elrendezésű vizsgálatokban, ahol az etanerceptet megszakítás nélkül adták, a klinikai válaszok fennmaradtak, és a biztonságosság hasonló volt a rövidebb távú vizsgálatokban tapasztaltakhoz.

Egy klinikai vizsgálatok adatai alapján készült analízis nem tárt fel egyetlen olyan, a kezelés megkezdésekor meglévő jellemző tulajdonságot sem, amely segíthetné a klinikusokat a legmegfelelőbb adagolási lehetőség (megszakított vagy folyamatos) kiválasztásában. Ennek következtében a megszakított vagy folyamatos terápia közötti választásnak az orvos döntésén, valamint a beteg egyéni igényein kell alapulnia.

Etanercept elleni antitestek

Néhány etanercepttel kezelt beteg szérumban etanercept elleni antitesteket találtak. Az antitestek általában nem neutralizálók és átmeneti jellegűek voltak. Úgy tűnik, nincs összefüggés az antitestek kialakulása és a klinikai válasz vagy a mellékhatások között.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermek betegek

Az etanercept hatásosságát és biztonságosságát egy két szakaszból álló vizsgálatban értékelték 69, poliarticularis lefolyású, juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermek esetén, akiknél a juvenilis idiopathiás arthritis különböző megjelenési formákban (polyarthritis, oligoarthritis, szisztémás megjelenés) jelentkezett. Olyan 4-17 éves, közepesen súlyos vagy nagy aktivitású poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek kerültek beválasztásra, akik terápia-rezisztensek voltak a korábbi metotrexátra, vagy azt nem tolerálták. A betegek napi nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) és/vagy prednizolon ($< 0,2$ mg/kg/nap vagy maximum 10 mg/nap) dózisát nem változtatták. Az első szakasz során minden beteg 0,4 mg/kg (maximum 25 mg/dózis) etanercept injekciót kapott heti két alkalommal, bőr alá. A vizsgálatok második részében, a 90. napon klinikai választ mutató betegeket random módon etanercept és placebo csoportra osztották további négy hónapra, és vizsgálták a betegség fellángolását. A javulás mérésére az ACR Pedi 30 kritériumot alkalmazták. A javulás meghatározása, hogy az alábbi 6 JRA paraméterből legalább 3 30%-os javulását mutatott, miközben ezen 6 JRA paraméterből egynél több nem romlott 30%-ot meghaladó mértékben. A vizsgált változók: a gyulladt ízületek száma, a mozgáskorlátozottság mértéke, az orvos, illetve a beteg/szülő véleménye a beteg általános állapotáról, funkcionális értékelés, a vérsejtsüllyedés mértéke. A betegség fellángolásának meghatározása, hogy a 6 JRA változóból 3 30%-os romlást mutatott, miközben ezen 6 JRA paraméterből egynél nem több mutatott 30%-os javulást, és a betegnek legalább két gyulladt ízülete is volt.

A vizsgálat első szakaszában a 69 betegből 51 (74%) esetében mutatkozott klinikai válasz a kezelésre, ők alkották a vizsgálat második szakaszának beteganyagát. A második szakaszban a 25 etanercepttel kezelt betegből 6 (24%), a 26 főből álló placebo csoportból pedig 20 esetben (77%) észlelték a betegség fellángolását ($p = 0,007$). A vizsgálat 2. szakaszának kezdetétől az etanercept csoportban a betegség fellángolásáig eltelt medián idő 116 nap, míg a placebo csoportban 28 nap volt. Azon betegek, akik a 90. napon klinikai választ mutattak és a vizsgálat második szakaszába léptek, egy része az etanercept csoportban további javulást mutatott a harmadik és a hetedik hónap között, míg a placebo csoportban ezt a javulást nem tapasztalták.

Egy nyílt, biztonságossági kiterjesztési szakaszban a fenti vizsgálatban részt vett gyermekgyógyászati betegek közül 58 (a bevonás időpontjában a legalacsonyabb életkor 4 év) továbbra is kapott etanerceptet, maximum 10 évig. A hosszútávú expozíció nem növelte a súlyos nemkívánatos

események és súlyos infekciók arányát.

Az etanercept monoterápia (n = 103), az etanercept-metotrexát kombináció (n = 294) vagy a metotrexát monoterápia (n = 197) hosszútávú biztonságosságát legfeljebb 3 évig tanulmányozták egy 594, 2-18 éves juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermek adatait tartalmazó regiszter alapján. A gyermekek közül 39 2-3 éves korú volt. Összességében gyakrabban jelentettek infekciókat etanercepttel kezelt betegeknél, mint a metotrexát monoterápiával kezeltéknél (3,8% vs. 2%), és az etanercept alkalmazásával társuló infekciók súlyosabb természetűek voltak.

Egy másik nyílt, egykaros vizsgálatban (n = 127) 60, kiterjedt oligoarthritisben (*extended oligoarthritis*, EO) szenvedő beteg (15 beteg 2-4 éves volt, 23 beteg 5-11 éves volt és 22 beteg 12-17 éves volt), 38 enthesitis asszociált arthritisben szenvedő beteg (12-17 évesek) és 29 arthritis psoriaticában szenvedő beteg (12-17 évesek) kapott 0,8 mg/kg etanerceptet (dózisonként legfeljebb 50 mg) hetente egyszer, 12 héten keresztül. A JIA minden altípusában a betegek többsége elérte az ACR Pedi 30 kritériumokat, és klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontok (a nyomásérzékeny ízületek száma és az orvos általános értékelése) tekintetében. A biztonságossági profil megegyezett azzal, mint amit más JIA vizsgálatokban figyeltek meg.

A fővizsgálatba bevont 127 betegből 109-en vettek részt a nyílt elrendezésű, kiterjesztési szakaszban, amelyben a betegeket további 8 éven keresztül követték, összesen legfeljebb 10 évig. A kiterjesztési szakasz végére 109-ből 84 beteg (77%) teljesítette a vizsgálatot; 27 beteg (25%) közben aktívan kapta az etanerceptet, 7 beteg (6%) felfüggesztette a kezelést enyhe/inaktív betegség miatt; 5 beteg (5%) korábbi megvonás után újrakezdte az etanercept-kezelést; 45 beteg (41%) abbahagyta az etanercept-kezelést (de továbbra is megfigyelés alatt maradt); 109-ből 25 beteg (23%) pedig véglegesen kilépett a vizsgálatból. A klinikai állapotban beállt javulás, amelyet a fővizsgálat során elértek, általában fennmaradt minden hatásossági végpont esetén a teljes utánkövetési időszakban. Az etanerceptet aktívan kapó betegeknek a kiterjesztési szakasz során egy alkalommal opcionálisan lehetőségük volt belépni egy megvonási-újéből alkalmazási időszakba az alapján, hogy a vizsgálóorvos hogyan ítélte meg a klinikai választ. 30 beteg lépett be a megvonási időszakba. 17 beteg esetében jelentették a betegség fellángolását (a fellángolás definíciója: a 6 ACR Pedi paraméter közül legalább 3 paraméter $\geq 30\%$ -os romlása, miközben $\geq 30\%$ -os javulás a 6 paraméter közül legfeljebb 1 esetében fordul elő, és minimum 2 gyulladt ízület); az etanercept-kezelés megvonása és a betegség fellángolása között eltelt idő mediánja 190 nap volt. 13 betegnél újból alkalmazták a kezelést, a megvonás és az újrakezdés között eltelt idő mediánját 274 napra becsülték. Az adatpontok kis száma miatt ezeket az eredményeket óvatosan kell értelmezni.

A biztonságossági profil összhangban volt a fővizsgálatban megfigyeléssel.

Nem történtek vizsgálatok arra vonatkozóan, hogy milyen hatásai lennének a folytatólagos etanercept-kezelésnek azoknál a juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél, akik az etanercept terápia első 3 hónapjában nem reagáltak a kezelésre. Nem végeztek továbbá vizsgálatokat annak tanulmányozására sem, hogy hosszú távú etanercept-kezelés után a javasolt dózis csökkentése milyen hatásokkal járna a juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermek és serdülőkorú betegek

Az etanercept hatásosságát egy randomizált, kettős-vak, placebo kontrollos vizsgálatban 211, 4 és 17 éves kor közötti, közepesen súlyos, súlyos plakkos psoriasisban (a következők szerint meghatározva: sPGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 12) szenvedő gyermek betegen vizsgálták. A beválasztott betegek korábban fényterápiát vagy szisztémás kezelést kaptak, vagy lokális kezelésre nem megfelelően reagáltak.

A betegek 0,8 mg/kg (legfeljebb 50 mg) etanerceptet vagy placebót kaptak hetente egyszer, 12 héten keresztül. A 12. héten több, etanerceptre randomizált betegnél volt megfigyelhető pozitív hatékonysági válasz (pl. PASI 75), mint placebóra randomizáltnál.

Gyermekkori plakkos psoriasis eredmények a 12. héten

	Etanercept 0,8 mg/kg hetente egyszer (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „nincs bőrtünet” vagy „minimális”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Rövidítések: sPGA-statisztikus Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ placebóval összehasonlítva.

A 12 hetes kettős-vak kezelési periódus után minden beteg 0,8 mg/kg (legfeljebb 50 mg) etanerceptet kapott további 24 héten át. A nyílt elrendezésű periódusban megfigyelt válaszok hasonlóak voltak ahhoz, mint amit a kettős-vak periódus során figyeltek meg.

A randomizált megvonásos periódusban az újra placebóra randomizált betegek között jelentősen több betegnél tapasztaltak visszaesést (a PASI 75 válasz elvesztése), mint azoknál, akiket etanerceptre randomizáltak újra. A kezelés folytatása esetén a hatás a 48. hétig fennmaradt.

A heti egyszer 0,8 mg/kg (legfeljebb 50 mg) dózisban alkalmazott etanercept hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát a fent részletezett 48 hetes vizsgálaton kívül egy 181, plakkos psoriasisos gyermekgyógyászati beteggel, legfeljebb két éven át folytatott nyílt elrendezésű vizsgálat kiterjesztésében értékelték. Az etanerceptre vonatkozó hosszú távú tapasztalatok általában hasonlóak voltak, mint az eredeti, 48 hetes vizsgálatban, és nem tártak fel semmilyen új biztonságossági adatot.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az etanercept szérumszintet enzimhez kötött immunszorbens vizsgálat (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA) módszerrel határozták meg, mely az eredeti molekulák mellett a bomlástermékeket is kimutatja.

Felszívódás

Az etanercept a bőr alá történő beadás helyéről lassan szívódik fel. Legnagyobb koncentrációját a vérben az egyszeri beadást követő 48 óra múlva éri el. A gyógyszer abszolút biohasznosulása 76%-os. Heti kétszeri dózis adásával a dinamikus egyensúlyi szérumkoncentráció várhatóan kb. kétszerese annak, mint ami 1 dózissal érhető el. 25 mg etanercept bőr alá adott injekció egyszeri beadását követően az átlagos maximális szérumkoncentráció egészséges önkéntesek esetében $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a görbe alatti terület $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ volt. A kezelt RA-s betegekben a dinamikus egyensúlyi állapotban mért átlagos szérumkoncentráció profilok a heti egyszer adott 50 mg etanercept esetében ($n = 21$) $2,4 \text{ mg/l } C_{\text{max}}$ -értéket, $1,2 \text{ mg/l } C_{\text{min}}$ - értéket és $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$ részleges AUC-értéket, a heti kétszer adott 25 mg etanercept esetében ($n = 16$) $2,6 \text{ mg/l } C_{\text{max}}$ -értéket, $1,4 \text{ mg/l } C_{\text{min}}$ -értéket és $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$ részleges AUC -értéket mutattak. Egy egészséges önkéntesekkel végzett nyílt, egy dózisos, kétféle kezelési rendet alkalmazó, keresztezett elrendezésű vizsgálatban az egyszeri 50 mg/ml etanercept-injekció és a két, egyidejűleg adott 25 mg/ml etanercept-injekció bioekvivalensnek bizonyult.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek esetében a populációs farmakokinetikai analízissel végzett vizsgálat szerint az etanercept dinamikus egyensúlyi AUC-értéke a heti egyszer adott 50 mg etanercept ($n = 154$) esetén $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, és a heti kétszer adott 25 mg esetén ($n = 148$) $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ volt.

Eloszlás

Az etanercept koncentráció/idő görbe leírásához biexponenciális görbe szükséges. A centrális eloszlási térfogat 7,6 l, míg a dinamikus egyensúlyi állapotban mért eloszlási térfogat 10,4 l.

Elimináció

Az etanercept lassan ürül ki a szervezetből. Felezési ideje hosszú, hozzávetőlegesen 70 óra. A clearance értéke körülbelül 0,066 l/h rheumatoid arthritises betegek esetében, ami valamivel alacsonyabb, mint az egészséges önkéntesekben mért 0,11 l/h. Ezen kívül az etanercept farmakokinetikája a rheumatoid arthritises, spondylitis ankylopoeticában, valamint plakkos psoriasisban szenvedő betegek esetében hasonló volt.

Nem találtak farmakokinetikai különbséget a férfiak és a nők között.

Linearitás

A dózisarányosságot formálisan nem vizsgálták, de a clearance a dózistartomány egészében látszólag nem telítődik.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Bár radioaktívan jelölt etanercept betegeknek és önkénteseknek történő beadását követően a radioaktivitás a vizelettel eliminálódik, akut veseelégtelenség esetén nem figyeltek meg magasabb etanercept koncentrációkat. Vesekárosodásban a dózis megváltoztatása nem szükséges.

Májkárosodás

Akut májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem figyeltek meg magasabb etanercept-koncentrációt. Májkárosodásban a dózis megváltoztatása nem szükséges.

Idősek

Az időskor hatását az etanercept szérumszintek populációs farmakokinetikai analízisével vizsgálták. A 65 és 87 év közötti betegeknél a clearance és az eloszlási térfogat becsült értéke hasonló volt a 65 évesnél fiatalabbak körében mért értékekhez.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritiben szenvedő gyermekek

Hatvankilenc, poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritiben szenvedő, 4-17 év közötti gyermeket vizsgáltak heti kétszer alkalmazott 0,4 mg etanercept/kilogramm dózis mellett 3 hónapon keresztül. A szérumszintek profilja mindenben nagyon hasonló volt a rheumatoid arthritiben szenvedő felnőttekéhez. A legfiatalabb (4 éves) gyermeknél csökkent clearance-t (a testtömegre normalizálva emelkedett clearance-t) észleltek az idősebb gyermekek (12 éves), illetve a felnőttek clearance-ével összehasonlítva. A dózisszimuláció azt sugallja, hogy míg az idősebb gyermekek (10-17 év) szérumszintjei a felnőttekéhez közelállók lesznek, addig a fiatalabb gyermekeké jelentősen alacsonyabb lesz.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermekek

Gyermekekori plakkos psoriasisban szenvedő betegek (4-17 éves korúak) 48 hétig hetente egyszer 0,8 mg/kg (legfeljebb heti 50 mg-os dózis) etanerceptet kaptak. Az átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszintek maradékkoncentrációk 1,6 és 2,1 µg/ml között voltak a 12., 24. és 48. héten. Ezek a gyermekekori plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél mért átlagkoncentrációk hasonlóak voltak, mint amiket a juvenilis idiopathiás arthritiben szenvedő betegeknél figyeltek meg (hetente kétszer 0,4 mg/kg, legfeljebb heti 50 mg-os dózissal etanercept-kezelésben részesültek). Ezek az átlagkoncentrációk hasonlóak voltak, mint a plakkos psoriasis miatt kezelt felnőtt betegeknél, akik hetente kétszer 25 mg etanercept-kezelésben részesültek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az etanercept toxikológiai vizsgálatai során nem találtak nyilvánvaló dózislimitáló vagy célszervi toxikus reakciót. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatsorozatok szerint az etanercept nem genotoxikus. Az etanercept karcinogenitására, fertilitásra, postnatalis toxicitására vonatkozó standard vizsgálatokat a neutralizáló antitestek rágcslókban való termelődése miatt nem végeztek.

Egereknek és patkányoknak bőr alá adott egyszeri 2000 mg/kg, illetve intravénásan adott egyszeri 1000 mg/kg dózis nem bizonyult letálisnak, és nem járt jelentős toxikus tünetekkel. A cynomolgus majmoknak 4 vagy 26 egymást követő héten át folyamatosan heti két alkalommal bőr alá adott 15 mg/kg dózisu – ami az AUC-alapú szérumszint koncentráció tekintetében 27-szerese volt annak, ami emberben az ajánlott 25 mg-os dózis után mérhető – etanercept-kezelés során nem mutatkozott dóziskorlátozó vagy célszervi toxicitás.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szacharóz
Nátrium-klorid
Nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát
Dinátrium-hidrogén foszfát heptahidrát
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Miután kivette a fecskendőt a hűtőszekrényből, várjon körülbelül 30 percet, és hagyja, hogy a fecskendőben lévő Benepali-oldat szobahőmérsékletre melegedjen. Semmilyen más módszerrel ne melegítse. Ezt követően azonnali felhasználás javasolt.

A Benepali legfeljebb 30°C-os hőmérsékleten egyetlen alkalommal és legfeljebb 31 napig tárolható, ami után nem lehet újra hűteni. A Benepali-t meg kell semmisíteni, ha a hűtőszekrényből történő kivétel után 31 napon belül nem kerül felhasználásra.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,51 ml oldatot tartalmazó, előretöltött, átlátszó üveg fecskendő (I. típusú) rozsdamentes acél tűvel, tűvédő gumisapkával és gumi dugattyúval.

A Benepali 4 darab előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, 8 darab előretöltött fecskendőt tartalmazó gyűjtőcsomagolásban (két darab, egyenként 4 előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelés), valamint 24 darab előretöltött fecskendőt tartalmazó gyűjtőcsomagolásban (hat darab, egyenként 4 előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelés) kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Beadás előtt meg kell várni, míg a Benepali egyszer használatos, előretöltött fecskendő szobahőmérsékletre melegszik (körülbelül 30 perc). A tűvédőt nem szabad eltávolítani mindaddig, míg az előretöltött fecskendő el nem éri a szobahőmérsékletet. Az oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak, és színtelennek vagy halványsárga színűnek kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, áttetsző vagy fehér színű fehérjerészecskéket.

A Benepali-injekció beadására vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegájékoztató 7. pontjában, „Használati utasítás”.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. január 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. november 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benepali 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Benepali 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

50 mg etanercept előretöltött fecskendőnként.

50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

50 mg etanercept előretöltött injekciós tollanként.

Az etanercept egy humán tumor nekrozis faktor receptor (p75) Fc fúziós fehérje, amelyet kínai hörcsög ovarium-sejtek felhasználásával állítanak elő rekombináns DNS technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Az oldat átlátszó, enyhén opálos és színtelen vagy halványsárga színű, és pH-ja $6,2 \pm 0,3$ értékre van beállítva. Az oldat ozmolalitása 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Benepali metotrexáttal kombinálva a közepesen súlyos vagy súlyos rheumatoid arthritis kezelésére javallott felnőtteknél, abban az esetben, ha az egyéb bázisterápiás készítmények (disease-modifying antirheumatic drugs) - beleértve a metotrexátot is (ha nem ellenjavallt) - hatása nem volt megfelelő.

A Benepali önmagában is alkalmazható a metotrexáttal szembeni túlérzékenység esetén, vagy akkor, ha a metotrexáttal való folyamatos kezelés nem alkalmas.

A Benepali olyan, korábbi metotrexát kezelésben nem részesült felnőttek esetében is javallott, akik súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvednek.

A Benepali, önmagában vagy metotrexáttal kombinálva, bizonyítottan lassítja a röntgennel is mérhető ízületi károsodás folyamatának ütemét és javítja a fizikai funkciót.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarthritis (rheumatoid faktor pozitív vagy negatív) és kiterjedt oligoarthritis kezelésére 2 éves kortól, olyan gyermekek és serdülők esetén, akik nem reagáltak megfelelően a metotrexát-kezelésre, vagy az intolerancia miatt nem adható.

Arthritis psoriatica kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknél, akik nem reagáltak megfelelően a metotrexát-kezelésre, vagy az intolerancia miatt nem adható.

Enthesitis asszociált arthritis kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknél, akik nem reagáltak megfelelően a szokásos kezelésre, vagy az intolerancia miatt nem adható.

Arthritis psoriatica

Aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőtteknél, ha az előzetesen alkalmazott bázisterápiás gyógyszerekre nem reagáltak megfelelően. Az etanercept kimutathatóan javítja az arthritis psoriaticában szenvedő betegek fizikai funkcióit, valamint radiológiaiilag dokumentálhatóan csökkenti a perifériás ízületi károsodás ütemét a betegség poliarticularis szimmetrikus altípusaiban szenvedő betegek esetében.

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica

Olyan súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőttek kezelésére, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos terápiára.

Nem-radiológiai axiális spondyloarthritis

Súlyos, non-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőttek kezelésére, akiknél jelen vannak a gyulladás objektív jelei, például az emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) vagy mágneses rezonancia képalkotó vizsgálattal látható evidencia (MR), és nem reagáltak megfelelően a nemszteroid gyulladáscsökkentőkre (NSAID).

Plakkos psoriasis

Közepesen súlyos, ill. súlyos plakkos psoriasisban szenvedő felnőttek kezelésére, ha az egyéb szisztémás terápiára – beleértve a ciklosporint, metotrexátot és pszoralén + UV-A fény (PUVA) alkalmazását – nem reagáltak, azokkal szemben ellenjavallat állt fenn, vagy a beteg nem tolerálta (lásd 5.1 pont).

Gyermekekori plakkos psoriasis

Krónikus, súlyos plakkos psoriasis kezelésére 6 éves kortól, olyan gyermekeknél és serdülőknél, akiknél az egyéb szisztémás terápia vagy fényterápia nem fékezi meg kellőképpen a betegséget, vagy a beteg nem tolerálja azt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Csak olyan szakorvos javasolhatja a Benepali-t, illetve gondo-zhatja a Benepali-terápiában részesülő beteget, aki a rheumatoid arthritis, a juvenilis idiopathiás arthritis, az arthritis psoriatica, a spondylitis ankylopoetica, a non-radiológiai axiális spondyloarthritis és a plakkos psoriasis, illetve a gyermekekori plakkos psoriasis diagnosztizálásában és kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkezik. A Benepalivel kezelt betegeknek egy betegkártyát kell kapniuk.

A Benepali 25 mg-os és 50 mg-os hatáserősségben kapható.

Adagolás

Rheumatoid arthritis

Az ajánlott dózis heti egy alkalommal adott 50 mg etanercept (lásd 5.1 pont).

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica és non-radiológiai axiális spondyloarthritis

Az ajánlott dózis heti egy alkalommal adott 50 mg etanercept.

A rendelkezésre álló adatok fenti indikációk mindegyikénél arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában a kezelés megkezdését követő 12 héten belül jelentkezik. Alaposan meg kell fontolni a kezelés folytatását olyan betegnél, akinél a válasz nem jelenik meg ebben az időintervallumban.

Plakkos psoriasis

Az ajánlott dózis heti egy alkalommal adott 50 mg etanercept. Alternatívaként heti két alkalommal 50 mg adható legfeljebb 12 hétig, amelyet követően, ha szükséges, hetente egyszer 50 mg dózis adandó. A Benepali-kezelést a remisszió eléréséig legfeljebb 24 hétig kell folytatni. Néhány felnőtt betegnél 24 hétnél tovább tartó folyamatos kezelés lehet megfelelő (lásd 5.1 pont). A kezelést be kell fejezni azoknál a betegeknél, akik 12 hét után nem mutatnak választ. Ha a Benepali-kezelés újraindítása szükséges, a fenti terápiás útmutatót kell követni. A dózis heti egyszer 50 mg legyen.

Különleges betegcsoportok

Vese- és májkárosodás

Nem szükséges a dózis változtatása.

Idősek

A dózison nem szükséges változtatni, az alkalmazás módja és az adagolás megegyezik a 18-64 éves betegekével.

Gyermekek és serdülők

A Benepali kizárólag 25 mg-os előretöltött fecskendőben, 50 mg-os előretöltött fecskendőben és 50 mg-os előretöltött injekciós tollban kapható.

Ezért a Benepali nem adható azoknak a gyermekkorú betegeknek, akiknek a kezelése alacsonyabb adagot igényel, mint a teljes 25 mg-os vagy 50 mg-os dózis. A Benepali nem adható azoknak a gyermekkorú betegeknek, akiknek a teljes, 25 mg-os vagy 50 mg-os dózistól eltérő adag szükséges. Ha más dózis szükséges, más etanercept-készítményeket kell alkalmazni, amelyek lehetővé teszik a fentitől eltérő dózis alkalmazását.

Az etanercept adagolása gyermekkorú betegek esetén a testtömegtől függ. A 62,5 kg-nál kisebb testtömegű betegek adagját a por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy a por oldatos injekcióhoz készítmény alkalmazásával mg/kg alapján számolva pontosan kell meghatározni (lásd alább, a specifikus indikációk szerinti adagolást). A 62,5 kg-os vagy azt meghaladó testtömegű betegek adagját a fix dózist tartalmazó előretöltött fecskendőből vagy előretöltött injekciós tollból lehet beadni.

Az etanercept biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Az ajánlott adag 0,4 mg/kg (dózisonként legfeljebb 25 mg) heti kétszeri alkalmazása, bőr alá adott injekció formájában, úgy, hogy a dózisok között mindig 3-4 nap teljen el, vagy 0,8 mg/kg (dózisonként legfeljebb 50 mg) hetente egyszer. A kezelés abbahagyása megfontolandó azoknál a betegeknél, akik 4 hónap után nem mutatnak választ.

A 10 mg-os injekciós üveg kiszerelés megfelelőbb lehet juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél történő alkalmazásra.

Két-három éves gyermekek körében formális klinikai vizsgálatokat nem végeztek. Ugyanakkor betegregiszterből származó, korlátozott számú biztonságossági adat arra utal, hogy a biztonságossági profil 2-3 éves gyermekeknél hasonló, mint amit felnőtteknél és 4 éves vagy annál idősebb gyermekeknél tapasztaltak, heti 0,8 mg/kg subcutan beadott dózis mellett (lásd 5.1 pont).

Általánosságban véve az etanerceptnek 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében juvenilis idiopathiás arthritis indikációban nincs releváns alkalmazása.

Gyermekkori plakkos psoriasis (6 éves korban és a fölött)

Az ajánlott adag 0,8 mg/kg (dózisonként legfeljebb 50 mg) heti egyszeri alkalmazása legfeljebb 24 héten keresztül. A kezelést be kell fejezni azoknál a betegeknél, akik 12 hét után nem mutatnak javulást.

Ha a Benepali-val történő újbóli kezelés javallott, akkor a fenti kezelési időtartamra vonatkozó útmutatást kell követni. A dózisonak 0,8 mg/kg-nak (dózisonként legfeljebb 50 mg) kell lennie, hetente egyszer.

Általánosságban véve az etanerceptnek 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében plakkos psoriasis indikációban nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A Benepali-t subcutan kell alkalmazni (lásd 6.6 pont).

Az injekció beadására vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, „Használati utasítás”.

A nem szándékolt adagolási vagy ütemezési eltérésekre – így például a kihagyott dózisokra – vonatkozó részletes utasítások a betegtájékoztató 3. pontjában találhatók.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6. pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szepszis vagy szepszis kockázata.

Nem kezdhető Benepali-kezelés olyan betegeknél, akiknél aktív fertőzés áll fenn, ideértve a krónikus, illetve helyi fertőzéseket is.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény márkanévét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Fertőzések

A betegeknél a Benepali-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után vizsgálni kell a fertőzések meglétét, figyelembe véve, hogy az etanercept átlagos eliminációs felezési ideje körülbelül 70 óra (tartomány: 7-300 óra).

Súlyos fertőzéseket, szepszist, tuberkulózist és oportunist fertőzéseket, köztük invazív gombafertőzéseket, listeriosist és legionellosist jelentettek az etanercept alkalmazása kapcsán (lásd 4.8 pont). Ezeket a fertőzéseket baktériumok, mycobacteriumok, gombák, vírusok és paraziták (köztük protozoonok) okozták. Néhány esetben, különösen a gombafertőzéseket és más oportunist fertőzéseket nem ismerték fel, ami a megfelelő kezelés kései elkezdéséhez, és olykor halálhoz vezetett. A betegeknél fertőzések keresésekor figyelembe kell venni a releváns oportunist fertőzés (pl. az endémiás mycosisok expozíciójának) kockázatát.

Azok a betegek, akiknél a Benepali-kezelés mellett friss fertőzést észlelnek, szoros megfigyelést igényelnek. Súlyos fertőzések esetében a Benepali alkalmazását haladéktalanul meg kell szakítani. Az etanercept hatásosságát és biztonságosságát krónikus fertőzésben szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Az orvosnak a Benepali terápiát alaposan mérlegelnie kell olyan betegek esetében, akiknél rekurrens vagy krónikus fertőzések figyelhetők meg, vagy olyan alapbetegség esetén, mely hajlamossá teheti a beteget további fertőzésekre, ilyen például az előrehaladott vagy rosszul beállított diabetes mellitus.

Tuberkulózis

Az etanercepttel kezelt betegeknél aktív tuberkulózisos eseteket jelentettek, beleértve a miliáris tuberkulózist és az extrapulmonális tuberkulózist.

A Benepali-kezelés megkezdése előtt minden betegnél vizsgálni kell mind az aktív, mind az inaktív („látens”) tuberkulózis meglétét. A kivizsgálásnak ki kell terjednie arra, hogy a beteg személyes kórtörténetében szerepel-e tuberkulózis, illetve arra, hogy korábban kerülhetett-e kapcsolatba tuberkulózissal a beteg, valamint a korábbi és / vagy jelenlegi immunszuppresszív terápiára. Minden betegnél megfelelő szűrővizsgálatok, mint a tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen, elvégzése szükséges (a helyi ajánlások alkalmazhatók). Javasolt ezen vizsgálati eredmények feltüntetése a betegkártyán. A felírást végző orvosokat figyelmeztetni kell az álnegatív tuberkulin bőrteszt-eredmények lehetséges kockázatára, különösen súlyos betegségben szenvedő vagy immunhiányos személyeknél.

Aktív tuberkulózis diagnózis esetén nem kezdhető Benepali-kezelés. Inaktív („látens”) tuberkulózis diagnózis esetén a Benepali-kezelés megkezdése előtt a látens tuberkulózis kezelését el kezdeni a megfelelő tuberkulózis-ellenes terápiával, a helyi ajánlásoknak megfelelően. Ebben az esetben a Benepali-terápia előny-kockázat arányát igen körültekintően mérlegelni kell.

Minden beteget tájékoztatni kell arról, hogy amennyiben a Benepali-kezelés során vagy a kezelés után tuberkulózisra utaló jelek / tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás / súlyvesztés, hőemelkedés) jelentkeznek, kérjen orvosi segítséget.

Hepatitis B reaktiválódása

A korábban hepatitis B vírussal (HBV) fertőződött, és egyidejűleg TNF-antagonistákat, köztük etanerceptet kapó betegeknél a hepatitis B reaktiválódását jelentették. Ezek között voltak olyan jelentések is, ahol anti-HBc pozitív, de HBsAg negatív betegeknél reaktiválódott a hepatitis B. A Benepali-kezelés megkezdése előtt a betegeknél vizsgálni kell a HBV-fertőzést. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV-fertőzés vizsgálati eredménye pozitív, hepatitis B kezelésében jártas orvossal történő konzultáció javasolt. Óvatosság szükséges olyan betegek Benepalival történő kezelése során, akik korábban HBV-vel fertőződtek. Ezeknél a betegeknél a terápia alatt végig, majd több hétig a terápia befejezése után is figyelemmel kell kísérni az aktív HBV-fertőzés jeleinek és tüneteinek kialakulását. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a HBV-vel fertőződött betegek antivirális kezelésével párhuzamosan folytatott TNF-antagonista terápiáról. Azoknál a betegeknél, akiknél kialakul a HBV-fertőzés, a Benepali-t le kell állítani, és hatékony antivirális terápiát és megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Hepatitis C súlyosbodása

Etanercepttel kezelt betegek esetében a hepatitis C súlyosbodásáról számoltak be. A Benepali-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében hepatitis C szerepel.

Egyidejű kezelés anakinrával

Az etanercepttel és az anakinrával történő egyidejű kezelés fokozza a súlyos fertőzések és a neutropenia kockázatát az etanercept monoterápiához képest. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így a Benepali és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Egyidejű kezelés abatacepttel

Klinikai vizsgálatokban az abatacept és etanercept egyidejű alkalmazása megnövelte a súlyos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Allergiás reakciók

Az etanercept adásával kapcsolatosan gyakran jelentettek allergiás reakciókat. Az allergiás reakciók közé tartozott az angioödéma és a csalánkiütés, valamint előfordultak súlyos reakciók. Amennyiben súlyos allergiás vagy anaphylaxiás reakciót észlelnek, a Benepali-kezelést azonnal le kell állítani, és a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Immunszuppresszió

TNF-antagonista terápia során, így etanercept-kezelésnél lehetséges, hogy a TNF gyulladást közvetítő, illetve a cellularis immunválaszt moduláló szerepe miatt a kezelés hatással van a szervezet fertőzésekkel és malignus betegségekkel szembeni védekezőképességére. Rheumatoid arthritisben szenvedő, etanercepttel kezelt 49 felnőtt beteg esetében végzett vizsgálat során nem találtak bizonyítékot a késői típusú túlérzékenység, valamint az immunglobulinok szintjének csökkenésére, továbbá az effektor sejtpopuláció számának változására.

Két juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő beteg esetében varicella fertőzés és asepticus meningitis jelei és tünetei jelentkeztek, amelyek szövődménymentesen meggyógyultak. Varicella fertőzésnek különösen kitett betegek esetében a Benepali-kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, és mérlegelni kell a profilaktikus varicella zoster immunglobulin kezelést.

Az etanercept biztonságosságát és hatásosságát immunszuprimált állapotban lévő betegek esetében nem vizsgálták.

Malignitások és lymphoproliferatív kórképek

Szolid és haematopoieticus malignitások (kivéve a bőrrákot)

A forgalomba hozatalt követő időszak során különböző malignitásokról (ideértve az emlő- és a tüdőcarcinómát, valamint a lymphomát) érkeztek jelentések (lásd 4.8 pont).

A TNF-gátlókkal végzett, kontrollos klinikai vizsgálatok során a TNF-gátlóval kezelt betegek körében nagyobb számban észleltek lymphomát, mint a kontroll-csoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő, és a placebóval kezelt betegek utánkövetése is rövidebb ideig tartott, mint a TNF-gátló kezelésben részesülő betegeké. TNF-gátlókkal kezelt betegeknél leukaemia kialakulásának eseteit jelentették a forgalomba hozatalt követő időszakban. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és leukaemia kialakulásának szempontjából alapvetően veszélyeztetettebbek azok a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegségük van.

Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más haematopoieticus vagy solid malignus betegségek kialakulásának lehetséges kockázata nem zárható ki. Körültekintéssel kell eljárni a TNF-gátlókkal végzett terápia elkezdésének megfontolásakor, ha a beteg kórtörténetében malignus betegség szerepel, illetve malignus betegség fellépését követően a terápia folytatásának megfontolásakor.

A forgalomba hozatalt követő időszakban TNF-gátlókkal, köztük etanercepttel kezelt (a kezelés megkezdése ≤ 18 éves életkorban) gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) – olykor halálos kimenetelű – malignus betegségek kialakulásáról számoltak be. Az esetek körülbelül felében lymphoma lépett fel. A többi esetben különböző malignitások alakultak ki, beleértve olyan ritka malignus betegségeket is, amik tipikusan az immunszuppresszióval állnak összefüggésben.

TNF-gátlókkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél nem zárható ki malignitások kialakulásának kockázata.

Bőrrák

Melanoticus és amelanoticus bőrrákot (non-melanoma skin cancer - NMSC) jelentettek TNF-antagonistával, köztük etanercepttel kezelt betegeknél. A forgalomba hozatalt követően etanercepttel kezelt betegeknél rendkívül ritka esetekben Merkel-sejtes carcinomát jelentettek. Rendszeres bőrvizsgálat javasolt minden betegnél, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkezőknél.

A klinikai vizsgálatok eredményeit együttesen vizsgálva több esetben fordult elő melanoticus bőrrák az etanerceptet kapó betegeknél, mint a kontroll-csoportban, különösen a psoriasis miatt kezelt betegeknél.

Védőoltások

Élő oltóanyag nem adható Benepalival egyidőben. Nem áll rendelkezésre adat etanercepttel kezelt betegeknek adott élő oltóanyag által közvetett módon okozott fertőzéssel kapcsolatban. Egy kettős-vak, placebo-kontrollos, randomizált klinikai vizsgálatban az arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegek közül 184 a 4. héten egy multivalens pneumococcus poliszacharid vakcinát is kapott. Ebben a vizsgálatban a legtöbb etanercepttel kezelt arthritis psoriaticában szenvedő beteg képes volt a pneumococcus poliszacharid vakcina elleni hatékony B-sejtes immunválasz kifejtésére, de a titerek együttesen kissé alacsonyabbak voltak, és néhány beteg esetében a titer kétszerese volt az etanercepttel nem kezelt betegekéhez viszonyítva. Ennek klinikai jelentősége nem ismert.

Autoantitest képződés

A Benepali-terápia autoimmun autoantitestek képződését eredményezheti (lásd 4.8 pont).

Hematológiai reakciók

Etanercepttel kezelt betegekben ritkán pancytopenia, igen ritkán aplasticus anaemia (esetenként fatális kimenetellel) fordult elő. Ha az anamnézisben vérképződés szerepel, a Benepali-kezelést különös körültekintéssel kell folytatni. Fel kell hívni a betegek vagy szülők/gondozók figyelmét arra, hogy a beteg azonnal forduljon orvosához, ha vérképződésre vagy fertőzésre utaló jeleket és tüneteket észlel (pl. állandó láz, torokgyulladás, vérzés és sápadtság). Az ilyen beteget sürgősen ki kell vizsgálni, beleértve a teljes vérképet is. Véreképződés fennállása esetén az Benepali-kezelést fel kell függeszteni.

Neurológiai megbetegedések

Az etanercepttel kezelt betegeknél ritkán központi idegrendszeri demyelinisációs elváltozást jeleztek (lásd 4.8 pont). Ezen felül ritkán perifériás demyelinisációs polyneuropathiákat jelentettek (köztük Guillain-Barré szindrómát, krónikus gyulladásos demyelinisációs polyneuropathiát, demyelinisációs polyneuropathiát és multifocalis motoros neuropathiát). Bár sclerosis multiplexben szenvedő betegek etanercept-kezelésével kapcsolatos klinikai vizsgálatokat nem végeztek, más TNF-antagonistákkal sclerosis multiplexben szenvedő betegeken végzett vizsgálatokban a betegség aktivitásának fokozódását tapasztalták. Amennyiben a Benepali-t eleve fennálló vagy a közelmúltban kialakult demyelinisációs betegségben szenvedő, illetve a demyelinisációs betegség kialakulása szempontjából vélhetően fokozott kockázatnak kitett betegnek írják fel, ajánlott az előny/kockázat alapos mérlegelése, neurológiai vizsgálat elvégzését is beleértve.

Kombinációs terápia

Egy rheumatoid arthritises betegek körében végzett, két évig tartó kontrollos klinikai vizsgálatban az etanercept és a metotrexát kombinációja nem eredményezett a biztonságosságot érintő, nem várt eseményt, és az etanercept biztonságossági profilja metotrexáttal kombinációban adva megegyezett az

etanercept-, illetve metotrexát-monoterápiával végzett klinikai vizsgálatokban jelentettekkel. A kombináció biztonságosságát bizonyító hosszú távú klinikai vizsgálatok folyamatban vannak. Az etanercept és más bázisterápiás készítmények (DMARD) kombinációjának hosszú távú biztonságossága nem igazolt.

Az etanercept alkalmazását egyéb szisztémás kezeléssel vagy fototerápiával kombinációban nem vizsgálták psoriasisban.

Vese- és májkárosodás

Farmakokinetikai adatok (lásd 5.2 pont) szerint nem szükséges a terápiás dózis megváltoztatása vese- vagy májkárosodásban szenvedők esetében, ugyanakkor ilyen betegeknél kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.

Pangásos szívelégtelenség (congestiv szívelégtelenség)

A pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében az orvosoknak körültekintően kell eljárniuk a Benepali alkalmazásakor. Egyes posztmarketing jelentések az etanerceptet kapó betegeknél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodásáról számoltak be, azonosítható kiváltó tényezőkkel vagy azok nélkül. Ritkán (< 0,1%) beszámoltak a pangásos szívelégtelenség új eseteinek kialakulásáról, köztük olyan betegeknél jelentkező pangásos szívelégtelenségről, akiknél nem volt ismert korábbi cardiovascularis megbetegedés. Ezeknek a betegeknél egy része 50 évesnél fiatalabb volt. A hatásosság hiánya miatt idő előtt fejeződött be az a két nagy klinikai vizsgálat, amely az etanerceptnek a pangásos szívelégtelenség kezelésére irányuló alkalmazását értékelte. Bár nem bizonyított, de a két vizsgálat egyikének adatai arra utalnak, hogy az etanercepttel kezelt betegeknél lehetséges tendencia mutatkozik a pangásos szívelégtelenség romlására.

Alkoholos hepatitis

Egy II. fázisú, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban 48 kórházi kezelés alatt álló, közepesen súlyos vagy súlyos alkoholos hepatitisben szenvedő beteget kezeltek etanercepttel vagy placebóval. Az etanercept nem volt hatásos, és az etanercepttel kezelt betegeknél 6 hónap után jelentősen magasabb volt a halálozási arány. Ezért a Benepali-t nem szabad alkoholos hepatitisben szenvedő betegeknél alkalmazni. A kezelőorvosnak fokozott elővigyázatossággal kell a Benepali-t alkalmaznia olyan betegeknél, akik közepesen súlyos vagy súlyos alkoholos hepatitisben szenvednek.

Wegener-granulomatosis

Egy placebo-kontrollos vizsgálat szerint, melynek során 89 felnőtt beteget az alapkezelés mellett (amely magába foglalta a ciklofoszfamidot vagy metotrexátot és glükokortikoidokat) 25 hónapig (medián időtartam) etanercepttel is kezeltek, az etanercept nem bizonyult hatásosnak a Wegener-granulomatosis kezelésében. Azoknál a betegeknél, akik etanercept-kezelésben részesültek, lényegesen magasabb volt a különböző típusú, nem a bőrt érintő malignitások előfordulása, mint a kontroll-csoport esetében. A Benepali nem javasolt a Wegener-granulomatosis kezelésére.

Hypoglykaemia diabetes miatt kezelt betegeknél

Diabetes miatt kezelt betegeknél az etanercept-terápia megkezdését követően hypoglykaemiáról számoltak be, ami az ilyen betegek egy részénél az antidiabetikum adagjának csökkentését igényelte.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Rheumatoid arthritisben, arthrititis psoriaticaban és spondylitis ankylopoeticaban végzett III. fázisú vizsgálatokban összességében nem volt különbség az etanerceptet kapó 65 évesnél idősebb betegek és a fiatalabb betegek között a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a súlyos fertőzések tekintetében. Ugyanakkor idős betegek kezelésekor körültekintéssel kell eljárni, és különös

figyelmet kell fordítani a fertőzések előfordulására.

Gyermekek és serdülők

Védőoltások

Javasolt, hogy amennyiben lehetséges, a gyermek- és serdülőkorú betegek részére – összhangban az aktuális immunizálási szabályokkal – a szükséges védőoltásokat az etanercept-terápia bevezetése előtt adják be (lásd fentebb a Védőoltások című részt).

A Benepali nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 50 mg-os adagonként, ezért lényegében nátrium-mentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyidejű kezelés anakinrával

Az etanercepttel és anakinrával kezelt felnőtt betegek esetében a súlyos fertőző betegségek magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg, mint a csak etanercepttel, illetve csak anakinrával kezelt betegeknél (korábbi adatok).

Ezen túlmenően egy kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben az etanercepttel és anakinrával kezelt felnőtt betegek metotrexát alapkezelést is kaptak, a súlyos fertőzések (7%) és a neutropenia magasabb rátáját figyelték meg, mint a csak etanercept terápiát kapó betegeknél (lásd 4.4 és 4.8 pont). Az etanercept és anakinra kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyt, így alkalmazása nem ajánlott.

Egyidejű kezelés abatacepttel

Klinikai vizsgálatokban az abatacept és etanercept egyidejű alkalmazása megnövelte a súlyos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyt, így alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Egyidejű kezelés szulfaszalazinnal

Abban a klinikai vizsgálatban, melyben a felnőtt betegek meghatározott dózisú szulfaszalazint és etanerceptet is kaptak, a kombinációt kapó csoportban az átlagos fehérvérsejtszám statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a csak etanerceptet vagy csak szulfaszalazint kapó csoporthoz viszonyítva. Ezen kölcsönhatás klinikai jelentősége nem ismert. A szulfaszalazinnal kombinált kezelés mérlegelésekor az orvosnak elővigyázatosnak kell lennie.

Nincs interakció

A klinikai vizsgálatok során nem tapasztaltak gyógyszerkölsönhatást glükokortikoidokkal, szalicilátokkal (kivéve a szulfaszalazint), nemszteroid-gyulladáscsökkentőkkel (NSAID), fájdalomcsillapítókkel és metotrexáttal sem (lásd a 4.4 pont vakcinációval kapcsolatos tanácsait).

Nem figyelték meg klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciót a metotrexáttal, digoxinnal vagy warfarinnal végzett vizsgálatokban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Fogamzóképes korú nőknek meg kell fontolniuk a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását annak

érdekében, hogy a Benepali-kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követő három hétig elkerüljék a teherbe esést.

Terhesség

A patkányokon és nyulakon végzett fejlődéstudományi vizsgálatok nem mutattak etanerceptnek tulajdonítható magzat- vagy újszülött-károsító hatást. Az etanerceptnek a terhesség kimenetelére kifejtett hatásait két obszervációs kohorszvizsgálatban tanulmányozták. Az egyik obszervációs vizsgálatban nagyobb gyakorisággal fordultak elő jelentős veleszületett rendellenességek azon terhességek esetében, amelyekben az anya az első trimeszter alatt etanerceptet (n = 370) kapott, összehasonlítva mindazon terhességekkel, amelyekben az anya nem kapott sem etanerceptet, sem egyéb TNF-antagonistát (n = 164) (korrigált esélyhányados 2,4, 95%-os CI: 1,0–5,5). A jelentős veleszületett rendellenességek típusai megfeleltek az általános populációban leggyakrabban jelentetteknek, nem azonosítottak konkrét mintázatot a rendellenességek típusai tekintetében. Nem észlelték a spontán vetélés, a halvaszületés, a koraszülés vagy a terhesség során bekövetkező kisfokú malformatio előfordulási gyakoriságának változását. Egy másik obszervációs, több országot felölelő regisztervizsgálatban, amelyben a terhesség első 90 napja során etanercepttel kezelt nőknél (n = 425) és nem biológiai szerrel kezelt nőknél (n = 3497) hasonlították össze a terhesség nemkívánatos kimeneteleinek kockázatát, nem figyelték meg a jelentős veleszületett rendellenességek fokozott kockázatát (esélyhányados [OR] = 1,22, 95%-os CI: 0,79–1,90; korrigált OR = 0,96, 95%-os CI: 0,58–1,60 korrigált OR = 0,96, 95%-os CI: 0,58–1,60 ország, anyai betegség, paritás, anyai életkor és a terhesség korai szakaszában való dohányzás alapján korrigálva). Ez a vizsgálat a minor veleszületett rendellenességek, a koraszülés, a halvaszületés, illetve az első életévben bekövetkező fertőzések kockázatának emelkedését sem mutatta azoknál a csecsemőknél, akiket a terhesség alatt etanercepttel kezelt nők hoztak világra. Terhesség alatt a Benepali csak akkor alkalmazható, ha az egyértelműen szükséges.

Az etanercept átjut a placentán, és a terhesség alatt etanercepttel kezelt nőbeteg gyermekeinek szérumában kimutatható volt az etanercept. Ennek a klinikai jelentősége nem ismert, de a csecsemők azonban fokozott fertőzésveszélynek lehetnek kitéve. Általában nem javasolt élő vakcinát adni a csecsemőknek az anya utolsó Benepali adagjának beadásától számított 16 héten belül.

Szoptatás

Laktáló patkányokban subcutan beadás után az etanercept kiválasztódott az anyatejbe, és kimutatható volt az újszülött szérumában is. A szakirodalomból származó korlátozott információk szerint az etanercept alacsony koncentrációban kimutatható a humán anyatejben. Az etanercept szoptatás alatti alkalmazása megfontolható, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Bár a szoptatott csecsemőt érő szisztémás expozíció várhatóan alacsony, mivel az etanercept nagyrészt lebomlik a gastrointestinalis rendszerben, a szoptatott csecsemők szisztémás expozíciójával kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Ezért, ha az anya etanerceptet kap, az élő kórokozót tartalmazó vakcinák (pl. BCG) szoptatott csecsemőnek történő beadása a szoptatás abbahagyása után 16 héttel vehető fontolóra (vagy korábban, amennyiben a csecsemő szérumából az etanercept nem kimutatható).

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az etanercept peri- és postnatalis toxicitásával, az etanercept fertilitásra és az általános reprodukciós képességre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az etanercept nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (mint például a szúrás helyén jelentkező fájdalom, duzzanat, viszketés, kivörösödés és vérzés), fertőzések (mint például a felső légúti fertőzések, bronchitis, húgyhólyag fertőzések és bőrfertőzések), fejfájás, allergiás reakciók, autoantitestek kialakulása, viszketés és láz.

Az etanercept esetén súlyos mellékhatásokat is jelentettek. A TNF-antagonisták, mint az etanercept, befolyásolják az immunrendszert és alkalmazásuk befolyásolhatja a szervezet fertőzésekkel és a daganatokkal szembeni védekezését. Súlyos fertőzés etanercepttel kezelt 100 betegből kevesebb, mint 1-nél jelentkezik. Halálos kimenetelű és az életet veszélyeztető fertőzéseket és szepszist jelentettek. Az etanercept alkalmazása mellett különböző malignus daganatokat is jelentettek, beleértve az emlőrákot, a tüdőrákot, a bőrrákot és a nyirokcsomók daganatait (lymphoma).

Súlyos haematologiai, neurológiai és autoimmun reakciókat is jelentettek. Ezek közé tartoznak a pancytopenia ritka esetei és az aplasticus anaemia nagyon ritka esetei. Ritkán centrális és nagyon ritkán perifériás demyelinisatiós elváltozásokat figyeltek meg az etanercept alkalmazása mellett. Ritkán lupust, lupussal társuló elváltozásokat és vasculitist jelentettek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások alábbi listája klinikai vizsgálatok eredményein és a forgalomba hozatalt követő időszakban szerzett tapasztalatokon alapul.

A szervrendszer-osztályokon belül a mellékhatások gyakorisági sorrend (az adott mellékhatást tapasztaló betegek várható száma) szerint kerülnek felsorolásra a következő kategóriák alkalmazásával: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori $\geq 1/10$	Gyakori $\geq 1/100$ – $< 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000$ – $< 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1000$	Nagyon ritka $< 1/10\ 000$	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Infekció (köztük felső légúti infekció, bronchitis, cystitis, bőr infekció)*		Súlyos infekció (köztük pneumonia, cellulitis, szepszis, bakteriális arthritis, szepszis és parazita-fertőzés)*	Tuberkulózis, opportunist fertőzések (beleértve az invazív gomba-, protozoon-, bakteriális, atípusos mycobacterialis, vírusos fertőzéseket és a legionellát)*		A hepatitis B reaktiválódása, listeria
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			Amelanotikus bőrrák* (lásd 4.4 pont)	Malignus melanoma (lásd 4.4 pont) limfoma, leukaemia		Merkel-sejtes carcinoma (lásd 4.4 pont), Kaposi-szarkóma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, neutropenia	Pancytopenia*	Aplasticus anaemia*	Haematophagias histiocytosis (makrofág aktivációs szindróma)*
Immunrendszeri betegségek és		Allergiás reakciók	Vasculitis (beleértve az	Súlyos allergiás/anaphylax		Dermatomyositis tüneteinek

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nagyon ritka < 1/10 000	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
tünetek		(lásd „A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei” című részt), autoantitest képződés*	antineutrophil cytoplasma-antitest pozitív vasculitist is)	ias reakciók (többek között angiooedema, bronchospasmus), sarcoidosis		rosszabbodása
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás			A központi idegrendszer demyelinisatiós esetei, amelyek sclerosis multiplexre vagy helyi demyelinisatióra (pl. látóideg-gyulladás és myelitis transversalis) utalnak (lásd 4.4 pont), perifériás demyelinisatiós események, beleértve a Guillain–Barré szindrómát, a krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyneuropathiát és a multifocalis motoros neuropathiát (lásd 4.4 pont), görcsök		
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Uveitis, scleritis			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Pangásos szívelégtelenség súlyosbodása (lásd 4.4 pont)	Újonnan megjelenő pangásos szívelégtelenség (lásd 4.4 pont)		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				Interstitialis tüdőbetegség (beleértve a pneumonitist és a tüdőfibrozist is)*		
Emésztőrend-szeri betegségek és tünetek			Gyulladásos bélbetegség			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Emelkedett májenzimszint*	Autoimmun hepatitis*		

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥ 1/10	Gyakori ≥ 1/100 – < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 – < 1/100	Ritka ≥ 1/10 000 – < 1/1000	Nagyon ritka < 1/10 000	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Viszketés, Bőrkíütés	Angiooedema, psoriasis (beleértve az új előfordulást vagy állapotromlást és a pustularis, elsődlegesen a tenyéren és a talpon előforduló formát), csalánkiütés, psoriasis-szerű kiütés	Stevens-Johnson szindróma, cutan vasculitis (beleértve a hypersensitivitas vasculitist) erythema multiforme, Lichenoid reakciók	Toxikus epidermál is nekrolízis	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				Cutan lupus erythematosus, subacut cutan lupus erythematosus, lupus-szerű szindróma		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				Glomerulonephritis		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció beadási helyének reakciói (köztük vérzés, véraláfutás, erythema, viszketés, fájdalom, duzzanat) *	Láz				

*Lásd alább, az Egyes kiválasztott mellékhatások leírása című részt.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Malignitások és lymphoproliferatív kórképek

A megközelítően 6 évig tartó vizsgálatok során a 4114 etanercepttel kezelt, köztük 2 évig aktív kontrollos vizsgálatban 231 etanercept-metotrexát kombinációval kezelt rheumatoid arthritises beteg között 129 esetben észlelték különféle típusú, új malignus betegség kifejlődését. Ez az arány és incidencia megfelel a populációs vizsgálatok adatai alapján várható értékeknek. A 240, etanercepttel kezelt arthritis psoriaticában szenvedő beteg bevonásával készült, és megközelítőleg 2 évig tartató klinikai vizsgálatok eredményei összesen 2 malignitás kialakulásáról számoltak be. A több mint két évig tartó klinikai vizsgálatoknál 351, spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg közül 6, etanercepttel kezelt beteg esetében számoltak be malignitásról. Az etanercepttel kettős-vak és nyílt elrendezésű vizsgálatokban 2,5 évig terjedő időtartamban kezelt 2711, plakkos psoriasisos betegből álló csoportban 30 malignus betegséget és 43 amelanoticus bőrrákot jelentettek.

Klinikai vizsgálatok során összesen 18 lymphomás megbetegedést jelentettek egy 7416, rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegből álló csoportban, akiket etanercepttel kezeltek.

A forgalomba hozatalt követő időszak során különböző malignitásokról (ideértve az emlő- és tüdőcarcinómát, valamint a lymphomát) érkeztek jelentések (lásd 4.4 pont).

Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók

Az etanercepttel kezelt rheumás betegek és a placebo-terápia összehasonlító vizsgálata azt mutatta, hogy az etanercepttel kezelt betegek esetében az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók incidenciája szignifikánsan magasabb volt (36%), mint azoknál, akik placebo-kezelésben (9%) részesültek. Az injekció beadása során észlelt reakciók rendszerint a kezelés első hónapjában jelentkeztek. Az átlagos időtartam hozzávetőlegesen 3-5 nap volt. A beadást követő legtöbb helyi reakció nem igényelt kezelést az etanercept-csoportban, akiket mégis gyógyszeres kezelésnek vetettek alá, többségében lokális készítményeket, például kortikoszteroidot vagy orális antihisztaminokat kaptak. Ezen kívül, néhány beteg esetében bőrreakció-memória jelentkezett, melyet a legutóbbi beadási hely és egy korábbi beadási hely területén szimultán jelentkező beadást követő helyi reakció jellemez. Ezek a reakciók általában átmenetinek bizonyultak, és nem igényeltek gyógyszeres kezelést.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegek körében végzett kontrollos vizsgálatokban a kezelés első 12 hetében az etanercepttel kezelt betegek kb. 13,6%-ánál alakult ki helyi reakció az injekció beadásának helyén, szemben a placebóval kezeltéknél megfigyelt 3,4%-kal.

Súlyos fertőzések

A placebo-kontrollos vizsgálatok nem mutattak magasabb incidenciát a súlyos fertőzések (halálos, életveszélyes, kórházi ápolást vagy intravénás antibiotikum kezelést igénylő események) esetében. Az etanercepttel maximum 48 hónapig kezelt rheumatoid arthritises betegek 6,3%-ánál lépett fel súlyos fertőzés. Ezek közé tartoztak: tályog (különböző helyeken), bacteriaemia, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarrhoea, diverticulitis, endocarditis (feltételezett), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, lábszárfekély, szájfertőzés, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonia, pyelonephritis, szepszis, septicus arthritis, sinusitis, bőrfertőzés, bőrfekély, húgyúti fertőzés, vasculitis és sebfertőzés. A kétéves aktív kontrollos vizsgálatban, ahol a betegek csak etanercept, csak metotrexát, vagy etanercept és metotrexát kombinációs kezelésben részesültek, a súlyos fertőzések gyakorisága az egyes csoportokban hasonló volt. Mindazonáltal nem lehet kizárni, hogy az etanercept kombinációja metotrexáttal a fertőzések gyakoriságának emelkedésével járhat együtt.

A plakkos psoriasis miatt etanercepttel és placebóval kezelt betegeknél nem mutattak ki különbséget a fertőzések előfordulási gyakoriságában a maximum 24 hétig tartó placebo-kontrollos vizsgálatokban. Az etanercepttel kezelt betegek esetében megfigyelt súlyos fertőzések között előfordult cellulitis, gastroenteritis, pneumonia, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, *Streptococcus* okozta fascitis, myositis, septicus sokk, diverticulitis és tályog. A kettős-vak és nyílt elrendezésű arthritis psoriatica vizsgálatokban egy beteg esetében jelentettek súlyos fertőzést (pneumóniát).

Az etanercept-kezelés kapcsán leírtak súlyos és fatális fertőzéseket. A jelentett patogének baktériumok, mycobaktériumok (tuberculosis is), vírusok és gombák voltak. Ezek közül néhány az etanercept-terápia kezdetét követő néhány héten belül jelentkezett a rheumatoid arthritis mellett fennálló, arra hajlamosító betegségben (pl. diabetes mellitus, pangásos szívelégtelenség, aktív vagy krónikus fertőzések a kórtörténetben) szenvedőkön (lásd 4.4 pont). Igazolt szepszisben a Benepali-kezelés fokozhatja a betegek mortalitását.

Az etanercepttel kapcsolatban opportunist fertőzéseket jelentettek, beleértve az invazív gomba-, parazita- (köztük protozoon-), vírusos (köztük herpes zoster), valamint bakterális (köztük *Listeria* és *Legionella*) és atípusos mycobacterialis fertőzéseket is. Klinikai vizsgálatokból származó összesített adatok szerint az opportunist fertőzések össz-incidenciája 0,09% volt a 15 402, etanerceptet kapó betegnél. Az expozíció-korrigált arány 0,06 esemény/100 betegév volt. A forgalomba hozatalt követő időszakból származó tapasztalatok alapján a világszerte jelentett opportunist fertőzések körülbelül fele invazív gombafertőzés volt. A leggyakrabban jelentett invazív gombafertőzések között a *Candida*, a *Pneumocystis*, az *Aspergillus* és a *Histoplasma* szerepelt. Azoknál a betegeknél, akiknél opportunist fertőzés alakult ki, a halálos kimenetelért az esetek több mint a felében az invazív gombafertőzések

tehetők felelőssé. A halálos kimenetelű jelentett esetek többsége *Pneumocystis pneumonia*s, aspecifikus szisztémás gombafertőzésben és aspergillosisban szenvedő betegeknél történt (lásd 4.4 pont).

Autoantitestek

A felnőtt betegeken a kezelés során különböző időpontokban szerológiai vizsgálatokat végeztek autoantitestek kimutatására. Azoknak a rheumatoid arthritises betegeknél az aránya, akiknél az antinukleáris antitest titer (ANA) a vizsgált periódus alatt vált pozitívvá ($\geq 1:40$), magasabb volt az etanercepttel kezelt (11%), mint a placebo-csoportban (5%). Azoknak a betegeknél az aránya, akiknél a vizsgált időtartam alatt a radioimmunassay-vel meghatározott kettősszálú DNS-elleni antitest titer pozitívvá vált, szintén magasabb volt az etanercept-csoportban (15%), mint a placebo-csoportban (4%). A kettősszálú DNS-elleni antitest titer pozitívvá válását *Crithidia luciliae* assay-ben is gyakrabban észlelték az etanercepttel kezelt csoportban (3%), mint a placebo-csoportban (0%). Az antikardiolipin antitesteket termelő betegek aránya hasonlóan magasabb volt az etanercepttel kezelt, mint a placebo-csoportban. A hosszú távú etanercept-terápia hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert.

Ritkán olyan – köztük rheumatoid faktor pozitív – betegekről érkeztek jelentések, akik a klinikai kép és biopszia alapján lupus-szerű szindrómával, vagy szubakut cutan lupusszal, illetve discoid lupusszal kompatibilis bőrkiütésekkel összefüggésben egyéb antitesteket termeltek.

Pancytopenia és aplasticus anaemia

A forgalomba hozatalt követő időszakban egyes jelentések pancytopeniáról és aplasticus anaemiáról számoltak be, amelyek némelyike halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Interstitialis tüdőbetegség

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálataiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az interstitialis tüdőbetegség gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,06% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („ritka”). A kontrollos klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az interstitialis tüdőbetegség gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,47% volt („nem gyakori”). A forgalomba hozatalt követő időszakban érkeztek interstitialis tüdőbetegségről (beleértve a pneumonitist és a tüdőfibrózist) szóló jelentések, melyek némelyike halálos kimenetelű volt.

Egyidejű kezelés anakinrával

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a felnőtt betegek párhuzamosan részesültek etanercept és anakinra kezelésben, a súlyos fertőzések előfordulási gyakorisága magasabb volt, mint a csak etanercepttel kezelt betegek esetében, és a betegek 2%-a (3/139) esetében alakult ki neutropenia (abszolút neutrofilszám $< 1000 \text{ mm}^3$). A neutropenia idején egy beteg esetében alakult ki cellulitis, amely a hospitalizációt követően rendeződött (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Emelkedett májenzimszintek

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálatainak kettős vak szakaszaiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az emelkedett májenzimszint előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,54% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („nem gyakori”). A kontrollos klinikai vizsgálatok kettős vak szakaszaiban azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg etanercept és metotrexát kezelésben is részesültek, az emelkedett májenzimszint előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 4,18% volt („gyakori”).

Autoimmun hepatitis

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálataiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az autoimmun hepatitis előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,02% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („ritka” gyakoriság). A kontrollos klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az autoimmun hepatitis gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,24% volt („nem gyakori” gyakoriság).

Gyermekek és serdülők

Nemkívánatos hatások juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt gyermekeknél

Általában a nemkívánatos események juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt gyermekeknél mind azok típusát, mind azok előfordulási gyakoriságát illetően megegyeznek a felnőtteknél leírt mellékhatásokkal. A felnőttektől való eltérések és más speciális megfontolások a következőkben kerülnek összefoglalásra.

A 2-18 éves korú, juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegekkel folytatott klinikai vizsgálatok során jelentett fertőzések általában enyhe vagy közepesen súlyos lefolyásúak, és hasonlóak voltak a járóbeteg-ellátásban a gyermek- és serdülőkorú populációban általában előforduló fertőzésekhez. Súlyos nemkívánatos eseményeket jelentettek, beleértve az asepticus meningitis jeleivel és tüneteivel járó varicella fertőzést, amely maradványtünet nélkül gyógyult (lásd még 4.4 pont), appendicitist, gastroenteritist, depressziót/személyiségzavart, bőrfekélyt, oesophagitist/gastritist, streptococcus A okozta szeptikus sokkot, I-es típusú diabetes mellitust, lágyszövet- és posztoperatív sebfertőzést.

Egy, 4 és 17 év közötti korú, juvenilis idiopathiás arthritises betegekkel végzett vizsgálatban 69, etanercepttel kezelt gyermek közül 43 esetén (62%) észlelték fertőzést a vizsgálat három hónapja alatt (1. rész, nyílt vizsgálat), és a fertőzések gyakorisága és súlyossága hasonló volt a nyílt kiterjesztéses terápia 12 hónapját befejező 58 betegben. A juvenilis idiopathiás arthritises betegeknek a nemkívánatos események típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt az etanercept terápia mellett rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtteken észlelt nemkívánatos eseményekhez. A nemkívánatos események többsége enyhének bizonyult. Számos nemkívánatos esemény azonban gyakrabban fordult elő a 69 juvenilis idiopathiás arthritises beteg esetében, akik 3 hónapon át kaptak etanerceptet, mint a 349 felnőtt rheumatoid arthritises beteg körében. Ezek közé tartozott a fejfájás (19%, 1,7 esemény/betegév), émelygés (9%, 1,0 esemény/betegév), hasi fájdalom (19%, 0,74 esemény/betegév) és a hányás (13%, 0,74 esemény/betegév).

Juvenilis idiopathiás arthritis klinikai vizsgálatok során 4 esetben jelentettek makrofág aktivációs szindrómát.

Vannak az etanercepttel kezelt, juvenilis idiopathiás arthritises betegekkel kapcsolatos, gyulladásos bélbetegségről és uveitistről szóló, a forgalomba hozatalt követően összegyűjtött adatokon alapuló jelentések, köztük nagyon kis számú olyan eset is, ami a kezelés újraindításakor ismételt előfordulást jelez (lásd 4.4 pont).

Nemkívánatos hatások plakkos psoriasis miatt kezelt gyermekeknél

Egy 48 hetes, 4 és 17 év közötti korú, 211 gyermekkori plakkos psoriasis miatt kezelt beteggel végzett vizsgálatban a jelentett nemkívánatos események hasonlóak voltak azokhoz, melyeket a korábban leírt, plakkos psoriasis miatt kezelt felnőtteknél végzett vizsgálatokban jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rheumatoid arthritises betegekben végzett klinikai vizsgálatok során dóziskorlátozó toxicitást nem figyeltek meg. A legnagyobb vizsgált dózis az intravénásan adott 32 mg/m² etanercept telítődózis volt, amelyet heti két alkalommal bőr alá adott 16 mg/m² dózisú kezelés követett. Egy rheumatoid arthritises beteg tévedésből 3 héten keresztül heti 2 alkalommal 62 mg etanerceptet adott önmagának bőr alá, és nem tapasztalt semmilyen mellékhatást. Az etanerceptnek nincs ismert antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) inhibitorok, ATC kód: L04AB01

A Benepali hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

A tumor nekrosis faktor (TNF) a rheumatoid arthritis során kialakuló gyulladásos folyamatban meghatározó szerepű citokin. A TNF szintjét egyaránt magasabbnak találták az arthritis psoriaticában szenvedők ízületi folyadékában és psoriasisos plakkjaiban, csakúgy, mint spondylitis ankylopoetica esetén a betegek szérumban és synovialis szövetekben. Plakkos psoriasisban a gyulladásos sejtek, köztük a T-sejtek infiltrációja a psoriasisos laesiókban emelkedett TNF-szintekhez vezet a kórfolyamatban nem érintett bőrben mérhető szintekhez képest. Az etanercept kompetitíve gátolja a TNF sejtfelszíni receptorokon való kötődését, és ezáltal gátolja a TNF biológiai aktivitását. A TNF és a lymphotoxin gyulladásos citokinek, amelyek két különböző sejtfelszíni receptorhoz kötődnek: ezek az 55 kilodaltonos (p55) és a 75 kilodaltonos (p75) tumor nekrosis faktor receptorok (TNFR-ok). Mindkét TNFR létezik természetes körülmények között membránhoz kötött és szolubilis formában is. A szolubilis TNFR-okról feltételezik, hogy a TNF biológiai aktivitását szabályozzák.

A tumor nekrosis faktor és a lymphotoxin elsősorban homotrimerként létezik, és biológiai aktivitásuk a sejtfelszíni TNFR-ok keresztkötevéseitől függ. A szolubilis receptor dimérek, mint az etanercept TNF kötő affinitása nagyobb, mint a monomer receptoroké, ezért valószínűleg kompetitíve erősebben gátolja a TNF sejtfelszíni receptorokhoz kötődését. Emellett az immunglobulin Fc-régió fúziós elemként való beépítése a dimer receptorba hosszabb szérumfelezési időt biztosít.

Hatásmechanizmus

A rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg ízületeiben, valamint a plakkos psoriasisos betegek bőrén zajló patológiás folyamatok zömét a TNF által szabályozott, gyulladást serkentő molekulahálózat közvetíti. Az etanercept hatásmechanizmusának lényegét a TNF sejtfelszíni receptoron (TNFR-en) való kötődésének kompetitív gátlása jelenti. Ennek következtében a celluláris válasz kivédésével a TNF biológiailag inaktív lesz. Az etanercept számos olyan molekula (pl. citokinek, adhéziós molekulák, proteázok) biológiai hatását is befolyásolhatja, amelyeket a TNF indukál vagy regulál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Ez a rész négy, randomizált, kontrollós, rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegeken, egy, arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegeken, egy, spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőtt betegeken, két, non-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegeken, négy, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegeken, három, juvenilis idiopathiás arthritisben, valamint egy, gyermekkori plakkos psoriasisban szenvedő beteggel végzett vizsgálat eredményeiről számol be.

Rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek

Az etanercept hatásosságát randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollós klinikai vizsgálatokkal igazolták. A vizsgálatokat 234 rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegen végezték, akiket korábban legalább egy, de legfeljebb 4 bázisterápiás (DMARD: disease modifying antirheumatic drugs) gyógyszerrel kíséreltek meg kezelni - sikertelenül. A betegek egyik része 10 mg, másik része 25 mg etanerceptet, a harmadik része placebo injekciót kapott bőr alá heti két alkalommal, 6 egymást követő hónapon át. A kontrollós vizsgálat eredményeinek, azaz a betegség százalékos javulásirányának értékelése az ACR (American College of Rheumatology) által javasolt kritériumok felhasználásával történt.

Az ACR 20 és 50 válaszok mind a 3., mind a 6. hónap végén magasabbak voltak az etanercept-, mint a placebo-csoportban (ACR 20: etanercept 62% és 59%, placebo 23% és 11% a 3. és a 6. hónapra; ACR 50: etanercept 41% és 40%, placebo 8% és 5% a 3. és 6. hónapra; $p < 0,01$ etanercept vs. placebo minden időpontban mind az ACR 20, mind az ACR 50 válaszok esetében).

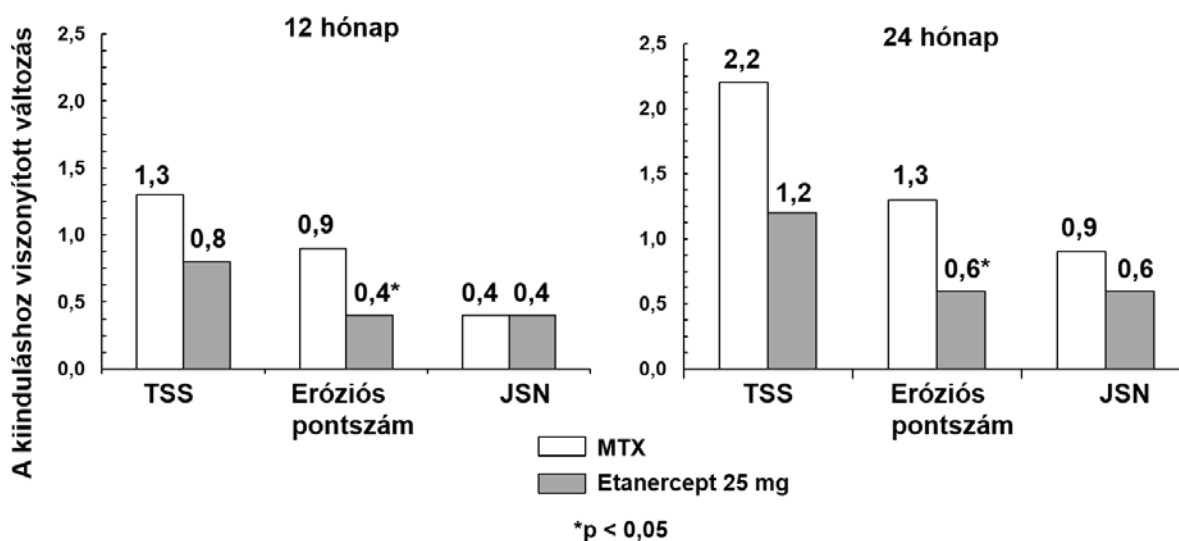
Három és hat hónap után az etanercepttel kezelték mintegy 15%-ában tapasztaltak ACR 70 választ, míg a placebo-csoportban ez a szám kevesebb, mint 5% volt. Az etanercept-terápia klinikai hatása a kezelés elkezdése után általában 1-2 héten belül megmutatkozott, de szinte mindig jelentkezett 3 hónapon belül. A válasz dózisarányos volt. A 10 mg-os adaggal elért eredmény a 25 mg és a placebo közé esett. Az etanercept az ACR kritériumok összes elemében szignifikánsan jobb volt a placebohoz képest, úgy mint a rheumatoid arthritis aktivitását mérő, az ACR kritériumok között nem szereplő paraméterek, mint pl. a reggeli ízületi merevség esetén. A háromhavonta kitöltött egészségi állapotot értékelő kérdőív (Health Assessment Questionnaire - HAQ) a beteg funkcionális károsodásának mértékét, általános erőnlétét, mentális állapotát, általános egészségi állapotát, továbbá az ízületi gyulladásal kapcsolatos egészségi állapotát külön vizsgálja. A kérdőív minden egyes paraméterében javulást észleltek a harmadik és a hatodik hónapra az etanercept-csoport betegeinél a kontrollhoz képest.

Az etanercept-kezelés felfüggesztése után az arthritis tünetei általában egy hónapon belül visszatértek. Egy nyílt vizsgálat eredményei szerint az etanercept-kezelés maximum 24 hónapos szünet utáni újraindítása ugyanolyan válaszokat eredményezett, mint azoknál a betegeknél, akik megszakítás nélküli kezelésben részesültek. Állandó tartós válaszokat észleltek maximum 10 évig tartó nyílt vizsgálatokban megszakítás nélküli etanercept-kezelés mellett.

Az etanercept és a metotrexát hatásosságát egy randomizált, aktív-kontrollos vizsgálat – amelynek elsődleges végpontjaként vak elrendezésű radiológiai kiértékelések szolgáltak – hasonlította össze 632 olyan, aktív rheumatoid arthritisben (< 3 év időtartam) szenvedő felnőtt beteg bevonásával, akik még soha nem részesültek metotrexát kezelésben. A betegek heti két alkalommal, legfeljebb 24 hónapon keresztül kaptak 10 mg vagy 25 mg etanerceptet, subcutan (sc.) injekció formájában. A metotrexát-adagok a vizsgálat első 8 hete alatt heti 7,5 mg-ról heti 20 mg-ra nőttek, majd maximum 24 hónapon keresztül folytatódtak. A 25 mg-os etanercept esetében a két héten belül megfigyelhető klinikai javulás – ideértve a hatás megjelenésének kezdetét is – hasonló volt az előző vizsgálatokban látottakhoz, és 24 hónapon keresztül is fennmaradt. Kiinduláskor a betegek közepes fokú mozgáskorlátozottságot mutattak, ami 1,4-1,5 HAQ átlagpontszámot jelent. A 25 mg-os etanercepttel történő kezelés 12 hónap elteltével jelentős javulást hozott, a betegek kb. 44%-a normál HAQ pontszámot (0,5-nél kisebb) ért el. Ez az előny a vizsgálat 2. évében is megmaradt.

Ennél a vizsgálatnál a strukturális ízületi károsodás mérése radiológiai lelet alapján történt, és a TSS (Total Sharp Score), illetve az azt alkotó eróziós pontszám (Erosions) és ízületi rés szűkülési (Joint Space Narrowing - JSN) pontszám változásaként került megadásra. A kezek/csuklók és lábak röntgenfelvételeinek leolvasására a vizsgálat megkezdésekor, valamint a 6., a 12. és a 24. hónapban került sor. A 10 mg-os etanercept adag következetesen kisebb hatást gyakorolt a strukturális károsodásra, mint a 25 mg-os dózis. Az eróziós pontszámok tekintetében a 25 mg-os etanercept szignifikánsan jobb volt a metotrexátnál mind a 12., mind pedig a 24. hónapban. A TSS és a JSN tekintetében statisztikailag nem volt szignifikáns különbség a metotrexát és a 25 mg-os etanercept között. Az eredményeket az alábbi ábra mutatja.

Radiológiai progresszió: etanercept vs. metotrexát összehasonlítása < 3 éve fennálló rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében



Egy másik aktív kontrollos, kettős-vak, randomizált vizsgálatban a klinikai hatásosságot, biztonságosságot és radiográfiai progressziót hasonlították össze az egyidejűleg indított, önmagában alkalmazott etanercepttel (hetente kétszer 25 mg), önmagában alkalmazott metotrexáttal (hetente 7,5-20 mg, medián dózis 20 mg) és etanercept-metotrexát kombinációval kezelt rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében. A vizsgálatban 682 olyan legalább 1, nem metotrexát DMARD (disease-modifying antirheumatoid drug) szerre nem kielégítő választ adó felnőtt beteg vett részt, aki minimum 6 hónapja, maximum 20 éve (medián 5 év) aktív rheumatoid arthritisben szenvedett.

Az etanercept-metotrexát kombinációs terápiás csoportba tartozó betegek esetében a bármelyik gyógyszert önmagában kapó csoporttal összehasonlítva szignifikánsan magasabb ACR 20, ACR 50, ACR 70 válaszokat és DAS és HAQ pontszám javulást tapasztaltak, mind a 24., mind az 52. héten (az eredményeket az alábbi táblázat mutatja). Ugyancsak vizsgálták a 24. hónap eltelte után az etanercept-metotrexát kombinációval történő kezelés lényeges előnyeit összehasonlítva az etanercept monoterápiával és a metotrexát monoterápiával.

Klinikai hatásossági eredmények a 12. hónapban: az etanercept vs. metotrexát vs. etanercept+metotrexát kombináció összehasonlítása minimum 6 hónapja, maximum 20 éve rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében

Végpont		Metotrexát (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + metotrexát (n = 231)
ACR válaszok	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, Φ}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, Φ}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, Φ}
DAS	(Pontszám ^b) Kiindulási pontszám	5,5	5,7	5,5
	(Pontszám ^b) 52. hét	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remisszió ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Kiindulási pontszám	1,7	1,7	1,8
	52. hét	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Azokat a betegeket, akik nem vettek részt végig a 12 hónapos vizsgálatban, non-respondernek tekintették.

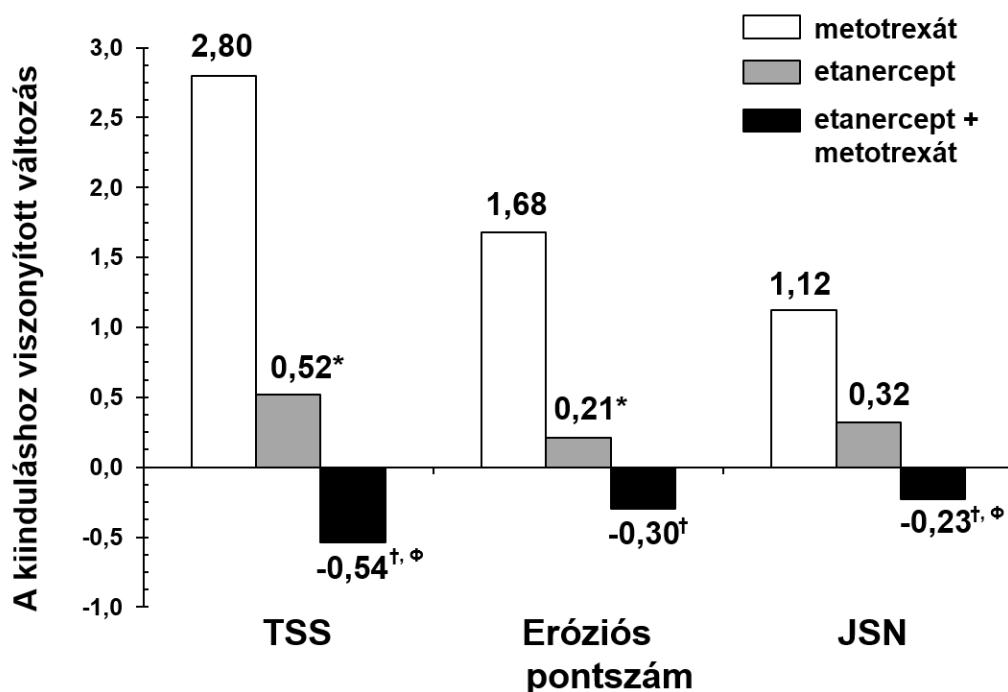
^b A DAS-értékek átlagértékek.

^c A remisszió definíciója: DAS < 1,6.

Páronkénti összehasonlítás p-értékei: † = p < 0,05 az etanercept + metotrexát vs. metotrexát összehasonlítására és Φ = p < 0,05 az etanercept + metotrexát vs. etanercept összehasonlítására.

A radiológiai progresszió a 12. hónapban az etanercept-csoportban szignifikánsan kisebb mértékű volt, mint a metotrexát csoportban, míg a radiológiai progresszió késleltetésében a kombináció szignifikánsan jobb volt bármely monoterápiánál (lásd az alábbi értékeket).

Radiológiai progresszió: az etanercept vs. metotrexát vs. etanercept+metotrexát kombináció összehasonlítása minimum 6 hónapja, maximum 20 éve rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében (12. havi eredmények)



Páronkénti összehasonlítás p-értékei: * = p < 0,05 az etanercept vs. metotrexát összehasonlítására, † = p < 0,05 az etanercept + metotrexát vs. metotrexát összehasonlítására és Φ = p < 0,05 az etanercept + metotrexát vs. etanercept összehasonlítására.

A metotrexáttal kombinációban alkalmazott etanercept esetében szintén szignifikáns előnyöket figyeltek meg 24 hónap elteltével az etanercept-monoterápiához és a metotrexát-monoterápiához képest. Az etanercept-monoterápia esetében úgyszintén szignifikáns előnyöket figyeltek meg 24 hónap elteltével a metotrexát-monoterápiához képest.

Egy olyan analízis szerint, amelyben a vizsgálatból bármilyen oknál fogva kiesett betegeket úgy tekintették, mint akiknek a betegsége progrediál, a progresszió (TSS változás ≤ 0,5) nélküli betegek százalékos aránya a 24. hónapban az etanercept-metotrexát kombinációs csoportban magasabb volt, mint az etanercept és a metotrexát-csoportokban (sorrendben 62%, 50% és 36%; p < 0,05).

Szignifikáns különbség mutatkozott az etanercept- és a metotrexát-csoportok között is (p < 0,05). Azok között a betegek között, akik végig részt vettek a 24 hónapos vizsgálatban, a progresszió nélküli betegek aránya sorrendben 78%, 70% és 61% volt.

A heti egy alkalommal adott 50 mg etanercept (két 25 mg-os s.c. injekció) biztonságosságát és hatásosságát egy 420 aktív RA-ben szenvedő betegen végzett, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték. A vizsgálatban 53 beteg placebót, 214 beteg heti egyszeri alkalommal 50 mg etanerceptet és 153 beteg pedig heti két alkalommal 25 mg etanerceptet kapott. A kétféle etanercept adagolási rend biztonságossági és hatásossági profilja a RA jeleire és tüneteire kifejtett hatás tekintetében a 8. héten hasonló volt; a 16. héten az adatok nem mutattak hasonlóságot

(non-inferioritást) a kétféle adagolási séma között. Az egyszeri 50 mg/ml-es etanercept-injekció és két szimultán adott 25 mg/ml-es injekció bioekvivalensnek tekinthető volt.

Arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegek

Az etanercept hatásosságát egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték 205, arthritis psoriaticában szenvedő beteg részvételével. A betegek életkora 18-70 életév között változott, és aktív arthritis psoriatica (≥ 3 duzzadt és ≥ 3 érzékeny ízület) következő formáinak legalább egyike állt fenn náluk: (1) distalis interphalangealis (DIP) érintettség; (2) poliarticularis arthritis (a reumás csomók hiánya és psoriasis fennállása); (3) arthritis mutilans; (4) aszimmetrikus arthritis psoriatica; vagy (5) spondylitis-szerű ankylosis. A betegeknek plakkos psoriasisuk is volt, a vizsgálatban való részvétel feltételeként ≥ 2 cm átmérővel.

A betegeket korábban NSAID (86%), DMARD (80%) és kortikoszteroid (24%) gyógyszerekkel kezelték. Az aktuálisan metotrexát-terápiában részesülő betegek (≥ 2 hónapja változatlan dózison) folytathatták a metotrexát-kezelést ≤ 25 mg/hét állandó dózisban. Az etanerceptet a betegek 25 mg-os adagban kapták (a reumatoid arthritises betegek körében végzett dóziskereső vizsgálatok eredményei alapján), vagy placebót kaptak hetente kétszer, bőr alá, 6 hónapon át. A kettős-vak vizsgálat végén a betegeknek lehetőségük volt egy hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztési szakaszban való részvételre, melynek teljes időtartama legfeljebb két évig terjedt.

A klinikai válaszok az ACR 20, 50 és 70 terápiás választ elérő betegek százalékában, valamint az arthritis psoriatica válaszkritériumaiban (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC) javulást mutató betegek százalékában kerültek megadásra. Az eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

Arthritis psoriaticában szenvedő betegek terápiás válaszai placebo-kontrollos vizsgálatban

Arthritis psoriatica terápiás válasz		Betegek (%)	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	3. hónap	15	59 ^b
	6. hónap	13	50 ^b
ACR 50	3. hónap	4	38 ^b
	6. hónap	4	37 ^b
ACR 70	3. hónap	0	11 ^b
	6. hónap	1	9 ^c
PsARC	3. hónap	31	72 ^b
	6. hónap	23	70 ^b

^a 25 mg etanercept heti 2 alkalommal, sc.

^b $p < 0,001$, etanercept vs. placebo

^c $p < 0,01$, etanercept vs. placebo

Az etanercept-kezelést kapó, arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében a klinikai válasz már az első vizsgálat idején (4. hét) nyilvánvaló volt, és a kezelés 6 hónapja alatt fennmaradt. Az etanercept a betegség aktivitásának minden paraméterében szignifikánsan jobb volt, mint a placebo ($p < 0,001$), és a terápiás válaszok hasonlóak voltak, akár kapott egyidejűleg metotrexát-terápiát a beteg, akár nem. Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek életminőségét minden vizsgálat alkalmával a HAQ mozgáskorlátozottsági indexszel mérték. Az etanercepttel kezelt betegek mozgáskorlátozottsági index pontszáma minden vizsgálati időpontban szignifikánsan jobb volt, mint a placebo-csoportban mért érték ($p < 0,001$).

Az arthrititis psoriatica vizsgálatban a radiológiai változásokat értékelték. A kezek és a csuklók röntgenvizsgálatát a vizsgálat megkezdésekor, valamint a 6., 12. és 24. hónapban végezték. A 12. hónap módosított TSS-értékeit az alábbi táblázat mutatja. Egy olyan analízis szerint, amelyben a vizsgálatból bármilyen oknál fogva kiesett betegeket úgy tekintették, mint akiknek a betegsége progresszió, az etanercept-csoportban magasabb volt azon betegek aránya, akik nem mutattak progressziót (TSS változás $\leq 0,5$) 12 hónap után, összehasonlítva a placebo-csoporttal (73% vs. 47%,

$p \leq 0,001$). Azoknál a betegeknél, akik a második évben is folytatták a kezelést, az etanercept radiológiai progresszióra gyakorolt hatása fennmaradt. A perifériális ízületi károsodás lassulását figyelték meg szimmetrikus poliarticularis érintettség esetén.

A vizsgálat megkezdéséhez képest a Total Sharp Score-ban bekövetkezett átlagos (se) évre vetített eltérés

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

SE = standard hiba.

^a $p = 0,0001$.

Az etanercept-kezelés javulást eredményezett a fizikai funkciókban a kettős-vak periódusban, és ez a pozitív hatás a legfeljebb 2 évig tartó hosszabb távú kiterjesztés során is fennmaradt.

A vizsgált betegek alacsony száma miatt az etanercept hatásosságát illetően spondylitis ankylopoetica-szerű psoriaticus arthropathiákban és az arthritis psoriatica mutilans formájában szenvedő betegeknél nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték.

Nem végeztek vizsgálatokat arthritis psoriaticában szenvedő betegek heti egyszeri 50 mg-os dózissal történő kezelésével. Ezen betegpopuláció esetében a heti egyszeri adagolás bizonyított hatásosságát a spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeken végzett vizsgálatok adataira alapozták.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőtt betegek

Az etanercept hatásosságát spondylitis ankylopoeticában 3 randomizált, kettős-vak vizsgálat alapján értékelték, melyekben az etanercept 25 mg hetente kétszer történő adagolását a placebóval hasonlították össze. Összesen 401 beteg került bevonásra, akik közül 203 főt kezeltek etanercepttel. A legnagyobb vizsgálatba (n = 277) olyan 18 és 70 éves kor közötti betegek kerültek bevonásra, akiknek aktív spondylitis ankylopoeticájuk volt, és a vizuális analóg skálával (VAS) meghatározott pontszámuk a reggeli ízületi merevség átlagos időtartama és intenzitása szerint ≥ 30 , valamint ≥ 30 VAS pontszám a következő 3 paraméter közül legalább még kettő esetén: a beteg véleménye általános állapotáról; az éjszakai és a teljes hátfájdalom átlagos VAS értéke; és a Bath-féle spondylitis ankylopoetica funkcionális index (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [BASFI]) 10 kérdésének átlaga. A DMARD-ot, NSAID-t vagy kortikoszteroidot kapó betegek változatlan adagban tovább szedhették gyógyszereiket. A gerinc egészére kiterjedő ankylosis esetén a beteget nem válogatták be a vizsgálatba. A 138 betegnek 6 hónapon keresztül hetente kétszer adtak 25 mg etanerceptet (a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett dóziskereső vizsgálatok alapján) vagy placebót bőr alá.

A hatásosság elsődleges fokmérője (ASAS 20) a 4 Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) paraméter (a betegnek az állapotáról alkotott általános véleménye, hátfájás, BASFI és gyulladás) közül legalább háromban bekövetkezett $\geq 20\%$ -os javulás volt, miközben a többi paraméter nem romolhatott. Az ASAS 50 és 70 fokmérők az ugyanezen kritériumokban bekövetkezett 50%-os, illetve 70%-os javulást mutatják.

A placebóhoz képest az etanercept-terápia esetén már a kezelés megkezdése után két héttel szignifikánsan javult az ASAS 20, az ASAS 50 és az ASAS 70.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek terápiás válaszarányai egy placebo-kontrollos vizsgálatban

Spondylitis ankylopoetica terápiás válasz	Betegek (%)	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 hét	22	46 ^a
3 hónap	27	60 ^a
6 hónap	23	58 ^a
ASAS 50		
2 hét	7	24 ^a
3 hónap	13	45 ^a
6 hónap	10	42 ^a
ASAS 70		
2 hét	2	12 ^b
3 hónap	7	29 ^b
6 hónap	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanercept vs. placebo

^b p = 0,002, etanercept vs. placebo

Az etanerceptet kapó, spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek között a kezelésre adott klinikai válasz már az első kontroll (2 hét) időpontjában nyilvánvaló volt, és a kezelés 6 hónapja alatt mindvégig fennmaradt. Függetlenül attól, hogy a vizsgálat megkezdésekor a beteg kapott-e egyidejűleg egyéb kezelést vagy sem, a terápiás válasz a betegeknél hasonló volt.

Hasonló eredmények születtek a 2, kisebb betegszámú spondylitis ankylopoetica vizsgálatban is.

Egy negyedik, 356 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg bevonásával végzett kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban az 50 mg etanercept (két 25 mg-os sc. injekció) hetente egyszer történő adagolásának biztonságosságát és hatásosságát értékelték, összehasonlítva a 25 mg-os etanercept hetente kétszer történő adagolásával. A heti egyszer adott 50 mg, valamint a heti kétszer adott 25 mg biztonságossági és hatásossági profilja hasonló volt.

Nem-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegek

1. vizsgálat

Az etanercept hatásosságát a non-radiológiai axiális spondyloarthritisben (non-radiographic axial spondyloarthritis - nr-AxSpa) szenvedő betegek körében értékelték egy randomizált, 12 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban. A vizsgálatot 215 felnőtt betegen (18-49 évesek) végezték (módosított, kezelési szándék szerinti populáció), akik aktív nr-AxSpa-ban szenvedtek (definíció: azok a betegek, akik teljesítik az ASAS axiális spondyloarthritisre vonatkozó besorolási feltételeit, de nem felelnek meg az AS módosított New York-i feltételeinek). Továbbá követelmény volt, hogy a betegek nem megfelelő választ mutattak legalább két NSAID gyógyszerre, vagy nem tolerálták azokat. A kettős-vak szakaszban a betegek hetente 50 mg etanerceptet vagy placebót kaptak 12 héten keresztül. Az elsődleges hatásossági végpont (ASAS 40) az ASAS négy paramétere közül legalább háromban mutatott 40%-os javulás és a negyedikben a rosszabbodás hiánya volt. A kettős-vak szakasz után nyílt elrendezésű szakasz következett, amelyben minden beteg kapott hetente 50 mg etanerceptet további legfeljebb 92 hétig. A sacroiliacalis ízületéről és a gerincről készített MR-felvételeken értékelték a gyulladást a vizsgálat kezdetekor és a 12., valamint a 104. héten.

A placebóval összehasonlítva az etanercept-kezelés statisztikailag szignifikáns javulással járt az ASAS 40, az ASAS 20 és az ASAS 5/6 pontszámokban. Szignifikáns javulást tapasztaltak az ASAS részleges remissziója és a BASDAI 50 szempontjából is. A 12. hétre elért eredményeket az alábbi táblázat mutatja.

Hatásossági válasz a placebo-kontrollos nr-AxSpa vizsgálatban: a végpontokat elérő betegek százalékos aránya

Klinikai válasz a kettős-vak vizsgálat 12. hetében	Placebo n = 106 - 109*	Etanercept n = 103 - 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS részleges remisszió	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Egyes betegek nem szolgáltatottak teljes körű adatokat mindegyik végpont szempontjából.

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: $p < 0,001$, ^b: $< 0,01$, ^c: $< 0,05$, az etanercept és a placebo között

A 12. hétre az etanercepttel kezelt betegek körében szignifikánsan javult a sacroiliacalis ízületre (SIJ) vonatkozó, MR-vizsgálattal mért SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pontszám. A kiinduláshoz képest számított korrigált átlagos változás 3,8 volt az etanercepttel kezelt betegek körében ($n = 95$), míg 0,8 ($n = 105$) a placebóval kezelt betegek csoportjában ($p < 0,001$). A 104. hétre az összes etanercepttel kezelt betegnél az MR-vizsgálattal mért sacroiliacalis SPARCC pontszám átlagos változása 4,64 volt ($n = 153$), míg a gerinc SPARCC pontszám átlagos változása 1,40 volt ($n = 154$) a kiindulási értékhez képest.

Az etanercepttel kezelt betegek a kiinduláshoz képest a 12. hétre statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak, mint a placebóval kezelt betegek az egészséggel kapcsolatos életminőséget és a fizikai funkciókat felmérő legtöbb pontszám, így a BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), az Euro Életminőség Kérdőív 5D Általános Egészség Pontszám (EuroQol 5D Overall Health State Score) és az SF-36 fizikai részpontszáma esetében.

Az etanercepttel kezelt, nr-AxSpa-ban szenvedő betegek körében az első felülvizsgálat (2. hét) idején észlelhető volt a klinikai válasz, és fennmaradt a kezelés 2 éve alatt. Az egészséggel összefüggő életminőség és a fizikális funkciók javulása is fennmaradt a kezelés 2 éve alatt. A 2 éves adatok nem tártak fel semmilyen új, biztonságossági eredményt. A 104. hétre 8 betegnél volt progresszió észlelhető, az axialis spondylarthropathia módosított New York Radiological Grade kritériumok alapján kétoldali Grade 2 pontszámot állapítottak meg.

2. vizsgálat

Ez a multicentrikus, nyílt elrendezésű, IV. fázisú, 3 időszakból álló vizsgálat az etanercept megvonását, majd újbóli alkalmazását értékelte aktív nr-AxSpa-ban szenvedő betegeknél, akik 24 hét kezelés után megfelelő választ adtak (az inaktív betegség definíciója: a spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási pontszám [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS] C-reaktív protein [CRP] értéke kisebb mint 1,3).

209, aktív nr-AxSpa-ban szenvedő (definíció: a Nemzetközi Társaság a Spondyloarthritis értékelésére [Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS] axiális spondyloarthritisre vonatkozó osztályozási kritériumainak megfelelő, azonban a spondylitis ankylopoetica módosított New York-i kritériumainak nem megfelelő) felnőtt beteg kapott nyílt elrendezésben heti 50 mg etanerceptet, valamint stabil alapkezelésként egy NSAID-ot az optimális, tolerált gyulladáscsökkentő dózisban 24 hétig az 1. időszakban. A betegek életkora 18 és 49 év között volt, és pozitív MR-leletekkel (az MR-en aktív gyulladás látható, amely erősen a spondylitis ankylopoeticával összefüggő sacroiliitisre utal) és/vagy pozitív hsCRP-vel (nagy érzékenységu C-reaktív protein [hsCRP] > 3 mg/l), valamint aktív tünetekkel rendelkeztek (definíció: ASDAS CRP legalább 2,1 a szűrőviziten). A betegeknek ezenkívül kettő vagy több NSAID-ra nem megfelelő választ kellett adniuk, vagy intoleranciát kellett mutatniuk. A 24. hétre 119 (57%) beteg érte el az inaktív betegséget és lépett be a 2. időszakba, a

40 hetes megvonási szakaszba, ahol a betegek nem szedték tovább az etanerceptet, de fenntartották az alap NSAID-kezelést. A hatásosság elsődleges mérőszáma a fellángolás előfordulása volt az etanercept abbahagyását követő 40 héten belül (definíció: ASDAS vérsejtsüllyedés [erythrocyte sedimentation rate: ESR] legalább 2,1). A fellángolást tapasztaló betegeket újra heti 50 mg etanercepttel kezelték 12 héten át (3. időszak).

A 2. időszakban az ≥ 1 fellángolást tapasztaló betegek aránya a 4. heti 22%-ról (112 betegből 25) a 40. hétre 67%-ra (115 betegből 77) nőtt. Összességében a betegek 75%-a (115 betegből 86) tapasztalt fellángolást bármikor az etanercept megvonását követő 40 héten.

A 2. vizsgálat fő másodlagos célkitűzése az etanercept megvonása után a fellángolásig eltelt idő felmérése volt, valamint a fellángolásig eltelt idő további összehasonlítása az 1. vizsgálat azon betegeivel, akik megfeleltek a 2. vizsgálat megvonási szakaszába lépés előfeltételeinek, és folytatták az etanerceptkezelést.

Az etanercept megvonását követően a fellángolásig eltelt idő mediánja 16 hét volt (95%-os CI: 13-24 hét). Az 1. vizsgálatban a kezelés-megvonásban nem részesülő betegek kevesebb mint 25%-a tapasztalt fellángolást a 2. vizsgálat 2. időszakának megfelelő 40 héten. A fellángolásig eltelt idő statisztikailag szignifikánsan rövidebb volt azon betegeknél, akik abbahagyták az etanerceptkezelést (2. vizsgálat), azokhoz képest, akik folyamatos etanerceptkezelést kaptak (1. vizsgálat), $p < 0,0001$.

A 3. időszakba lépett és 12 hétig ismét heti 50 mg etanercepttel kezelt 87 beteg 62%-a (87 betegből 54) ismét elérte az inaktív betegséget; közülük 50% ezt 5 héten belül elérte (95%-os CI: 4-8 hét).

Plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek

Az etanercept a 4.1 pontban meghatározott betegek számára ajánlott. A „betegek, akik nem reagáltak” azokat jelenti az adott betegcsoportban, akik nem adtak kielégítő terápiás választ (PASI < 50 vagy PGA nem elég jó), vagy a kezelés alatt romlott az állapotuk, és akiket a három fő, szisztémás kezelés legalább egyikének megfelelő dóziséval elégséges ideig kezeltek ahhoz, hogy megítélhessék a választ.

Közepes vagy súlyos psoriasisban szenvedő betegeknél (akik reagáltak más szisztémás terápiára) még nem értékelték az etanercept hatásosságát más szisztémás terápiákhoz képest olyan vizsgálatokban, melyek közvetlenül hasonlítanak az etanerceptet egyéb szisztémás kezelésekhez. Vizsgálták viszont az etanercept biztonságosságát és hatásosságát négy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban. Az elsődleges hatásossági végpont mind a négy vizsgálatban, mindegyik kezelési csoportban azon betegek aránya volt, akik 75-ös PASI értéket értek el (azaz, a kiindulási értékhez képest a Psoriasis Area and Severity Index pontszámokban legalább 75%-os javulást mutattak) a 12. héten.

Az első egy II. fázisú vizsgálat volt aktív, de klinikailag stabil plakkos psoriasisos betegeken, akik testfelületének legalább 10%-a érintett volt, és elmúltak 18 évesek. Száztizenkét (112) beteget randomizáltak a 24 héten keresztül hetente kétszer 25 mg etanerceptet ($n = 57$), illetve hetente kétszer placebót ($n = 55$) kapó csoportokba.

A második vizsgálatban 652, krónikus plakkos psoriasisos beteget értékelték, az első vizsgálattal megegyező beválasztási kritériumokkal, de kiegészítve a kiinduláskor legalább 10-es PASI (psoriasis area and severity index) értékkel. Az etanerceptet hetente egyszer 25 mg-os, hetente kétszer 25 mg-os, ill. hetente kétszer 50 mg-os dózisokban alkalmazták 6 egymást követő hónapon át. A kettős-vak kezelési időszak első 12 hetében a betegek vagy placebo-kezelésben részesültek, vagy a fenti három etanercept-dózis valamelyikét kapták. Tizenkét hetes kezelést követően a placebo-csoport tagjai vak elrendezésben etanercept-kezelést kaptak (hetente kétszer 25 mg-ot). Az aktív kezelésben részesülő betegek 24 héten át kapták azt a dózist, amelyre a randomizálás alkalmával sorolták be őket.

A harmadik vizsgálatban 583 beteg vett részt, akik a második vizsgálattal azonos beválogatási kritériumoknak feleltek meg. Ebben a vizsgálatban a betegek 12 héten át hetente kétszer 25 mg vagy

50 mg etanerceptet, ill. placebo-kezelést kaptak, majd minden beteg nyílt elrendezésben hetente kétszer 25 mg etanercept-kezelésben részesült további 24 hétig.

A negyedik vizsgálat 142 beteget értékelt, és hasonló beválogatási kritériumai voltak, mint a második és harmadik vizsgálatnak. Ebben a vizsgálatban a betegek hetente egyszer 50 mg etanerceptet vagy placebót kaptak 12 héten keresztül, majd ezt követően minden beteg hetente egyszer 50 mg etanerceptet kapott további 12 héten át, nyílt elrendezésben.

Az első vizsgálatban az etanercepttel kezelt csoportban a PASI 75 választ adó betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a 12. héten (30%) a kontroll-csoporthoz (2%) viszonyítva ($p < 0,0001$). A 24. héten az etanercepttel kezelt csoportban a betegek 56%-a érte el a PASI 75 értéket összehasonlítva a placebóval kezelt betegek 5%-os arányával. A második, harmadik és negyedik vizsgálat fő eredményeit az alábbi táblázat mutatja.

Psoriasisos betegek terápiás válasza a 2., a 3. és a 4. vizsgálatban

Terápiás válasz (%)	2. vizsgálat					3. vizsgálat			4. vizsgálat		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg hetente kétszer		50 mg hetente kétszer			25 mg hetente kétszer	50 mg hetente kétszer		50 mg hetente egyszer	50 mg hetente egyszer
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193		n = 196	n = 196
	12. hét	12. hét	24 ^a . hét	12. hét	24 ^a . hét	12. hét	12. hét	12. hét	12. hét	12. hét	24 ^a . hét
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , tisztá vagy csaknem tisztá	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ a placebóval összehasonlításban

^a A 2. és 4. vizsgálatban nem végeztek statisztikai összehasonlítást a placebóval, mert az eredeti placebo-csoport hetente kétszer 25 mg vagy hetente egyszer 50 mg etanerceptet kapott a 13. héttől a 24. hétig.

^b Dermatologist Static Global Assessment (Bőrgyógyász Statikus Általános Értékelés). A „tiszta vagy csaknem tiszta” definíciója 0 vagy 1 a 0-tól 5-ig terjedő skálán.

Az etanercept-kezelésben részesült plakkos psoriasisos betegek körében a placebo-kezeléshez képest szignifikáns terápiás válaszok az első felülvizsgálat (2. hét) idején észlelhetőek voltak, és fennmaradtak a kezelés 24 hete alatt.

A második vizsgálatban gyógyszerterápiás szünet is volt, amelynek során a 24. héten a legalább 50%-os PASI javulást mutató betegek kezelését leállították. A leállított kezelésű betegek körében figyelték a recidiva előfordulását ($PASI \geq 150\%$ a kiindulási értékhez képest) és a relapsus bekövetkeztének időpontját (definíció: a vizsgálat kezdete és a 24. hét között elért javulás legalább felének elvesztése). A gyógyszeres kezelés szüneteltetése idején a psoriasis tünetei fokozatosan kiújultak, és a relapsusig eltelt időtartam mediánja 3 hónap volt. Nem figyelték meg a betegség rebound fellángolását, és nem jelentettek psoriasisos összefüggő súlyos mellékhatást sem. Voltak megfigyelések, melyek alátámasztották az etanercepttel való ismételt kezelés jótékony hatását azokban a betegekben, akik már elsőre is jól reagáltak a kezelésre.

A harmadik vizsgálatban azon betegek többségénél (77%), akiket először a heti kétszer 50 mg-os csoportba randomizáltak, és etanercept-adagjukat a 12. héten 25 mg-ra csökkentették, a 36. hétig fennmaradt a PASI 75 válasz. Azok a betegek, akik heti kétszer 25 mg etanerceptet kaptak a vizsgálat

során végig, a PASI 75 válaszbán további javulást mutattak a 12. és 36. hét között.

A negyedik vizsgálatban az etanercepttel kezelt csoportban a PASI 75 választ adó betegek aránya magasabb volt a 12. héten (38%) a placebo-csoporthoz viszonyítva (2%) ($p < 0,0001$). Azoknál a betegeknél, akik a vizsgálat teljes ideje alatt heti egyszer 50 mg etanerceptet kaptak, a hatásossági válasz tovább javult, és a 24. hétre a betegek 71%-a ért el PASI 75 választ.

Hosszú távú (34 hónapig terjedő időtartamú) nyílt elrendezésű vizsgálatokban, ahol az etanerceptet megszakítás nélkül adták, a klinikai válaszok fennmaradtak, és a biztonságosság hasonló volt a rövidebb távú vizsgálatokban tapasztaltakhoz.

Egy klinikai vizsgálatok adatai alapján készült analízis nem tárt fel egyetlen olyan, a kezelés megkezdésekor meglévő jellemző tulajdonságot sem, amely segíthetné a klinikusokat a legmegfelelőbb adagolási lehetőség (megszakított vagy folyamatos) kiválasztásában. Ennek következtében a megszakított vagy folyamatos terápia közötti választásnak az orvos döntésén, valamint a beteg egyéni igényein kell alapulnia.

Etanercept elleni antitestek

Néhány etanercepttel kezelt beteg szérumban etanercept elleni antitesteket találtak. Az antitestek általában nem neutralizálók és átmeneti jellegűek voltak. Úgy tűnik, nincs összefüggés az antitestek kialakulása és a klinikai válasz vagy a mellékhatások között.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermek betegek

Az etanercept hatásosságát és biztonságosságát egy két szakaszból álló vizsgálatban értékelték 69, poliarticularis lefolyású, juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermek esetén, akiknél a juvenilis idiopathiás arthritis különböző megjelenési formákban (polyarthritis, oligoarthritis, szisztémás megjelenés) jelentkezett. Olyan 4-17 éves, közepesen súlyos vagy nagy aktivitású poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek kerültek beválasztásra, akik terápia-rezisztensek voltak a korábbi metotrexátra, vagy azt nem tolerálták. A betegek napi nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) és/vagy prednizolon ($< 0,2$ mg/kg/nap vagy maximum 10 mg/nap) dózisát nem változtatták. Az első szakasz során minden beteg 0,4 mg/kg (maximum 25 mg/dózis) etanercept injekciót kapott heti két alkalommal, bőr alá. A vizsgálatok második részében, a 90. napon klinikai választ mutató betegeket random módon etanercept és placebo csoportra osztották további négy hónapra, és vizsgálták a betegség fellángolását. A javulás mérésére az ACR Pedi 30 kritériumot alkalmazták. A javulás meghatározása, hogy az alábbi 6 JRA paraméterből legalább 3 30%-os javulását mutatott, miközben ezen 6 JRA paraméterből egynél több nem romlott 30%-ot meghaladó mértékben. A vizsgált változók: a gyulladt ízületek száma, a mozgáskorlátozottság mértéke, az orvos, illetve a beteg/szülő véleménye a beteg általános állapotáról, funkcionális értékelés, a vérsejtsüllyedés mértéke. A betegség fellángolásának meghatározása, hogy a 6 JRA változóból 3 30%-os romlást mutatott, miközben ezen 6 JRA paraméterből egynél nem több mutatott 30%-os javulást, és a betegnek legalább két gyulladt ízülete is volt.

A vizsgálat első szakaszában a 69 betegből 51 (74%) esetében mutatkozott klinikai válasz a kezelésre, ők alkották a vizsgálat második szakaszának beteganyagát. A második szakaszban a 25 etanercepttel kezelt betegből 6 (24%), a 26 főből álló placebo csoportból pedig 20 esetben (77%) észlelték a betegség fellángolását ($p = 0,007$). A vizsgálat 2. szakaszának kezdetétől az etanercept csoportban a betegség fellángolásáig eltelt medián idő 116 nap, míg a placebo csoportban 28 nap volt. Azon betegek, akik a 90. napon klinikai választ mutattak és a vizsgálat második szakaszába léptek, egy része az etanercept csoportban további javulást mutatott a harmadik és a hetedik hónap között, míg a placebo csoportban ezt a javulást nem tapasztalták.

Egy nyílt, biztonságossági kiterjesztési szakaszban a fenti vizsgálatban részt vett gyermekgyógyászati betegek közül 58 (a bevonás időpontjában a legalacsonyabb életkor 4 év) továbbra is kapott etanerceptet, maximum 10 évig. A hosszútávú expozíció nem növelte a súlyos nemkívánatos

események és súlyos infekciók arányát.

Az etanercept monoterápia (n = 103), az etanercept-metotrexát kombináció (n = 294) vagy a metotrexát monoterápia (n = 197) hosszútávú biztonságosságát legfeljebb 3 évig tanulmányozták egy 594, 2-18 éves juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermek adatait tartalmazó regiszter alapján. A gyermekek közül 39 2-3 éves korú volt. Összességében gyakrabban jelentettek infekciókat etanercepttel kezelt betegeknél, mint a metotrexát monoterápiával kezeltéknél (3,8% vs. 2%), és az etanercept alkalmazásával társuló infekciók súlyosabb természetűek voltak.

Egy másik nyílt, egykaros vizsgálatban (n = 127) 60, kiterjedt oligoarthritisben (*extended oligoarthritis*, EO) szenvedő beteg (15 beteg 2-4 éves volt, 23 beteg 5-11 éves volt és 22 beteg 12-17 éves volt), 38 enthesitis asszociált arthritisben szenvedő beteg (12-17 évesek) és 29 arthritis psoriaticában szenvedő beteg (12-17 évesek) kapott 0,8 mg/kg etanerceptet (dózisonként legfeljebb 50 mg) hetente egyszer, 12 héten keresztül. A JIA minden altípusában a betegek többsége elérte az ACR Pedi 30 kritériumokat, és klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontok (a nyomásérzékeny ízületek száma és az orvos általános értékelése) tekintetében. A biztonságossági profil megegyezett azzal, mint amit más JIA vizsgálatokban figyeltek meg.

A fővizsgálatba bevont 127 betegből 109-en vettek részt a nyílt elrendezésű, kiterjesztési szakaszban, amelyben a betegeket további 8 éven keresztül követték, összesen legfeljebb 10 évig. A kiterjesztési szakasz végére 109-ből 84 beteg (77%) teljesítette a vizsgálatot; 27 beteg (25%) közben aktívan kapta az etanerceptet, 7 beteg (6%) felfüggesztette a kezelést enyhe/inaktív betegség miatt; 5 beteg (5%) korábbi megvonás után újrakezdte az etanercept-kezelést; 45 beteg (41%) abbahagyta az etanercept-kezelést (de továbbra is megfigyelés alatt maradt); 109-ből 25 beteg (23%) pedig véglegesen kilépett a vizsgálatból. A klinikai állapotban beállt javulás, amelyet a fővizsgálat során elértek, általában fennmaradt minden hatásossági végpont esetén a teljes utánkövetési időszakban. Az etanerceptet aktívan kapó betegeknek a kiterjesztési szakasz során egy alkalommal opcionálisan lehetőségük volt belépni egy megvonási-újéből alkalmazási időszakba az alapján, hogy a vizsgálóorvos hogyan ítélte meg a klinikai választ. 30 beteg lépett be a megvonási időszakba. 17 beteg esetében jelentették a betegség fellángolását (a fellángolás definíciója: a 6 ACR Pedi paraméter közül legalább 3 paraméter $\geq$ 30%-os romlása, miközben $\geq$ 30%-os javulás a 6 paraméter közül legfeljebb 1 esetében fordul elő, és minimum 2 gyulladt ízület); az etanercept-kezelés megvonása és a betegség fellángolása között eltelt idő mediánja 190 nap volt. 13 betegnél újból alkalmazták a kezelést, a megvonás és az újrakezdés között eltelt idő mediánját 274 napra becsülték. Az adatpontok kis száma miatt ezeket az eredményeket óvatosan kell értelmezni.

A biztonságossági profil összhangban volt a fővizsgálatban megfigyeléssel.

Nem történtek vizsgálatok arra vonatkozóan, hogy milyen hatásai lennének a folytatólagos etanercept-kezelésnek azoknál a juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél, akik az etanercept terápia első 3 hónapjában nem reagáltak a kezelésre. Nem végeztek továbbá vizsgálatokat annak tanulmányozására sem, hogy hosszú távú etanercept-kezelés után a javasolt dózis csökkentése milyen hatásokkal járna a juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermekgyógyászati betegek

Az etanercept hatásosságát egy randomizált, kettős-vak, placebo kontrollos vizsgálatban 211, 4 és 17 éves kor közötti, közepesen súlyos, súlyos plakkos psoriasisban (a következők szerint meghatározva: sPGA $\geq$ 3, BSA $\geq$ 10%, PASI $\geq$ 12) szenvedő gyermek betegen vizsgálták. A beválasztott betegek korábban fényterápiát vagy szisztémás kezelést kaptak, vagy lokális kezelésre nem megfelelően reagáltak.

A betegek 0,8 mg/kg (legfeljebb 50 mg) etanerceptet vagy placebót kaptak hetente egyszer, 12 héten keresztül. A 12. héten több, etanerceptre randomizált betegnél volt megfigyelhető pozitív hatékonysági válasz (pl. PASI 75), mint placebóra randomizáltnál.

Gyermekkori plakkos psoriasis eredmények a 12. héten

	Etanercept 0,8 mg/kg hetente egyszer (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „nincs bőrtünet” vagy „minimális”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Rövidítések: sPGA-statisztikus Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ placebóval összehasonlítva.

A 12 hetes kettős-vak kezelési periódus után minden beteg 0,8 mg/kg (legfeljebb 50 mg) etanerceptet kapott további 24 héten át. A nyílt elrendezésű periódusban megfigyelt válaszok hasonlóak voltak ahhoz, mint amit a kettős-vak periódus során figyeltek meg.

A randomizált megvonásos periódusban az újra placebóra randomizált betegek között jelentősen több betegnél tapasztaltak visszaesést (a PASI 75 válasz elvesztése), mint azoknál, akiket etanerceptre randomizáltak újra. A kezelés folytatása esetén a hatás a 48. hétig fennmaradt.

A heti egyszer 0,8 mg/kg (legfeljebb 50 mg) dózisban alkalmazott etanercept hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát a fent részletezett 48 hetes vizsgálaton kívül egy 181, plakkos psoriasisos gyermekgyógyászati beteggel, legfeljebb két éven át folytatott nyílt elrendezésű vizsgálat kiterjesztésében értékelték. Az etanerceptre vonatkozó hosszú távú tapasztalatok általában hasonlóak voltak, mint az eredeti, 48 hetes vizsgálatban, és nem tártak fel semmilyen új biztonságossági adatot.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az etanercept szérumszintet enzimhez kötött immunszorbens vizsgálat (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA) módszerrel határozták meg, mely az eredeti molekulák mellett a bomlástermékeket is kimutatja.

Felszívódás

Az etanercept a bőr alá történő beadás helyéről lassan szívódik fel. Legnagyobb koncentrációját a vérben az egyszeri beadást követő 48 óra múlva éri el. A gyógyszer abszolút biohasznosulása 76%-os. Heti kétszeri dózis adásával a dinamikus egyensúlyi szérumkoncentráció várhatóan kb. kétszerese annak, mint ami 1 dózissal érhető el. 25 mg etanercept bőr alá adott injekció egyszeri beadását követően az átlagos maximális szérumkoncentráció egészséges önkéntesek esetében $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a görbe alatti terület $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ volt. A kezelt RA-s betegekben a dinamikus egyensúlyi állapotban mért átlagos szérumkoncentráció profilok a heti egyszer adott 50 mg etanercept esetében ($n = 21$) $2,4 \text{ mg/l } C_{\text{max}}$ -értéket, $1,2 \text{ mg/l } C_{\text{min}}$ - értéket és $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$ részleges AUC-értéket, a heti kétszer adott 25 mg etanercept esetében ($n = 16$) $2,6 \text{ mg/l } C_{\text{max}}$ -értéket, $1,4 \text{ mg/l } C_{\text{min}}$ -értéket és $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$ részleges AUC -értéket mutattak. Egy egészséges önkéntesekkel végzett nyílt, egy dózisos, kétféle kezelési rendet alkalmazó, keresztezett elrendezésű vizsgálatban az egyszeri 50 mg/ml etanercept-injekció és a két, egyidejűleg adott 25 mg/ml etanercept-injekció bioekvivalensnek bizonyult.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek esetében a populációs farmakokinetikai analízissel végzett vizsgálat szerint az etanercept dinamikus egyensúlyi AUC-értéke a heti egyszer adott 50 mg etanercept ($n = 154$) esetén $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, és a heti kétszer adott 25 mg esetén ($n = 148$) $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ volt.

Eloszlás

Az etanercept koncentráció/idő görbe leírásához biexponenciális görbe szükséges. A centrális eloszlási térfogat 7,6 l, míg a dinamikus egyensúlyi állapotban mért eloszlási térfogat 10,4 l.

Elimináció

Az etanercept lassan ürül ki a szervezetből. Felezési ideje hosszú, hozzávetőlegesen 70 óra. A clearance értéke körülbelül 0,066 l/h rheumatoid arthritises betegek esetében, ami valamivel alacsonyabb, mint az egészséges önkéntesekben mért 0,11 l/h. Ezen kívül az etanercept farmakokinetikája a rheumatoid arthritises, spondylitis ankylopoeticában, valamint plakkos psoriasisban szenvedő betegek esetében hasonló volt.

Nem találtak farmakokinetikai különbséget a férfiak és a nők között.

Linearitás

A dózisarányosságot formálisan nem vizsgálták, de a clearance a dózistartomány egészében látszólag nem telítődik.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Bár radioaktívan jelölt etanercept betegeknek és önkénteseknek történő beadását követően a radioaktivitás a vizelettel eliminálódik, akut veseelégtelenség esetén nem figyeltek meg magasabb etanercept koncentrációkat. Vesekárosodásban a dózis megváltoztatása nem szükséges.

Májkárosodás

Akut májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem figyeltek meg magasabb etanercept-koncentrációt. Májkárosodásban a dózis megváltoztatása nem szükséges.

Idősek

Az időskor hatását az etanercept szérum koncentrációk populációs farmakokinetikai analízisével vizsgálták. A 65 és 87 év közötti betegeknél a clearance és az eloszlási térfogat becsült értéke hasonló volt a 65 évesnél fiatalabbak körében mért értékekhez.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritiben szenvedő gyermekek

Hatvankilenc, poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritiben szenvedő, 4-17 év közötti gyermeket vizsgáltak heti kétszer alkalmazott 0,4 mg etanercept/kilogramm dózis mellett 3 hónapon keresztül. A szérumkoncentráció profil mindenben nagyon hasonló volt a rheumatoid arthritiben szenvedő felnőttekéhez. A legfiatalabb (4 éves) gyermeknél csökkent clearance-t (a testtömegre normalizálva emelkedett clearance-t) észleltek az idősebb gyermekek (12 éves), illetve a felnőttek clearance-ével összehasonlítva. A dózisszimuláció azt sugallja, hogy míg az idősebb gyermekek (10-17 év) szérumszintjei a felnőttekéhez közelállók lesznek, addig a fiatalabb gyermekeké jelentősen alacsonyabb lesz.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermekek

Gyermeckori plakkos psoriasisban szenvedő betegek (4-17 éves korúak) 48 hétig hetente egyszer 0,8 mg/kg (legfeljebb heti 50 mg-os dózis) etanerceptet kaptak. Az átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú szérum maradékkoncentrációk 1,6 és 2,1 µg/ml között voltak a 12., 24. és 48. héten. Ezek a gyermeckori plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél mért átlagkoncentrációk hasonlóak voltak, mint amiket a juvenilis idiopathiás arthritiben szenvedő betegeknél figyeltek meg (hetente kétszer 0,4 mg/kg, legfeljebb heti 50 mg-os dózissal etanercept-kezelésben részesültek). Ezek az

átlagkoncentrációk hasonlóak voltak, mint a plakkos psoriasis miatt kezelt felnőtt betegekénél, akik hetente kétszer 25 mg etanercept-kezelésben részesültek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az etanercept toxikológiai vizsgálatai során nem találtak nyilvánvaló dózislimitáló vagy célszervi toxikus reakciót. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatsorozatok szerint az etanercept nem genotoxikus. Az etanercept karcinogenitására, fertilitásra, postnatalis toxicitására vonatkozó standard vizsgálatokat a neutralizáló antitestek rágszálókban való termelődése miatt nem végeztek.

Egereknek és patkányoknak bőr alá adott egyszeri 2000 mg/kg, illetve intravénásan adott egyszeri 1000 mg/kg dózis nem bizonyult letálisnak, és nem járt jelentős toxikus tünetekkel. A cynomolgus majmoknak 4 vagy 26 egymást követő héten át folyamatosan heti két alkalommal bőr alá adott 15 mg/kg dózisu – ami az AUC-alapú szérumszint koncentráció tekintetében 27-szerese volt annak, ami emberben az ajánlott 25 mg-os dózis után mérhető – etanercept-kezelés során nem mutatkozott dóziskorlátozó vagy célszervi toxicitás.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szacharóz
Nátrium-klorid
Nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát
Dinátrium-hidrogén foszfát heptahidrát
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő vagy injekciós tollat tartsa a dobozában.

Miután kivette a fecskendőt vagy a tollat a hűtőszekrényből, várjon körülbelül 30 percet, és hagyja, hogy a fecskendőben vagy a tollban lévő Benepali-oldat szobahőmérsékletre melegedjen. Semmilyen más módszerrel ne melegítse. Ezt követően azonnali felhasználás javasolt.

A Benepali legfeljebb 30°C-os hőmérsékleten egyetlen alkalommal és legfeljebb 31 napig tárolható, ami után nem lehet újra hűteni. A Benepali-t meg kell semmisíteni, ha a hűtőszekrényből történő kivétel után 31 napon belül nem kerül felhasználásra.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

0,98 ml oldatot tartalmazó, előretöltött, átlátszó üveg fecskendő (I. típusú) rozsdamentes acél tűvel, tűvédő gumisapkával és gumi dugattyúval.

A Benepali 4 darab előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, valamint 12 előretöltött fecskendőt (3 csomag egyenként 4 fecskendővel) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Előretöltött Benepali fecskendőt tartalmazó előretöltött injekciós toll. Az injekciós tollban található fecskendő átlátszó, I. típusú üvegből készült és rozsdamentes acél 27 G-s tűvel, tűvédő gumisapkával és gumi dugattyúval van ellátva.

A Benepali 4 darab előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban, valamint 12 előretöltött injekciós tollat (3 csomag egyenként 4 injekciós tollat) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Beadás előtt meg kell várni, míg a Benepali egyszer használatos, előretöltött fecskendő szobahőmérsékletre melegszik (körülbelül 30 perc). A tűvédőt nem szabad eltávolítani mindaddig, míg az előretöltött fecskendő el nem éri a szobahőmérsékletet. Az oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak, és színtelennek vagy halványsárga színűnek kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, áttetsző vagy fehér színű fehérjereszecskeket.

A Benepali-injekció beadására vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, „Használati utasítás”.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Beadás előtt meg kell várni, míg a Benepali egyszer használatos, előretöltött injekciós toll szobahőmérsékletre melegszik (körülbelül 30 perc). A tűvédőt nem szabad eltávolítani mindaddig, míg az előretöltött injekciós toll el nem éri a szobahőmérsékletet. Az ellenőrző ablakon át megtekintve az oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak, és színtelennek vagy halványsárga színűnek kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, áttetsző vagy fehér színű fehérjereszecskeket.

A Benepali injekció beadására vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, „Használati utasítás”.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. január 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. november 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotech Allé 1
Hillerød, 3400
Dánia

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvénnyel kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Minden egyes tagállamban az etanercept használatát megelőzően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmát és formáját, beleértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztés módját, valamint a program bármely egyéb szempontját illetően.

Az oktatási program célja a súlyos fertőzések és a pangásos szívelégtelenség kockázatának csökkentése.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy minden tagállamban, ahol az etanerceptet forgalmazzák, minden olyan egészségügyi szakember, aki várhatóan az etanerceptet felírja el tudja érni/megkapja a következő oktatási anyagot:

Betegkártya

- az etanercept-kezelés fokozhatja a fertőzések és a pangásos szívelégtelenség kockázatát felnőtteknél;
- a fenti biztonsági kockázatok jeleit és tüneteit, illetve hogy mikor kell egészségügyi szakemberhez fordulni;
- az etanercept felírójának elérhetőségi adatait.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (25 mg ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benepali 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg etanercept előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

4 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Subcutan beadásra.

A felbontáshoz húzza meg

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előrtöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Az alternatív további tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

Megsemmisítés dátuma: _____

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1074/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Benepali 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

8, ILLETVE 24 FECSEKENDŐT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX JELZÉSEL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benepali 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg etanercept előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

Szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Multipack: 8 előretöltött fecskendő (2 csomag egyenként 4 fecskendővel)

Multipack: 24 előretöltött fecskendő (6 csomag egyenként 4 fecskendővel)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Az alternatív további tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1074/006 8 előretöltött fecskendőt tartalmazó gyűjtőcsomagolás (két darab, egyenként 4 fecskendőt tartalmazó kiszerelés)

EU/1/15/1074/007 24 előretöltött fecskendőt tartalmazó gyűjtőcsomagolás (hat darab, egyenként 4 fecskendőt tartalmazó kiszerelés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Benepali 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZBÜLSŐ DOBOZ A MULTIPACK-ON BELÜL (BLUE-BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benepali 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg etanercept előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

4 db előretöltött fecskendő
A multipack elemei külön-külön nem értékesíthetők

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan beadásra.

A felbontáshoz húzza meg

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Az alternatív további tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

Megsemmisítés dátuma: _____

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1074/006 8 előretöltött fecskendőt tartalmazó gyűjtőcsomagolás (két darab, egyenként 4 fecskendőt tartalmazó kiszerelés)

EU/1/15/1074/007 24 előretöltött fecskendőt tartalmazó gyűjtőcsomagolás (hat darab, egyenként 4 fecskendőt tartalmazó kiszerelés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Benepali 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BELSŐ DOBOZ (2 db 25 mg ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ) BLUE-BOX NÉLKÜL****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Benepali 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg etanercept előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

2 db előretöltött fecskendő
Külön-külön nem értékesíthetők.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan beadásra.

Felbontás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előrtöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Az alternatív további tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Benepali 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKESZÖVEG (25 mg ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Benepali 25 mg injekció
etanercept

sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

25 mg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (50 mg ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benepali 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg etanercept előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

4 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan beadásra.

A felbontáshoz húzza meg

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előtöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Az alternatív további tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

Megsemmisítés dátuma: _____

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1074/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Benepali 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

12 FECSEKENDŐT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX JELZÉSEL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benepali 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg etanercept előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

Szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Multipack: 12 előretöltött fecskendő (3 csomag egyenként 4 fecskendővel)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előrtöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Az alternatív további tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1074/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Benepali 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÖZBÜLSŐ DOBOZ A MULTIPACK-ON BELÜL (BLUE-BOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Benepali 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg etanercept előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

4 db előretöltött fecskendő
A multipack elemei külön-külön nem értékesíthetők

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan beadásra.

A felbontáshoz húzza meg

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előtöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Az alternatív további tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

Megsemmisítés dátuma: _____

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1074/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Benepali 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BELSŐ DOBOZ (2 db 50 mg ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ) BLUE-BOX NÉLKÜL****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Benepali 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg etanercept előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

2 db előretöltött fecskendő
Külön-külön nem értékesíthetők.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan beadásra.

Felbontás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előrtöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Az alternatív további tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Benepali 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKESZÖVEG (50 mg ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Benepali 50 mg injekció
etanercept
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg/1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (50 mg ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benepali 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg etanercept előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

4 db előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Subcután beadásra.

A felbontáshoz húzza meg

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előtöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

Az alternatív további tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

Megsemmisítés dátuma: _____

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1074/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Benepali 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

12-OS MULTIPACK KÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX JELZÉSEL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Benepali 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg etanercept előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Multipack: 12 előretöltött injekciós toll (3 csomag egyenként 4 injekciós toll)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénnytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

Az alternatív további tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1074/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Benepali 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÖZBÜLSŐ DOBOZ A MULTIPACK-ON BELÜL (BLUE-BOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Benepali 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg etanercept előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

4 db előretöltött injekciós toll
A multipack elemei külön-külön nem értékesíthetők

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan történő beadásra.

A felbontáshoz húzza meg

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előtöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

Az alternatív további tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

Megsemmisítés dátuma: _____

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1074/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Benepali 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BELSŐ DOBOZ (2 db 50 mg ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL) BLUE-BOX NÉLKÜL****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Benepali 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg etanercept előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:
Szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

2 db előretöltött injekciós toll
Külön-külön nem értékesíthetők.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Subcutan beadásra.

Felbontás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előrtöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Az alternatív további tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Benepali 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKESZÖVEG (50 mg ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Benepali 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
etanercept
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg/1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Betegkártya Benepali etanercept

Ez a betegkártya fontos biztonságossági információkat tartalmaz, melyekkel tisztában kell lennie mielőtt Benepali-kezelést kapna, és amíg Benepali-kezelés alatt áll. Ha nem érti a tájékoztatást, kérje meg a kezelőorvosát, hogy magyarázza el Önnek.

- Mutassa meg a betegkártyát az Ön vagy a gyermeke kezelésében részt vevő valamennyi orvosnak.

Fertőzések

A Benepali fokozhatja a fertőzések kockázatát, amelyek súlyosak lehetnek.

- Nem szabad Benepali-t alkalmaznia, ha valamilyen fertőzésben szenved. Ha nem biztos benne, kérdezze meg a kezelőorvosát.
- Ha fertőzésre utaló tünetek lépnek fel Önnél, például láz, tartós köhögés, súlycsökkenés vagy fásultság, azonnal forduljon orvoshoz!
- Önnek tuberkulózis (TBC) vizsgálaton kell átesnie. Kérje meg a kezelőorvosát, hogy alább jegyezze fel a legutóbbi TBC-vizsgálatainak dátumát és eredményeit:

Vizsgálat: _____ Vizsgálat: _____
Dátum: _____ Dátum: _____
Eredmények: _____ Eredmények: _____

- Kérje meg a kezelőorvosát, hogy sorolja fel azokat a gyógyszereit, amelyek fokozhatják a fertőzés kockázatát.

Pangásos szívelégtelenség

- Ha Ön pangásos szívelégtelenségben szenved, és a tünetei súlyosbodását észleli (pl. légszomj vagy a lábak dagadása), vagy az említett tünetek újbóli előfordulását tapasztalja, azonnal forduljon orvoshoz.

Egyéb információk (kérjük, töltsse ki)

A beteg neve: _____
Az orvos neve: _____
Az orvos telefonszáma: _____

- A betegkártyát az utolsó Benepali-dózistól számított 2 hónapig őrizze meg, mivel mellékhatások az utolsó Benepali-adag után is előfordulhatnak.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Benepali 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben etanercept

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy betegkártyát, mely fontos biztonságossági információkat tartalmaz. Ezekkel tisztában kell lennie, mielőtt Benepali-kezelést kapna, és amíg Benepali-kezelés alatt áll.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy a gondozásában lévő gyermeknek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez vagy a gondozásában lévő gyermekéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Benepali és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Benepali alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Benepali-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Benepali-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati utasítás (lásd a túldoldalon)

1. Milyen típusú gyógyszer a Benepali és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Benepali etanercept nevű hatóanyagot tartalmaz.

A Benepali olyan gyógyszer, amelyet kétféle emberi fehérjéből állítanak elő. Gátolja egy másik, a testben lévő gyulladáskeltő fehérje hatását. A Benepali bizonyos betegségek által kiváltott gyulladások mérséklése útján fejti ki hatását.

A felnőtteknél (18 éves kor vagy a fölött) a Benepali az alábbiakra alkalmazható:

- közepesen súlyos vagy súlyos **reumás ízületi gyulladásban** (reumatoid artritisz);
- **pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban**;
- súlyos, a **gerinc kis ízületeit érintő gyulladásban** (aksziális spondiloarthritis), ezen belül a **csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladásban** (spondilitisz ankilopoetika);
- közepesen súlyos vagy súlyos **plakkos pikkelysömörben** (pszoriázis).

Minden esetben általában akkor alkalmazzák a Benepali-t, ha az egyéb, általánosan alkalmazott gyógyszerek nem fejtettek ki kielégítő hatást, vagy azok nem megfelelőek az Ön számára.

Reumatoid artritisz kezelésére a Benepali-t leggyakrabban metotrexáttal kombinációban alkalmazzák, de önmagában is alkalmazható, ha a metotrexát nem megfelelő az Ön számára. Akár önmagában, akár metotrexáttal kombinálva alkalmazzák, a Benepali lassítja a reumatoid artritisz által okozott szerkezeti károsodásokat, és javítja a mindennapi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket.

Pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő betegeknél többszörös ízületi érintettség esetén

a Benepali javíthatja a normál napi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket.

Olyan betegek esetében, akiknek **többszörös szimmetrikus ízületi fájdalmaik vagy ízületi duzzanataik vannak** (pl. a kezek, csuklók és lábak), a Benepali lelassíthatja a betegség által érintett ízületek szerkezeti károsodását.

A Benepali-t gyermekek és serdülők számára is rendelhetik az alábbi betegségek kezelésére:

- A gyermekkori sokízületi gyulladás következő típusaiban, ha a metotrexát nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő a számukra:
 - Több ízület (reumatoid faktor pozitív vagy negatív) egyidejű gyulladásában (poliarthritis) és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban (oligoarthritis) szenvedő betegek kezelésére 2 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől.
 - Pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől.
- Az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban (entezitisszel társult arthritis) szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől, ha a széleskörűen alkalmazott kezelés nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő számukra.
- Olyan, súlyos plakkos pikkelysömörben szenvedő betegek kezelésére 6 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől, akik nem reagáltak kellőképpen a fényterápiára vagy más, szisztémás kezelésekre, vagy nem részesülhetnek ilyen kezelésben.

2. Tudnivalók a Benepali alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Benepali-t

- ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek **allergiás az etanerceptre** vagy a **gyógyszer** (6. pontban felsorolt) egyéb **összetevőjére**. Ha Ön vagy a gyermek allergiás tüneteket (pl. mellkasi szorító érzést, sípoló légzést, szédülést, bőrkiütéseket) tapasztal, ne folytassa a Benepali injekció alkalmazását, és haladéktalanul értesítse kezelőorvosát.
- ha Ön vagy a gyermek esetében súlyos **vérmérgezés (szepszis) fokozott kockázata** áll fenn. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához.
- ha Ön vagy a gyermek **bármilyen fertőző betegségben** szenved. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Benepali alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **Allergiás reakciók:** Ha Ön vagy a gyermek allergiás tüneteket (pl. mellkasi szorító érzést, nehézlégzést, szédülést, bőrkiütéseket) tapasztal, ne folytassa a Benepali alkalmazását, és haladéktalanul értesítse kezelőorvosát.
- **Fertőző betegségek/műtéti beavatkozás:** Ha Önnél vagy a gyermeknél fertőző betegség alakult ki, vagy ha nagyobb műtéti beavatkozás előtt áll, kezelőorvosa fokozottan ellenőrizheti a Benepali-kezelést.
- **Fertőző betegségek/cukorbetegség:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek visszatérő jellegű fertőzései vannak, vagy cukorbetegségben szenved, illetve bármely más, a fertőző betegségek kockázatát növelő állapota van.
- **Fertőző betegségek/megfigyelés:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha nemrégiben Európán kívülre utazott. Ha önmagán vagy a gyermekén olyan fertőzésre utaló tüneteket észlel, mint a láz, hidegrázás vagy köhögés, azonnal értesítse kezelőorvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy

miután befejezi a Benepali-kezelést, további megfigyelés alatt tartja Önt vagy a gyermeket fertőző betegség kialakulása miatt.

- **Tüdőbaj (tuberkulózis):** Mivel Benepalival kezelt betegeknél tuberkulózisos eseteket jelentettek, kezelőorvosa a Benepali-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja a tuberkulózis jeleit és tüneteit. Ebbe beletartozhat egy alapos kórtörténet felvétele, egy mellkasröntgen és egy tuberkulin teszt. A tesztek elvégzését fel kell jegyezni a betegkártyára. Nagyon fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha Ön vagy a gyermek korábban bármikor már szenvedett, vagy ha közeli kapcsolatban állt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha a tuberkulózis tünetei (mint a tartós köhögés, súlyvesztés, levertség, alacsony láz) vagy bármely más fertőző betegség alakul ki Önnél a kezelés során, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- **Hepatitisz B:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek hepatitisz B fertőzése van vagy bármikor volt. A Benepali-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy van-e Önnek vagy a gyermeknek hepatitisz B fertőzése. Azoknál a betegeknél, akik korábban hepatitisz B vírussal fertőződtek, a -kezelés okozhatja a hepatitisz B újbóli aktiválódását. Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a Benepali alkalmazását.
- **Hepatitisz C:** Mondja el kezelőorvosának, ha Önnek vagy a gyermeknek hepatitisz C fertőzése van. Lehetséges, hogy kezelőorvosa figyelemmel kívánja kísérni a Benepali-kezelést, amennyiben a fertőzés rosszabbodna.
- **Vérképzőszervi betegségek:** Ha Önnél vagy a gyermeknél tartósan fennálló láz, torokgyulladás, könnyen kialakuló kék foltok, vérömlenyek, vérzés vagy sápadtság jelentkezik, azonnal forduljon orvoshoz. E tünetek súlyos, életveszélyes vérképzőszervi rendellenességre utalhatnak, amely a Benepali-kezelés azonnali felfüggesztését igényelheti.
- **Idegrendszeri és szembetegségek:** kezelőorvosát tájékoztassa, ha Ön vagy a gyermek szklerózis multiplexben szenved, szemideggyulladás vagy transzverz mielitisz (a gerincvelő gyulladása) van. Ez esetben kezelőorvosa dönti el, hogy a Benepali-kezelés megfelelő-e.
- **Pangásos szívelégtelenség:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek pangásos szívelégtelensége van, mert a Benepali-t ilyen körülmény esetén óvatosan szükséges alkalmazni.
- **Rák:** Tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt Benepali-t kapna, ha limfómája (egyfajta vérrák) vagy bármilyen más rákos megbetegedése van vagy korábban bármikor volt. Olyan súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknél a betegség régóta fennáll, az átlagosnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának a kockázata. Benepali-t alkalmazó gyermekeknél és felnőtteknél magasabb lehet a limfóma vagy más rákos megbetegedés kialakulásának a kockázata. Etanerceptet vagy etanercepttel megegyező módon ható gyógyszert kapó néhány gyermeknél és serdülőnél rákos megbetegedés alakult ki (közte szokatlan típusúak), mely olykor halálos kimenetelű volt. Néhány Benepali-t kapó betegnél a bőr daganatos megbetegedései alakultak ki. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél vagy a gyermeknél bármilyen bőrelváltozás alakul ki vagy bőrkínövés keletkezik.
- **Bárányhimlő:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy a gyermek bárányhimlő-fertőzés veszélyének van kitéve a Benepali-kezelés időtartama alatt. Kezelőorvosa eldönti, hogy szükséges-e bárányhimlő elleni megelőző kezelés.
- **Alkoholizmus:** A Benepali nem alkalmazható az alkoholizmus okozta májgyulladás (hepatitisz) kezelésére. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek korábban alkoholfüggő volt.
- **Wegener-granulomatózis:** A Benepali nem javasolt a Wegener-granulomatózis kezelésére, amely egy ritka gyulladásos betegség. Ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek Wegener-granulomatózisban szenved, tájékoztassa kezelőorvosát.
- **Antidiabetikus gyógyszerek:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy a gyermek cukorbeteg (diabéteszes) vagy olyan gyógyszert szed, amit a cukorbetegség kezelésére alkalmaznak. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Önnek vagy a gyermeknek kevesebb antidiabetikus gyógyszerre van szüksége a Benepali alkalmazása alatt.
- **Védőoltások:** Bizonyos védőoltások, mint pl. a szájon át adható poliovírus vakcina, nem alkalmazható a Benepali-kezelés időtartama alatt. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön vagy a gyermek bármilyen védőoltást kapna.

Gyermekek és serdülők

A Benepali alkalmazása 62,5 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél nem javallott.

- **Védőoltások:** Ha egy mód van rá, a gyermek kapjon meg minden szükséges védőoltást még az Benepali-kezelés megkezdése előtt. Bizonyos védőoltások, mint pl. a szájon át adható poliovírus vakcina, nem alkalmazható a Benepali-kezelés időtartama alatt. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön vagy a gyermek bármilyen védőoltást kapna.

A Benepali általában nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb vagy 62,5 kg-nál kisebb testtömegű, több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban szenvedő, vagy 12 évesnél fiatalabb vagy 62,5 kg-nál kisebb testtömegű, az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő, vagy 6 évesnél fiatalabb vagy 62,5 kg-nál kisebb testtömegű, pikkelysömörben szenvedő gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Benepali

Feltétlenül tájékoztassa az Ön vagy a gyermek kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről (beleértve az anakinrát, abataceptet vagy szulfaszalazint).

Ne alkalmazza magánál vagy a gyermeknél a Benepali-t olyan gyógyszerekkel együtt, melyek anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmaznak.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fogamzóképes korú nőknek javasolni kell a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását annak érdekében, hogy a Benepali-kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követő három hétig elkerüljék a teherbe esést.

A Benepali terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha ez egyértelműen szükséges.

Ha Ön a terhesség alatt Benepali-t kapott, csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Emellett egy kutatási vizsgálat arra utal, hogy a terhesség alatt etanercepttel kezelt anyák gyermekei esetében több veleszületett rendellenesség alakult ki, mint azoknál, akik nem kaptak sem etanerceptet, sem másfajta hasonló (TNF-antagonista) gyógyszert, de a jelentett veleszületett rendellenességek típusait tekintve nem volt szabályszerűség. Egy másik vizsgálatban nem észlelték a veleszületett rendellenességek fokozott kockázatát, amikor az anya a terhesség alatt etanerceptet kapott. Kezelőorvosa segít eldönteni, hogy a kezelés előnyei meghaladják-e az Ön gyermekét fenyegető lehetséges kockázatot. Beszéljen kezelőorvosával, ha szoptatni szeretne a Benepali-kezelés alatt. Fontos, hogy mielőtt gyermeke bármilyen oltást kapna, tájékoztassák gyermeke orvosait és az egyéb egészségügyi szakembereket a terhesség és szoptatás ideje alatti Benepali-kezelésről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem állnak rendelkezésre információk arról, hogy a Benepali alkalmazása befolyásolná a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Benepali nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 25 mg-os adagonként, ezért lényegében nátrium-mentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Benepali-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha a Benepali hatását túlzottan erősnek vagy gyengének érzi, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Alkalmazás felnőtt betegeknel (18 éves kor vagy a fölött)

Reumatoid arthritisz, pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás és aksziális spondiloarthritisz, ezen belül spondilitisz ankilopoetika

A szokásos adag heti két alkalommal 25 mg vagy heti egy alkalommal 50 mg injekció a bőr alá beadva.

Kezelőorvosa azonban előírhat az Ön részére ettől eltérő Benepali adagolási gyakoriságot is.

Plakkos pikkelysömör

A szokásos adag heti kétszer 25 mg vagy heti egyszer 50 mg.

Heti kétszeri 50 mg-os adagolási rend is választható legfeljebb 12 héten keresztül, melyet heti kétszeri 25 mg-os vagy heti egyszeri 50 mg-os adagolás követ.

Kezelőorvosa az Ön gyógyszerre adott válasza alapján fogja eldönteni, mennyi ideig kell a Benepali-t alkalmaznia, és szükséges-e egy ismételt kezelés. Ha a Benepali 12 hét elteltével sem javít az Ön állapotán, kezelőorvosa a gyógyszer alkalmazásának leállítását javasolhatja Önnek.

Alkalmazása gyermekeknel és serdülőknél

A gyermekek vagy serdülők részére javasolt terápiás adag nagysága és az adagok gyakorisága testtömegtől és a betegségtől függően változhat. A kezelőorvos határozza meg és rendeli a gyermek számára megfelelő hatáserősségű etanerceptet.

A 62,5 kg-os vagy azt meghaladó testtömegű gyermekkorú betegeket előretöltött fecskendőből vagy előretöltött injekciós tollból beadható, heti kétszeri 25 mg-os vagy heti egyszeri 50 mg-os dózissal lehet kezelni.

Rendelkezésre állnak egyéb, gyermekek számára megfelelő adagolási formájú etanercept készítmények.

Több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban 2 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől, vagy az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban 12 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől a szokásos adag heti kétszeri 25 mg vagy heti egyszeri 50 mg.

Pikkelysömörben szenvedő betegeknel 6 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől a szokásos adag 50 mg, és hetente egyszer kell beadni. Ha a Benepali nem gyakorol hatást a gyermek állapotára 12 hét után, kezelőorvosa azt javasolhatja, hogy hagyja abba a gyógyszer alkalmazását.

A kezelőorvos részletes utasításokkal fogja Önt ellátni a megfelelő adag előkészítését és a beadandó mennyiség meghatározását illetően.

A beadás menete

A Benepali-t injekcióban, a bőr alá kell beadni (szubkután alkalmazva).

A Benepali injekció beadására vonatkozó részletes útmutató a betegájékoztató 7. pontjában található, „Használati utasítás”

Semmilyen más gyógyszerrel ne keverje össze a Benepali-oldatot.

Ajánlatos naplót vezetni, hogy emlékezzen arra, mely napokon esedékes a Benepali beadása.

Ha az előírtnál több Benepali-t alkalmazott

Ha nagyobb adag Benepali-t adott be, mint amennyi szükséges (vagy egyszeri alkalommal túl sokat injekciózott be, vagy túl gyakori injekciózás miatt), **azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy**

gyógyszerésével. Mindig legyen Önnél a gyógyszeres doboz, még akkor is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Benepali-t

Ha véletlenül elfelejt beadni egy adagot, ezt minél hamarabb pótolja, kivéve, ha a következő adag másnap esedékes. Ebben az esetben az elfelejtett adagot ki kell hagynia. Ezek után folytassa a kezelést a megszokott nap(ok)on. Ha csak akkor jut eszébe, hogy elfelejtette beadni az injekciót, amikor már a következő adag esedékes, ne alkalmazzon kétszeres adagot (két adagot ugyanazon a napon) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Benepali alkalmazását

Tünetei a gyógyszer elhagyása után visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók

Ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli, ne alkalmazzon több Benepali-t. **Azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi ambulanciáján.**

- Nyelési vagy légzési nehézségek;
- Az arc, a torok, a kézfej vagy a lábfej duzzanata;
- Idegesség, szorongásérzet, szívdobogásérzés, a bőr hirtelen kipirosodása és/vagy hirtelen kimelegedés;
- Súlyos bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket).

Súlyos allergiás reakciók előfordulása ritka. Azonban, mivel a fenti tünetek bármelyike a Benepali-val szembeni allergiára utalhat, azonnal forduljon orvoshoz.

Súlyos mellékhatások

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, Önnek vagy a gyermeknek sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége.

- **Súlyos fertőző betegségre** (beleértve a tüdőgyulladásra, bőralatti fertőzésekre, ízületi fertőzésekre, vérmérgezésre) utaló jelek, mint például magas láz, amelynek kísérője lehet köhögés, nehézlégzés, hidegrázás, gyengeség vagy egyes bőrterületeken vagy ízületeknél jelentkező forróság, pirosság, érzékenység, fájdalom;
- **Vérképzőszervi betegségre** utaló jelek, mint pl. vérzés, véraláfutás vagy sápadtság;
- **Idegrendszeri betegségre** utaló jelek, mint pl. zsibbadás vagy bizsergés, látászavar, szemfájdalom vagy a kar vagy láb gyengesége;
- **A szívelégtelenségre** vagy **súlyosbodó szívelégtelenségre** utaló jelek, mint pl. fáradtság vagy nehézlégzés aktív tevékenység közben, a boka duzzanata, feszülő érzés a nyakban vagy a hasban, éjszakai nehézlégzés vagy köhögés, a körmök vagy az ajkak kékes színe;
- **Rákos megbetegedések** jelei: A rákos megbetegedések a test bármely részét, közte a bőrt és a vért is érinthetik, és a lehetséges jelek függenek a rákos megbetegedés típusától és helyétől. Ilyen jelek közé tartozhat a fogyás, láz, duzzanat (fájdalommal vagy a nélkül), tartós köhögés, kidudorodások a bőrön vagy bőrkinövés;
- Az **autoimmun reakciók** (amikor olyan ellenanyagok képződnek, amelyek megtámadják a test egészséges szöveteit) jelei, mint pl. fájdalom, viszketés, gyengeség, valamint kóros légzés, gondolkodás-, érzékelés- vagy látászavar;

- Bőrfarkas (lupusz) vagy bőrfarkasszerű betegség, mint pl. testtömegváltozások, tartós kiütés, láz, ízületi vagy izomfájdalom vagy kimerültség;
- Az **erek gyulladásának** jelei, mint fájdalom, láz, a bőr pirossága vagy melegsége vagy viszketés.

Habár ezek ritka vagy nem gyakori mellékhatások, azonban súlyos állapotok (néhány ritkán akár halálos is lehet). Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi ambulanciáján.

További mellékhatások

A Benepali ismert mellékhatásai a következőkben csökkenő gyakoriság szerinti csoportokba rendezve kerülnek megadásra:

- **Nagyon gyakori** (10 beteg közül 1-nél több beteget érinthet)
Fertőzések (többek között nátha, orrmelléküreg-gyulladás, légcsőhurut, húgyúti fertőzések és bőrfertőzések); az injekció helyén kialakuló reakciók (többek között vérzés, véraláfutás, bőrpír, bőrvizketés, fájdalom és duzzanat) (ezek a kezelés első hónapját követően nem jelentkeznek már olyan gyakran; némely beteg esetében olyan területen alakult ki reakció, ahová a közelmúltban kapott injekciót); és fejfájás.
- **Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
Allergiás reakciók; láz; bőrkiütés; viszketés; saját, normális szövet elleni ellenanyagok (autoantitestek) képződése).
- **Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
Súlyos fertőzések (többek között tüdőgyulladás, bőralatti fertőzések, ízületi fertőzések, vérmérgezés és fertőzések különböző helyeken); pangásos szívelégtelenség súlyosbodása; alacsony vörösvértestszám; alacsony fehérvérsejtszám; alacsony neutrofil (a fehérvérsejt egyik típusa) sejt szám; alacsony vérlemezkeszám; bőrrák (kivéve melanóma); helyi bőrduzzanat (angioödéma); csalánkiütések (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket); a szem gyulladása; pszoriázis (újjonnan kialakuló vagy a már kialakult pszoriázis súlyosbodása); a vérerek több szervet érintő gyulladása; emelkedett májfunkciós eredmények (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél az emelkedett májfunkciós eredmények gyakorisága a gyakori kategóriába esik); hasi görcsök és fájdalom, hasmenés, testsúlycsökkenés vagy véres széklet (bélproblémák jelei).
- **Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
Súlyos allergiás reakciók (többek között súlyos helyi bőrduzzanat és sípoló légzés); limfóma (egyfajta vérrák); leukémia (a vért és a csontvelőt érintő rákos megbetegedés); melanóma (egyfajta bőrrák); együttesen alacsony vérlemezke-, vörösvértest- és fehérvérsejtszám; idegrendszeri betegségek (súlyos izomgyengeséggel és olyan panaszokkal és tünetekkel, melyek hasonlítanak a szklerózis multiplexre vagy a szemidegek vagy a gerincvelő gyulladására); tuberkulózis; pangásos szívelégtelenség új előfordulása; görcsök; lupusz vagy lupusszerű szindróma (többek között olyan tünetek, mint tartós kiütés, láz, ízületi fájdalom és fáradékonyság); bőrkiütés, mely a bőr súlyos hólyagosodásához és hámlásához vezethet; májgyulladás, melyet a szervezet saját immunrendszere okoz (autoimmun hepatitisz; a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél ennek gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik); immunbetegség, mely a tüdőkre, bőrre és nyirokcsomókra lehet hatással (szarkoidózis); tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedése (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél a tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedésének gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik); lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon); opportunist fertőzések (többek között tuberkulózis és más fertőzések, amelyek akkor jelentkeznek; ha csökken a betegségekkel szembeni ellenállás); gyulladásos foltos bőrbetegség (eritéma multiforme); a a bőrben lévő vérerek gyulladása (vaszkulitisz); az idegek sérülése, beleértve a légzést érintő és a szerveket károsító súlyos betegséget (Guillain-Barré szindrómát); a vesében a szűrletet előállító apró vesetestecskék károsodása, ami rossz

veseműködéshez vezet (glomerulonefritisz).

- **Nagyon ritka** (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
A csontvelőben zajló vérképzés csökkenése; toxikus epidermális nekrolízis (életveszélyes bőrbetegség).
- **Nem ismert** (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg)
Merkel-sejtes karcinóma (egyfajta bőrrák);), a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés (Kaposi-szarkóma). A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában); a fehérvérsejtek túlzott aktivitása gyulladás esetén (makrofág aktivációs szindróma); a hepatitisz B (fertőző májgyulladás) kiújulása; a dermatomiozitisznek (bőrkiütéssel járó izomgyulladás és -gyengeség) nevezett betegség rosszabbodása; lisztéria (baktériumfertőzés).

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások és azok gyakoriságai a fent leírtakéhoz hasonlóak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Benepali-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az előretöltött fecskendő címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Miután kivette a fecskendőt a hűtőszekrényből, **várjon körülbelül 30 percet, és hagyja, hogy a fecskendőben lévő Benepali-oldat szobahőmérsékletre melegedjen.** Semmilyen más módszerrel ne melegítse. Ezt követően azonnali felhasználás javasolt.

A Benepali legfeljebb 30°C hőmérsékleten egyetlen alkalommal és legfeljebb 31 napig tárolható, ami után nem lehet újra hűteni. A Benepali-t meg kell semmisíteni, ha a hűtőszekrényből történő kivétel után 31 napon belül nem kerül felhasználásra. Javasolt, hogy jegyezze fel az időpontot, amikor a Benepali-t kivette a hűtőszekrényből, és azt az időpontot, ami után a Benepali-t meg kell semmisíteni (ez nem lehet több, mint a hűtőszekrényből történő kivételtől számított 31 nap).

Vizsgálja meg a fecskendőben lévő oldatot. Átlátszónak vagy enyhén opálosnak, és színtelennek vagy halványsárga színűnek kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, fehér vagy majdnem átlátszó fehérjereszecskéket. Ez a megjelenés normálisnak számít a Benepali esetén. Ne használja a gyógyszert, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy a fent leírtól eltérő reszecskéket tartalmaz. Ha az oldat megjelenése nyugtalanítja Önt, további segítségért forduljon gyógyszerészához.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Benepali?

- A hatóanyaga az etanercept. Egy előretöltött fecskendő 25 mg etanerceptet tartalmaz.
- Egyéb összetevők: szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát és injekcióhoz való víz (lásd A Benepali nátriumot tartalmaz című részt a 2. pontban).

Milyen a Benepali külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Benepali előretöltött fecskendő formájában kerül forgalomba, amely átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy halvány sárga oldatot (oldatos injekciót) tartalmaz.

A Benepali 4 darab előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, 2 dobozt (egyenként 4 előretöltött fecskendővel) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban, valamint 6 dobozt (egyenként 4 előretöltött fecskendővel) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

7. Használati utasítás

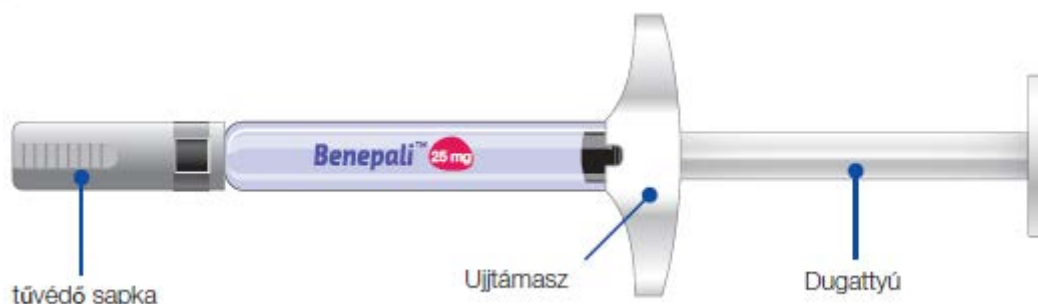
Olvassa el a használati utasítást a Benepali alkalmazásának megkezdése előtt, valamint minden alkalommal, amikor újabb gyógyszeradagot írnak fel Önnek, mert új információkat is tartalmazhat.

- **Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember még nem mutatta meg, hogyan kell beadni az injekciót.**

Egy egyszer használatos előretöltött fecskendő a Benepali egy 25 mg-os adagját tartalmazza.

Keressen egy tiszta, jól megvilágított felületet, és gyűjtse össze az injekció beadásához szükséges kellékeket:

- **Egy új előretöltött Benepali fecskendő**



- **Ne rázza föl az előretöltött fecskendőt.**

A csomagolás nem tartalmazza az alábbiakat:

- **1 alkoholos törlőkendő, gézlap és ragtapasz**



- **Éles tárgyak eldobására szolgáló tartály**



A. Előkészítés

1. Vizsgálja meg az előretöltött fecskendőt:

Ellenőrizze az előretöltött fecskendő címkéjén látható lejárati időt.

- A lejárati idő után **ne alkalmazza** az előretöltött fecskendőt.
- **Ne** alkalmazza az előretöltött fecskendőt, ha kemény felületre ejtette, mert annak belső összetevői eltörhetnek.
- **Ne** alkalmazza az előretöltött fecskendőt, ha a tűvédő sapka hiányzik, vagy nem rögzül szorosan.

2. Vizsgálja meg az oldatot:

Ellenőrizze az előretöltött fecskendőben lévő gyógyszert.

A gyógyszernek átlátszónak vagy enyhén opálosnak, és színtelennek vagy halványsárga színűnek kell lennie, és tartalmazhat kis méretű fehér vagy majdnem átlátszó fehérjereszcskéket.

- **Ne** használja fel az oldatot, ha elszíneződött, zavaros, vagy a fent leírttól eltérő részecskéket tartalmaz.

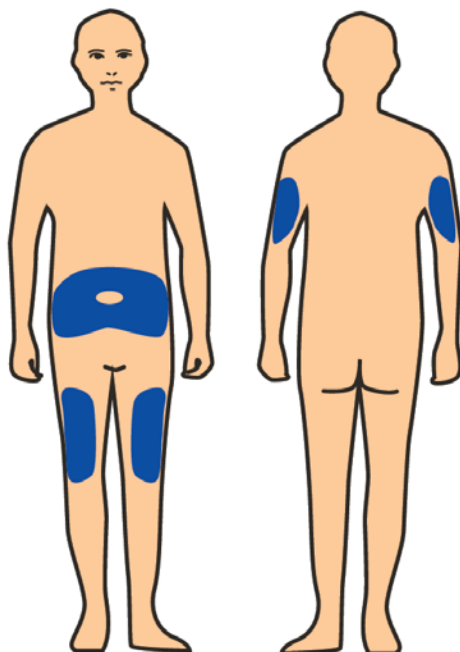
3. Hagyja, hogy az oldat szobahőmérsékletűre melegedjen:

Miután kivette a fecskendőt a hűtőszekrényből, az injekció beadása előtt várjon körülbelül 30 percet, és hagyja, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen.

Ez fontos, hogy könnyebbé és kényelmesebbé tegye az injekció beadását.

- **Ne** vegye le a tűvédő sapkát, amíg nem áll készen, hogy beadja az injekciót.
- A Benepali felmelegítéséhez **ne** használjon hőforrásokat (pl. mikrohullámú sütő vagy forró víz).

4. Válassza ki a beadás helyét:



Előlnézet

Hátulnézet

A Benepali előretöltött fecskendő bőr alá történő beinjekciózásra szolgál. Az injekciót a combba, a hasba vagy a felkar külső részébe kell beadni (lásd a bal oldali képet).

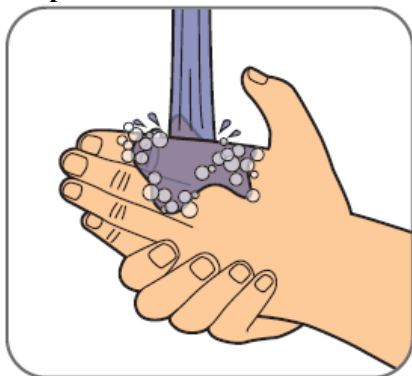
Váltogassa az injekció helyét.

Ha az injekciót a hasba adja be, az injekciót helyének legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől.

- **Ne adjon** injekciót olyan helyre, ahol a bőr piros, kemény, véraláfutásos vagy érzékeny.
- **Ne** adja be az injekciót olyan területre, ahol hegek vagy a bőr meggyulladását jelző világos csíkok vannak.
- Amennyiben Ön pikkelysömörben szenved, **ne** adja be az injekciót kiemelkedő, megvastagodott, piros vagy pikkelyesen hámló foltok, illetve bőrelváltozások területén.

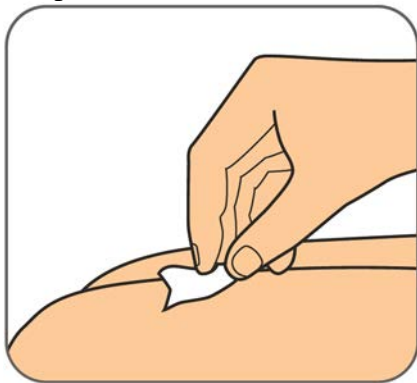
B. Az injekció beadásának lépései

1. lépés:



Mosson kezet szappannal és vízzel.

2. lépés:

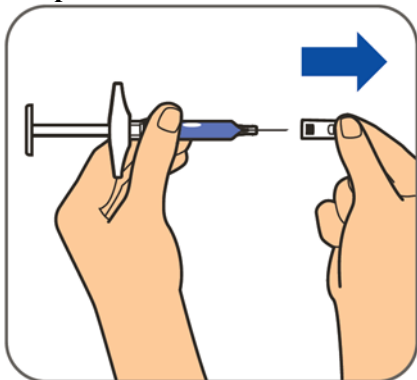


Alkoholos törlőkendővel törölje le a bőrt az injekció helyén.

Az injekció helyének kiválasztására vonatkozó útmutatásokat illetően lásd a „Válassza ki az injekció helyét” című részt.

- Ehhez a területhez az injekció beadásáig **ne** érjen hozzá.

3. lépés:



Egyenesen húzza le a tűvédő sapkát, és dobja a szemetesbe vagy az éles tárgyak eldobására szolgáló tartályba.

Az injekció helyének kiválasztására vonatkozó útmutatásokat illetően lásd a „Válassza ki az injekció helyét” című részt.

- **Ne** csavarja vagy hajlítsa meg a tűvédő sapkát, amikor eltávolítja, mert ez a tű károsodását okozhatja.
- **Ne** érjen a dugattyúrúdhoz a tűvédő sapka eltávolítása során.
- **Soha ne tegye vissza a tűvédő sapkát a tűre.**

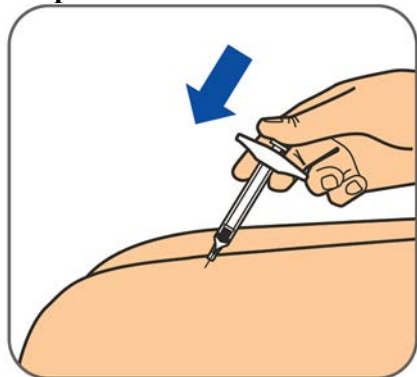
4. lépés:



Finoman csípje össze a bőrt az injekció beadására kiválasztott, megtisztított helyen. Tartsa az előretöltött fecskendőt 45 fokos szögben a bőrre. Gyors, határozott mozdulattal nyomja be teljesen a tűt a bőrbe.

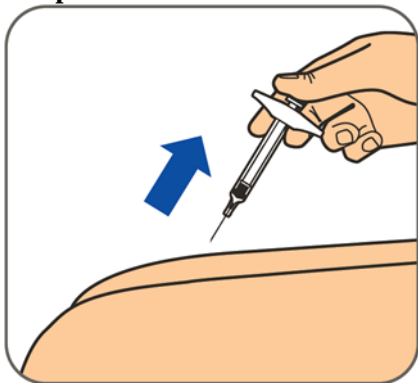
Amikor a tűt teljesen benyomta a bőrbe, engedje el a bőrt, amit összecsiszpve tart.

5. lépés:



Lassan nyomja be a dugattyút úgy, hogy a Benepali-oldat teljes mennyiségét befecskendezze.

6. lépés:



Ha a fecskendő kiürült, húzza ki a tűt a bőrből, ügyelve arra, hogy végig azonos szögben maradjon.

- **Soha** ne helyezze vissza a tűvédő sapkát, mert ez tűszúrás okozta sérüléshez vezethet.

Ártalmatlanítás:



Dobja az egész fecskendőt egy jóváhagyott, éles tárgyak eldobására szolgáló tartályba.

Kérjen utasításokat az egészségügyi szolgáltatójától az éles tárgyak eldobására szolgáló tartály megfelelő ártalmatlanítására vonatkozóan. Az éles tárgyak eldobására szolgáló tartályt a helyi gyógyszerárban szerezheti be.

- Az éles tárgyak eldobására szolgáló tartályt **ne** dobja a háztartási hulladék tárolásához használt szemetesbe.
- **Ne** hasznosítsa újra.
- **Ne** használja újra a Benepali előretöltött fecskendőt.
- **A tartály mindig gyermekektől elzárva tartandó.**

C. Az injekció helyének gondozása

Ha az injekció beadási helye vérzik, nyomjon rá egy gézdarabot az injekció helyére.

- **Ne** dörzsölje az injekció beadási helyét.

Ha szükséges, ragassza le az injekció helyét.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Benepali 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben etanercept

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy betegkártyát, mely fontos biztonságossági információkat tartalmaz. Ezekkel tisztában kell lennie, mielőtt Benepali-kezelést kapna, és amíg Benepali-kezelés alatt áll.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy a gondozásában lévő gyermeknek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez vagy a gondozásában lévő gyermekéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Benepali és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Benepali alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Benepali-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Benepali-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati utasítás (lásd a túldoldalon)

1. Milyen típusú gyógyszer a Benepali és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Benepali etanercept nevű hatóanyagot tartalmaz.

A Benepali olyan gyógyszer, amelyet kétféle emberi fehérjéből állítanak elő. Gátolja egy másik, a testben lévő gyulladáskeltő fehérje hatását. A Benepali bizonyos betegségek által kiváltott gyulladások mérséklése útján fejti ki hatását.

A felnőtteknél (18 éves kor vagy a fölött) a Benepali az alábbiakra alkalmazható:

- közepesen súlyos vagy súlyos **reumás ízületi gyulladásban** (reumatoid artritisz);
- **pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban**;
- súlyos, a **gerinc kis ízületeit érintő gyulladásban** (aksziális spondiloartritisz), ezen belül a **csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladásban** (spondilitisz ankilopoetika);
- közepesen súlyos vagy súlyos **plakkos pikkelysömörben** (pszoriázis).

Minden esetben általában akkor alkalmazzák a Benepali-t, ha az egyéb, általánosan alkalmazott gyógyszerek nem fejtettek ki kielégítő hatást, vagy azok nem megfelelőek az Ön számára.

Reumatoid artritisz kezelésére a Benepali-t leggyakrabban metotrexáttal kombinációban alkalmazzák, de önmagában is alkalmazható, ha a metotrexát nem megfelelő az Ön számára. Akár önmagában, akár metotrexáttal kombinálva alkalmazzák, a Benepali lassítja a reumatoid artritisz által okozott szerkezeti károsodásokat, és javítja a mindennapi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket.

Pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő betegeknél többszörös ízületi érintettség esetén

a Benepali javíthatja a normál napi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket.

Olyan betegek esetében, akiknek **többszörös szimmetrikus ízületi fájdalmaik vagy ízületi duzzanataik vannak** (pl. a kezek, csuklók és lábak), a Benepali lelassíthatja a betegség által érintett ízületek szerkezeti károsodását.

A Benepali-t gyermekek és serdülők számára is rendelhetik az alábbi betegségek kezelésére:

- A gyermekkori sokízületi gyulladás következő típusaiban, ha a metotrexát nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő a számukra:
 - Több ízület (reumatoid faktor pozitív vagy negatív) egyidejű gyulladásában (poliartritisz) és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban (oligoartritisz) szenvedő betegek kezelésére 2 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől.
 - Pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől.
- Az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban (entezitisszel társult artritisz) szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől, ha a széleskörűen alkalmazott kezelés nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő számukra.
- Olyan, súlyos plakkos pikkelysömörben szenvedő betegek kezelésére 6 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől, akik nem reagáltak kellőképpen a fényterápiára vagy más, szisztémás kezelésekre, vagy nem részesülhetnek ilyen kezelésben.

2. Tudnivalók a Benepali alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Benepali-t

- ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek **allergiás az etanerceptre** vagy a **gyógyszer** (6. pontban felsorolt) egyéb **összetevőjére**. Ha Ön vagy a gyermek allergiás tüneteket (pl. mellkasi szorító érzést, sípoló légzést, szédülést, bőrkiütéseket) tapasztal, ne folytassa a Benepali injekció alkalmazását, és haladéktalanul értesítse kezelőorvosát.
- ha Ön vagy a gyermek esetében súlyos **vérmérgezés (szepszis) fokozott kockázata** áll fenn. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához.
- ha Ön vagy a gyermek **bármilyen fertőző betegségben** szenved. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Benepali alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **Allergiás reakciók:** Ha Ön vagy a gyermek allergiás tüneteket (pl. mellkasi szorító érzést, nehéz légzést, szédülést, bőrkiütéseket) tapasztal, ne folytassa a Benepali alkalmazását, és haladéktalanul értesítse kezelőorvosát.
- **Fertőző betegségek/műtéti beavatkozás:** Ha Önnél vagy a gyermeknél fertőző betegség alakult ki, vagy ha nagyobb műtéti beavatkozás előtt áll, kezelőorvosa fokozottan ellenőrizheti a Benepali-kezelést.
- **Fertőző betegségek/cukorbetegség:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek visszatérő jellegű fertőzései vannak, vagy cukorbetegségben szenved, illetve bármely más, a fertőző betegségek kockázatát növelő állapota van.
- **Fertőző betegségek/megfigyelés:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha nemrégiben Európán kívülre utazott. Ha önmagán vagy a gyermekén olyan fertőzésre utaló tüneteket észlel, mint a láz, hidegrázás vagy köhögés, azonnal értesítse kezelőorvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy

miután befejezi a Benepali-kezelést, további megfigyelés alatt tartja Önt vagy a gyermeket fertőző betegség kialakulása miatt.

- **Tüdőbaj (tuberkulózis):** Mivel Benepalival kezelt betegeknél tuberkulózisos eseteket jelentettek, kezelőorvosa a Benepali-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja a tuberkulózis jeleit és tüneteit. Ebbe beletartozhat egy alapos kórtörténet felvétele, egy mellkasröntgen és egy tuberkulin teszt. A tesztek elvégzését fel kell jegyezni a betegkártyára. Nagyon fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha Ön vagy a gyermek korábban bármikor már szenvedett, vagy ha közeli kapcsolatban állt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha a tuberkulózis tünetei (mint a tartós köhögés, súlyvesztés, levertség, alacsony láz) vagy bármely más fertőző betegség alakul ki Önnél a kezelés során, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- **Hepatitisz B:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek hepatitisz B fertőzése van vagy bármikor volt. A Benepali-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy van-e Önnek vagy a gyermeknek hepatitisz B fertőzése. Azoknál a betegeknél, akik korábban hepatitisz B vírussal fertőződtek, a -kezelés okozhatja a hepatitisz B újbóli aktiválódását. Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a Benepali alkalmazását.
- **Hepatitisz C:** Mondja el kezelőorvosának, ha Önnek vagy a gyermeknek hepatitisz C fertőzése van. Lehetséges, hogy kezelőorvosa figyelemmel kívánja kísérni a Benepali-kezelést, amennyiben a fertőzés rosszabbodna.
- **Vérképzőszervi betegségek:** Ha Önnél vagy a gyermeknél tartósan fennálló láz, torokgyulladás, könnyen kialakuló kék foltok, vérömlenyek, vérzés vagy sápadtság jelentkezik, azonnal forduljon orvoshoz. E tünetek súlyos, életveszélyes vérképzőszervi rendellenességre utalhatnak, amely a Benepali-kezelés azonnali felfüggesztését igényelheti.
- **Idegrendszeri és szembetegségek:** kezelőorvosát tájékoztassa, ha Ön vagy a gyermek szklerózis multiplexben szenved, szemideggyulladás vagy transzverz mielitisz (a gerincvelő gyulladása) van. Ez esetben kezelőorvosa dönti el, hogy a Benepali-kezelés megfelelő-e.
- **Pangásos szívelégtelenség:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek pangásos szívelégtelensége van, mert a Benepali-t ilyen körülmény esetén óvatosan szükséges alkalmazni.
- **Rák:** Tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt Benepali-t kapna, ha limfómája (egyfajta vérrák) vagy bármilyen más rákos megbetegedése van vagy korábban bármikor volt. Olyan súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknél a betegség régóta fennáll, az átlagosnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának a kockázata. Benepali-t alkalmazó gyermekeknél és felnőtteknél magasabb lehet a limfóma vagy más rákos megbetegedés kialakulásának a kockázata. Etanerceptet vagy etanercepttel megegyező módon ható gyógyszert kapó néhány gyermeknél és serdülőnél rákos megbetegedés alakult ki (közte szokatlan típusúak), mely olykor halálos kimenetelű volt. Néhány Benepali-t kapó betegnél a bőr daganatos megbetegedései alakultak ki. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél vagy a gyermeknél bármilyen bőrelváltozás alakul ki vagy bőrkínövés keletkezik.
- **Bárányhimlő:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy a gyermek bárányhimlő-fertőzés veszélyének van kitéve a Benepali-kezelés időtartama alatt. Kezelőorvosa eldönti, hogy szükséges-e bárányhimlő elleni megelőző kezelés.
- **Alkoholizmus:** A Benepali nem alkalmazható az alkoholizmus okozta májgyulladás (hepatitisz) kezelésére. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek korábban alkoholfüggő volt.
- **Wegener-granulomatózis:** A Benepali nem javasolt a Wegener-granulomatózis kezelésére, amely egy ritka gyulladásos betegség. Ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek Wegener-granulomatózisban szenved, tájékoztassa kezelőorvosát.
- **Antidiabetikus gyógyszerek:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy a gyermek cukorbeteg (diabéteszes) vagy olyan gyógyszert szed, amit a cukorbetegség kezelésére alkalmaznak. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Önnek vagy a gyermeknek kevesebb antidiabetikus gyógyszerre van szüksége a Benepali alkalmazása alatt.
- **Védőoltások:** Bizonyos védőoltások, mint pl. a szájon át adható poliovírus vakcina, nem alkalmazható a Benepali-kezelés időtartama alatt. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön vagy a gyermek bármilyen védőoltást kapna.

Gyermekek és serdülők

A Benepali alkalmazása 62,5 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél nem javallott.

- **Védőoltások:** Ha egy mód van rá, a gyermek kapjon meg minden szükséges védőoltást még az Benepali-kezelés megkezdése előtt. Bizonyos védőoltások, mint pl. a szájon át adható poliovírus vakcina, nem alkalmazható a Benepali-kezelés időtartama alatt. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön vagy a gyermek bármilyen védőoltást kapna.

A Benepali általában nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb vagy 62,5 kg-nál kisebb testtömegű, több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban szenvedő, vagy 12 évesnél fiatalabb vagy 62,5 kg-nál kisebb testtömegű, az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő, vagy 6 évesnél fiatalabb vagy 62,5 kg-nál kisebb testtömegű, pikkelysömörben szenvedő gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Benepali

Feltétlenül tájékoztassa az Ön vagy a gyermek kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről (beleértve az anakinrát, abataceptet vagy szulfaszalazint).

Ne alkalmazza magánál vagy a gyermeknél a Benepali-t olyan gyógyszerekkel együtt, melyek anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmaznak.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fogamzóképes korú nőknek javasolni kell a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását annak érdekében, hogy a Benepali-kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követő három hétig elkerüljék a teherbe esést.

A Benepali terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha ez egyértelműen szükséges.

Ha Ön a terhesség alatt Benepali-t kapott, csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Emellett egy kutatási vizsgálat arra utal, hogy a terhesség alatt etanercepttel kezelt anyák gyermekei esetében több veleszületett rendellenesség alakult ki, mint azoknál, akik nem kaptak sem etanerceptet, sem másfajta hasonló (TNF-antagonista) gyógyszert, de a jelentett veleszületett rendellenességek típusait tekintve nem volt szabályszerűség. Egy másik vizsgálatban nem észlelték a veleszületett rendellenességek fokozott kockázatát, amikor az anya a terhesség alatt etanerceptet kapott. Kezelőorvosa segít eldönteni, hogy a kezelés előnyei meghaladják-e az Ön gyermekét fenyegető lehetséges kockázatot. Beszéljen kezelőorvosával, ha szoptatni szeretne a Benepali-kezelés alatt. Fontos, hogy mielőtt gyermeke bármilyen oltást kapna, tájékoztassák gyermeke orvosait és az egyéb egészségügyi szakembereket a terhesség és szoptatás ideje alatti Benepali-kezelésről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem állnak rendelkezésre információk arról, hogy a Benepali alkalmazása befolyásolná a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Benepali nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 50 mg-os adagonként, ezért lényegében nátrium-mentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Benepali-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha a Benepali hatását túlzottan erősnek vagy gyengének érzi, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Alkalmazás felnőtt betegeknel (18 éves kor vagy a fölött)

Reumatoid arthritisz, pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás és aksziális spondiloarthritisz, ezen belül spondilitisz ankilopoetika

A szokásos adag heti egy alkalommal 50 mg injekció a bőr alá beadva.

Kezelőorvosa azonban előírhat az Ön részére ettől eltérő Benepali adagolási gyakoriságot is.

Plakkos pikkelysömör

A szokásos adag heti egyszer 50 mg.

Heti kétszeri 50 mg-os adagolási rend is választható legfeljebb 12 héten keresztül, melyet heti egyszeri 50 mg-os adagolás követ.

Kezelőorvosa az Ön gyógyszerre adott válasza alapján fogja eldönteni, mennyi ideig kell a Benepali-t alkalmaznia, és szükséges-e egy ismételt kezelés. Ha a Benepali 12 hét elteltével sem javít az Ön állapotán, kezelőorvosa a gyógyszerrel alkalmazásának leállítását javasolhatja Önnek.

Alkalmazása gyermekeknel és serdülőknél

A gyermekek vagy serdülők részére javasolt terápiás adag nagysága és az adagok gyakorisága testtömegtől és a betegségtől függően változhat. A kezelőorvos határozza meg és rendeli a gyermek számára megfelelő hatáserősségű etanerceptet.

A 62,5 kg-os vagy azt meghaladó testtömegű gyermekkorú betegeket előretöltött fecskendőből vagy előretöltött injekciós tollból beadható, heti kétszeri 25 mg-os vagy heti egyszeri 50 mg-os dózissal lehet kezelni.

Rendelkezésre állnak egyéb, gyermekek számára megfelelő adagolási formájú etanercept készítmények.

Több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban 2 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől, vagy az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban 12 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől a szokásos adag heti kétszeri 25 mg vagy heti egyszeri 50 mg.

Pikkelysömörben szenvedő betegeknel 6 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől a szokásos adag 50 mg, és hetente egyszer kell beadni. Ha a Benepali nem gyakorol hatást a gyermek állapotára 12 hét után, kezelőorvosa azt javasolhatja, hogy hagyja abba a gyógyszer alkalmazását.

A kezelőorvos részletes utasításokkal fogja Önt ellátni a megfelelő adag előkészítését és a beadandó mennyiség meghatározását illetően.

A beadás menete

A Benepali-t injekcióban, a bőr alá kell beadni (szubkután alkalmazva).

A Benepali injekció beadására vonatkozó részletes útmutató a betegtájékoztató 7. pontjában található, „Használati utasítás”

Semmilyen más gyógyszerrel ne keverje össze a Benepali-oldatot.

Ajánlatos naplót vezetni, hogy emlékezzen arra, mely napokon esedékes a Benepali beadása.

Ha az előírtnál több Benepali-t alkalmazott

Ha nagyobb adag Benepali-t adott be, mint amennyi szükséges (vagy egyszeri alkalommal túl sokat injekciózott be, vagy túl gyakori injekciózás miatt), **azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy**

gyógyszerészeivel. Mindig legyen Önnél a gyógyszeres doboz, még akkor is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Benepali-t

Ha véletlenül elfelejt beadni egy adagot, ezt minél hamarabb pótolja, kivéve, ha a következő adag másnap esedékes. Ebben az esetben az elfelejtett adagot ki kell hagynia. Ezek után folytassa a kezelést a megszokott nap(ok)on. Ha csak akkor jut eszébe, hogy elfelejtette beadni az injekciót, amikor már a következő adag esedékes, ne alkalmazzon kétszeres adagot (két adagot ugyanazon a napon) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Benepali alkalmazását

Tünetei a gyógyszer elhagyása után visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók

Ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli, ne alkalmazzon több Benepali-t. **Azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi ambulanciáján.**

- Nyelési vagy légzési nehézségek;
- Az arc, a torok, a kézfej vagy a lábfej duzzanata;
- Idegesség, szorongásérzet, szívdobogásérzés, a bőr hirtelen kipirosodása és/vagy hirtelen kimelegedés;
- Súlyos bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket).

Súlyos allergiás reakciók előfordulása ritka. Azonban, mivel a fenti tünetek bármelyike a Benepali-val szembeni allergiára utalhat, azonnal forduljon orvoshoz.

Súlyos mellékhatások

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, Önnek vagy a gyermeknek sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége.

- **Súlyos fertőző betegsége** (beleértve a tüdőgyulladásra, bőralatti fertőzésekre, ízületi fertőzésekre, vérmérgezésre) utaló jelek, mint például magas láz, amelynek kísérője lehet köhögés, nehézlégzés, hidegrázás, gyengeség vagy egyes bőrterületeken vagy ízületeknél jelentkező forróság, pirosság, érzékenység, fájdalom;
- **Vérképzőszervi betegsége** utaló jelek, mint pl. vérzés, véraláfutás vagy sápadtság;
- **Idegrendszeri betegsége** utaló jelek, mint pl. zsibbadás vagy bizsergés, látászavar, szemfájdalom vagy a kar vagy láb gyengesége;
- **A szívelégtelenségre** vagy **súlyosbodó szívelégtelenségre** utaló jelek, mint pl. fáradtság vagy nehézlégzés aktív tevékenység közben, a boka duzzanata, feszülő érzés a nyakban vagy a hasban, éjszakai nehézlégzés vagy köhögés, a körmök vagy az ajkak kékes színe;
- **Rákos megbetegedések** jelei: A rákos megbetegedések a test bármely részét, közte a bőrt és a vért is érinthetik, és a lehetséges jelek függenek a rákos megbetegedés típusától és helyétől. Ilyen jelek közé tartozhat a fogyás, láz, duzzanat (fájdalommal vagy anélkül), tartós köhögés, a kidudorodások vagy bőrkinövés;
- Az **autoimmun reakciók** (amikor olyan ellenanyagok képződnek, amelyek megtámadják a test egészséges szöveteit) jelei, mint pl. fájdalom, viszketés, gyengeség, valamint kóros légzés,

- gondolkodás-, érzékelés- vagy látászavar;
- Bőrfarkas (lupusz) vagy bőrfarkasszerű betegség, mint pl. testtömegváltozások, tartós kiütés, láz, ízületi vagy izomfájdalom vagy kimerültség;
- Az **erek gyulladásának** jelei, mint fájdalom, láz, a bőrpírossága vagy melegsége vagy viszketés.

Habár ezek ritka vagy nem gyakori mellékhatások, azonban súlyos állapotok (néhány ritkán akár halálos is lehet). Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi ambulanciáján.

További mellékhatások

A Benepali ismert mellékhatásai a következőkben csökkenő gyakoriság szerinti csoportokba rendezve kerülnek megadásra:

- **Nagyon gyakori** (10 beteg közül 1-nél több beteget érinthet)
Fertőzések (többek között nátha, orrmelléküreg-gyulladás, légcsőhurut, húgyúti fertőzések és bőrfertőzések); az injekció helyén kialakuló reakciók (többek között vérzés, véraláfutás, bőrpír, bőrvizketés, fájdalom és duzzanat) (ezek a kezelés első hónapját követően nem jelentkeznek már olyan gyakran; némely beteg esetében olyan területen alakult ki reakció, ahová a közelmúltban kapott injekciót); és fejfájás.
- **Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
Allergiás reakciók; láz; bőrkiütés; viszketés; saját, normális szövet elleni ellenanyagok (autoantitestek) képződése).
- **Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
Súlyos fertőzések (többek között tüdőgyulladás, bőralatti fertőzések, ízületi fertőzések, vérmérgezés és fertőzések különböző helyeken); pangásos szívelégtelenség súlyosbodása; alacsony vörösvértestszám; alacsony fehérvérsejtszám; alacsony neutrofil (a fehérvérsejt egyik típusa) sejt szám; alacsony vérlemezkeszám; bőrrák (kivéve melanóma); helyi bőrduzzanat (angioödéma); csalánkiütések (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket); a szem gyulladása; pszoriázis (újjonnan kialakuló vagy a már kialakult pszoriázis súlyosbodása); a vérerek több szervet érintő gyulladása; emelkedett májfunkciós eredmények (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél az emelkedett májfunkciós eredmények gyakorisága a gyakori kategóriába esik); hasi görcsök és fájdalom, hasmenés, testsúlycsökkenés vagy véres széklet (bélproblémák jelei).
- **Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
Súlyos allergiás reakciók (többek között súlyos helyi bőrduzzanat és sípoló légzés); limfóma (egyfajta vérrák); leukémia (a vért és a csontvelőt érintő rákos megbetegedés); melanóma (egyfajta bőrrák); együttesen alacsony vérlemezke-, vörösvértest- és fehérvérsejtszám; idegrendszeri betegségek (súlyos izomgyengeséggel és olyan panaszokkal és tünetekkel, melyek hasonlítanak a szklerózis multiplexre vagy a szemidegek vagy a gerincvelő gyulladására); tuberkulózis; pangásos szívelégtelenség új előfordulása; görcsök; lupusz vagy lupusszerű szindróma (többek között olyan tünetek, mint tartós kiütés, láz, ízületi fájdalom és fáradékonyság); bőrkiütés, mely a bőr súlyos hólyagosodásához és hámlásához vezethet; májgyulladás, melyet a szervezet saját immunrendszere okoz (autoimmun hepatitisz; a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél ennek gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik); immunbetegség, mely a tüdőkre, bőrre és nyirokcsomókra lehet hatással (szarkoidózis); tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedése (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél a tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedésének gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik); lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon); opportunist fertőzések (többek között tuberkulózis és más fertőzések, amelyek akkor jelentkeznek, ha csökken a betegségekkel szembeni ellenállás); gyulladásos foltos bőrbetegség (eritéma multiforme); a a bőrben lévő vérerek gyulladása (vaszkulitisz); az idegek sérülése, beleértve a légzést érintő és a szerveket károsító súlyos betegséget (Guillain-

Barré szindrómát); a vesében a szűrletet előállító apró vesetestecskék károsodása, ami rossz veseműködéshez vezet (glomerulonefritisz).

- **Nagyon ritka** (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
A csontvelőben zajló vérképzés csökkenése; toxikus epidermális nekrolízis (életveszélyes bőrbetegség).
- **Nem ismert** (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg)
Merkel-sejtes karcinóma (egyfajta bőrrák); a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés (Kaposi-szarkóma). A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában; a fehérvérsejtek túlzott aktivitása gyulladás esetén (makrofág aktivációs szindróma); a hepatitisz B (fertőző májgyulladás) kiújulása; a dermatomiozitisznek (bőrkiütéssel járó izomgyulladás és -gyengeség) nevezett betegség rosszabbodása; lisztéria (baktériumfertőzés).

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások és azok gyakoriságai a fent leírtakéhoz hasonlóak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. Függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Benepali-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az előretöltött fecskendő címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Miután kivette a fecskendőt a hűtőszekrényből, **várjon körülbelül 30 percet, és hagyja, hogy a fecskendőben lévő Benepali-oldat szobahőmérsékletre melegedjen.** Semmilyen más módszerrel ne melegítse. Ezt követően azonnali felhasználás javasolt.

A Benepali legfeljebb 30°C hőmérsékleten egyetlen alkalommal és legfeljebb 31 napig tárolható, ami után nem lehet újra hűteni. A Benepali-t meg kell semmisíteni, ha a hűtőszekrényből történő kivétel után 31 napon belül nem kerül felhasználásra. Javasolt, hogy jegyezze fel az időpontot, amikor a Benepali-t kivette a hűtőszekrényből, és azt az időpontot, ami után a Benepali-t meg kell semmisíteni (ez nem lehet több, mint a hűtőszekrényből történő kivételtől számított 31 nap).

Vizsgálja meg a fecskendőben lévő oldatot. Átlátszónak vagy enyhén opálosnak, és színtelennek vagy halványsárga színűnek kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, fehér vagy majdnem átlátszó fehérjereszecskéket.

Ez a megjelenés normálisnak számít a Benepali esetén. Ne használja a gyógyszert, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy a fent leírttól eltérő részecskéket tartalmaz. Ha az oldat megjelenése nyugtalanítja Önt, további segítségért forduljon gyógyszerészéhez.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg

gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Benepali?

- A hatóanyaga az etanercept. Egy előretöltött fecskendő 50 mg etanerceptet biztosít.
- Egyéb összetevők: szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát és injekcióhoz való víz (lásd A Benepali nátriumot tartalmaz című részt a 2. pontban).

Milyen a Benepali külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Benepali előretöltött fecskendő formájában kerül forgalomba, amely átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványnársárga oldatot (oldatos injekciót) tartalmaz.

A Benepali 4 darab előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, valamint 3 csomag, egyenként 4 fecskendőt tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

7. Használati utasítás

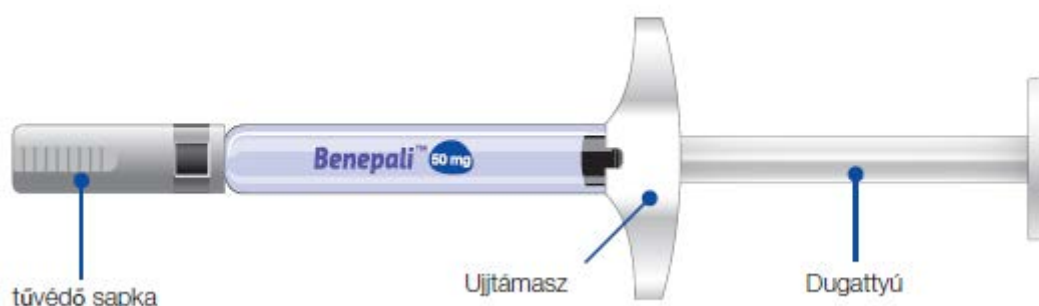
Olvassa el a használati utasítást a Benepali alkalmazásának megkezdése előtt, valamint minden alkalommal, amikor újabb gyógyszeradagot írnak fel Önnek, mert új információkat is tartalmazhat.

- **Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember még nem mutatta meg, hogyan kell beadni az injekciót.**

Egy egyszer használatos előretöltött fecskendő a Benepali egy 50 mg-os adagját tartalmazza.

Keressen egy tiszta, jól megvilágított felületet, és gyűjtse össze az injekció beadásához szükséges kellékeket:

- **Egy új előretöltött Benepali fecskendő**



- **Ne rázza föl az előretöltött fecskendőt.**

A csomagolás nem tartalmazza az alábbiakat:

- **1 alkoholos törlőkendő, gézlap és ragtapasz**



- **Éles tárgyak eldobására szolgáló tartály**



A. Előkészítés

1. Vizsgálja meg az előretöltött fecskendőt:

Ellenőrizze az előretöltött fecskendő címkéjén látható lejárati időt.

- A lejárati idő után **ne alkalmazza** az előretöltött fecskendőt.
- **Ne alkalmazza** az előretöltött fecskendőt, ha kemény felületre ejtette, mert annak belső összetevői eltörhetnek.
- **Ne alkalmazza** az előretöltött fecskendőt, ha a tűvédő sapka hiányzik, vagy nem rögzül szorosan.

2. Vizsgálja meg az oldatot:

Ellenőrizze az előretöltött fecskendőben lévő gyógyszert.

A gyógyszernek átlátszónak vagy enyhén opálosnak, és színtelennek vagy halványsárga színűnek kell lennie, és tartalmazhat kis méretű fehér vagy majdnem átlátszó fehérjereszecskéket.

- **Ne használja fel az oldatot, ha elszíneződött, zavaros, vagy a fent leírttól eltérő részecskéket tartalmaz.**

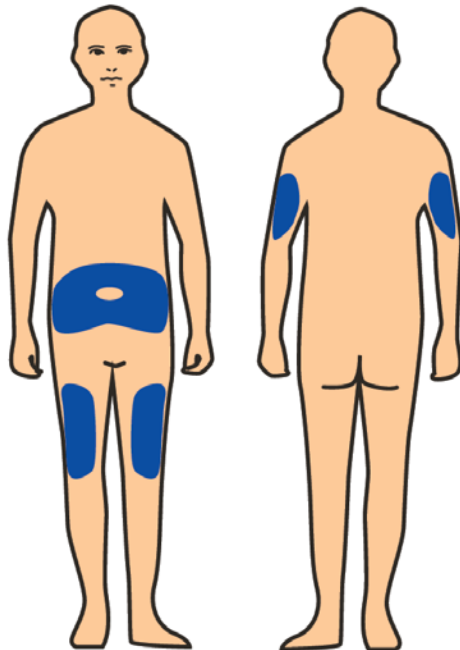
3. Hagyja, hogy az oldat szobahőmérsékletűre melegedjen:

Miután kivette a fecskendőt a hűtőszekrényből, az injekció beadása előtt várjon körülbelül 30 percet, és hagyja, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen.

Ez fontos, hogy könnyebbé és kényelmesebbé tegye az injekció beadását.

- **Ne** vegye le a tűvédő sapkát, amíg nem áll készen, hogy beadja az injekciót.
- A Benepali felmelegítéséhez **ne** használjon hőforrásokat (pl. mikrohullámú sütő vagy forró víz).

4. Válassza ki a beadás helyét:



Előlnézet

Hátulnézet

A Benepali előretöltött fecskendő bőr alá történő beinjekciózásra szolgál. Az injekciót a combba, a hasba vagy a felkar külső részébe kell beadni (lásd a bal oldali képet).

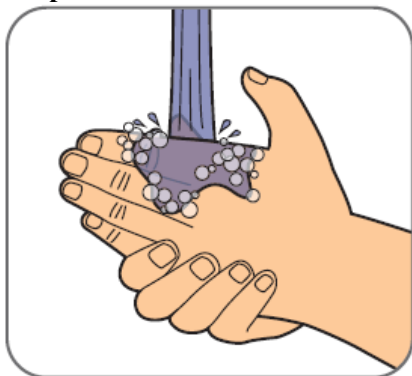
Váltogassa az injekció helyét.

Ha az injekciót a hasba adja be, az injekciót helyének legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől.

- **Ne adjon** injekciót olyan helyre, ahol a bőr piros, kemény, véraláfutásos vagy érzékeny.
- **Ne** adja be az injekciót olyan területre, ahol hegek vagy a bőr meggyulladását jelző világos csíkok vannak.
- Amennyiben Ön pikkelysömörben szenved, **ne** adja be az injekciót kiemelkedő, megvastagodott, piros vagy pikkelyesen hámló foltok, illetve bőrelváltozások területén.

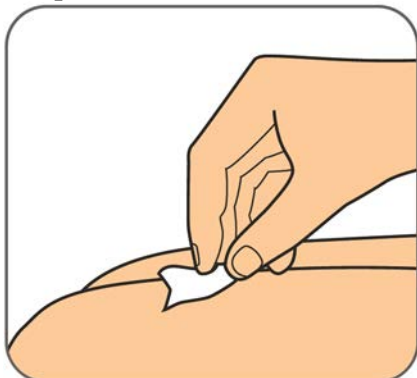
B. Az injekció beadásának lépései

1. lépés:



Mosson kezet szappannal és vízzel.

2. lépés:

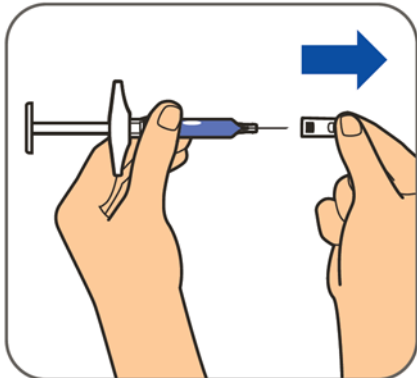


Alkoholos törlőkendővel törölje le a bőrt az injekció helyén.

Az injekció helyének kiválasztására vonatkozó útmutatásokat illetően lásd a „Válassza ki az injekció helyét” című részt.

- Ehhez a területhez az injekció beadásáig **ne** érjen hozzá.

3. lépés:



Egyenesen húzza le a tűvédő sapkát, és dobja a szemetesbe vagy az éles tárgyak eldobására szolgáló tartályba.

Az injekció helyének kiválasztására vonatkozó útmutatásokat illetően lásd a „Válassza ki az injekció helyét” című részt.

- **Ne** csavarja vagy hajlítsa meg a tűvédő sapkát, amikor eltávolítja, mert ez a tű károsodását okozhatja.
- **Ne** érjen a dugattyúrúdhoz a tűvédő sapka eltávolítása során.
- **Soha ne tegye vissza a tűvédő sapkát a tűre.**

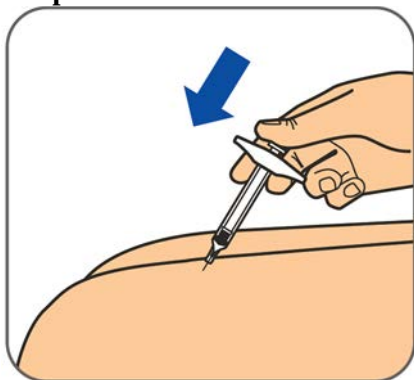
4. lépés:



Finoman csípje össze a bőrt az injekció beadására kiválasztott, megtisztított helyen. Tartsa az előretöltött fecskendőt 45 fokos szögben a bőrre. Gyors, határozott mozdulattal nyomja be teljesen a tűt a bőrbe.

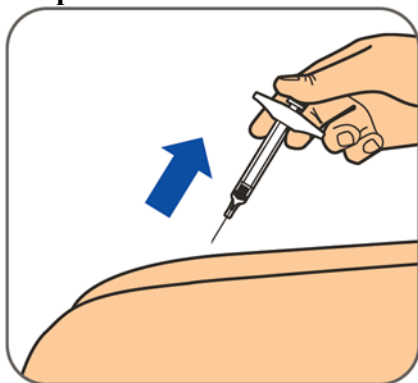
Amikor a tűt teljesen benyomta a bőrbe, engedje el a bőrt, amit összecsiszva tart.

5. lépés:



Lassan nyomja be a dugattyút úgy, hogy a Benepali-oldat teljes mennyiségét befecskendezze.

6. lépés:



Ha a fecskendő kiürült, húzza ki a tűt a bőrből, ügyelve arra, hogy végig azonos szögben maradjon.

- **Soha** ne helyezze vissza a tűvédő sapkát, mert ez tűszúrás okozta sérüléshez vezethet.

Ártalmatlanítás:



Dobja az egész fecskendőt egy jóváhagyott, éles tárgyak eldobására szolgáló tartályba.

Kérjen utasításokat az egészségügyi szolgáltatójától az éles tárgyak eldobására szolgáló tartály megfelelő ártalmatlanítására vonatkozóan. Az éles tárgyak eldobására szolgáló tartályt a helyi gyógyszerárban szerezheti be.

- Az éles tárgyak eldobására szolgáló tartályt **ne** dobja a háztartási hulladék tárolásához használt szemetesbe.
- **Ne** hasznosítsa újra.
- **Ne** használja újra a Benepali előretöltött fecskendőt.
- **A tartály mindig gyermekektől elzárva tartandó.**

C. Az injekció helyének gondozása

Ha az injekció beadási helye vérzik, nyomjon rá egy gézdarabot az injekció helyére.

- **Ne** dörzsölje az injekció beadási helyét.

Ha szükséges, ragassza le az injekció helyét.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Benepali 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban etanercept

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy betegkártyát, mely fontos biztonságossági információkat tartalmaz. Ezekkel tisztában kell lennie, mielőtt Benepali-kezelést kapna, és amíg Benepali-kezelés alatt áll.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy a gondozásában lévő gyermeknek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez vagy a gondozásában lévő gyermekéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Benepali és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Benepali alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Benepali-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Benepali-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati utasítás (lásd a túldoldalon)

1. Milyen típusú gyógyszer a Benepali és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Benepali etanercept nevű hatóanyagot tartalmaz.

A Benepali olyan gyógyszer, amelyet kétféle emberi fehérjéből állítanak elő. Gátolja egy másik, a testben lévő gyulladáskeltő fehérje hatását. A Benepali bizonyos betegségek által kiváltott gyulladások mérséklése útján fejt ki hatását.

A felnőtteknél (18 éves kor vagy a fölött) a Benepali az alábbiakra alkalmazható:

- közepesen súlyos vagy súlyos **reumás ízületi gyulladásban** (reumatoid arthritisz);
- **pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban**;
- súlyos, a **gerinc kis ízületeit érintő gyulladásban** (aksziális spondiloarthritisz), ezen belül a **csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladásban** (spondilitisz ankilopoetika);
- közepesen súlyos vagy súlyos **plakkos pikkelysömörben** (pszoriázis).

Minden esetben általában akkor alkalmazzák a Benepali-t, ha az egyéb, általánosan alkalmazott gyógyszerek nem fejtették ki kielégítő hatást, vagy azok nem megfelelőek az Ön számára.

Reumatoid arthritisz kezelésére a Benepali-t leggyakrabban metotrexáttal kombinációban alkalmazzák, de önmagában is alkalmazható, ha a metotrexát nem megfelelő az Ön számára. Akár önmagában, akár metotrexáttal kombinálva alkalmazzák, a Benepali lassítja a reumatoid arthritisz által okozott szerkezeti károsodásokat, és javítja a mindennapi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket.

Pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő betegeknél többszörös ízületi érintettség esetén

a Benepali javíthatja a normál napi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket.

Olyan betegek esetében, akiknek **többszörös szimmetrikus ízületi fájdalmaik vagy ízületi duzzanataik vannak** (pl. a kezek, csuklók és lábak), a Benepali lelassíthatja a betegség által érintett ízületek szerkezeti károsodását.

A Benepali-t gyermekek és serdülők számára is rendelhetik az alábbi betegségek kezelésére:

- A gyermekkori sokízületi gyulladás következő típusaiban, ha a metotrexát nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő a számukra:
 - Több ízület (reumatoid faktor pozitív vagy negatív) egyidejű gyulladásában (poliarthritis) és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban (oligoarthritis) szenvedő betegek kezelésére 2 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtölemtől.
 - Pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtölemtől.
- Az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban (entezitisszel társult arthritis) szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtölemtől, ha a széleskörűen alkalmazott kezelés nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő számukra.
- Olyan, súlyos plakkos pikkelysömörben szenvedő betegek kezelésére 6 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtölemtől, akik nem reagáltak kellőképpen a fényterápiára vagy más szisztémás kezelésekre, vagy nem részesülhetnek ilyen kezelésben.

2. Tudnivalók a Benepali alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Benepali-t

- ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek **allergiás az etanerceptre** vagy a **gyógyszer** (6. pontban felsorolt) egyéb **összetevőjére**. Ha Ön vagy a gyermek allergiás tüneteket (pl. mellkasi szorító érzést, sípoló légzést, szédülést, bőrkiütéseket) tapasztal, ne folytassa a Benepali injekció alkalmazását, és haladéktalanul értesítse kezelőorvosát.
- ha Ön vagy a gyermek esetében súlyos **vérmérgezés (szepszis) fokozott kockázata** áll fenn. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához.
- ha Ön vagy a gyermek **bármilyen fertőző betegségben** szenved. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Benepali alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **Allergiás reakciók:** Ha Ön vagy a gyermek allergiás tüneteket (pl. mellkasi szorító érzést, nehézlégzést, szédülést, bőrkiütéseket) tapasztal, ne folytassa a Benepali alkalmazását, és haladéktalanul értesítse kezelőorvosát.
- **Fertőző betegségek/műtéti beavatkozás:** Ha Önnél vagy a gyermeknél fertőző betegség alakult ki, vagy ha nagyobb műtéti beavatkozás előtt áll, kezelőorvosa fokozottan ellenőrizheti a Benepali-kezelést.
- **Fertőző betegségek/cukorbetegség:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek visszatérő jellegű fertőzései vannak, vagy cukorbetegségben szenved, illetve bármely más, a fertőző betegségek kockázatát növelő állapota van.
- **Fertőző betegségek/megfigyelés:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha nemrégiben Európán kívülre utazott. Ha önmagán vagy a gyermekén olyan fertőzésre utaló tüneteket észlel, mint a láz, hidegrázás vagy köhögés, azonnal értesítse kezelőorvosát. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy

miután befejezi a Benepali-kezelést, további megfigyelés alatt tartja Önt vagy a gyermeket fertőző betegség kialakulása miatt.

- **Tüdőbaj (tuberkulózis):** Mivel Benepalival kezelt betegeknél tuberkulózisos eseteket jelentettek, kezelőorvosa a Benepali-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja a tuberkulózis jeleit és tüneteit. Ebbe beletartozhat egy alapos kórtörténet felvétele, egy mellkasröntgen és egy tuberkulin teszt. A tesztek elvégzését fel kell jegyezni a betegkártyára. Nagyon fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha Ön vagy a gyermek korábban bármikor már szenvedett, vagy ha közeli kapcsolatban állt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha a tuberkulózis tünetei (mint a tartós köhögés, súlyvesztés, levertség, alacsony láz) vagy bármely más fertőző betegség alakul ki Önnél a kezelés során, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- **Hepatitisz B:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek hepatitisz B fertőzése van vagy bármikor volt. A Benepali-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy van-e Önnek vagy a gyermeknek hepatitisz B fertőzése. Azoknál a betegeknél, akik korábban hepatitisz B vírussal fertőződtek, a -kezelés okozhatja a hepatitisz B újbóli aktiválódását. Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a Benepali alkalmazását.
- **Hepatitisz C:** Mondja el kezelőorvosának, ha Önnek vagy a gyermeknek hepatitisz C fertőzése van. Lehetséges, hogy kezelőorvosa figyelemmel kívánja kísérni a Benepali-kezelést, amennyiben a fertőzés rosszabbodna.
- **Vérképzőszervi betegségek:** Ha Önnél vagy a gyermeknél tartósan fennálló láz, torokgyulladás, könnyen kialakuló kék foltok, vérömlenyek, vérzés vagy sápadtság jelentkezik, azonnal forduljon kezelőorvosához. E tünetek súlyos, életveszélyes vérképzőszervi rendellenességre utalhatnak, amely a Benepali-kezelés azonnali felfüggesztését igényelheti.
- **Idegrendszeri és szembetegségek:** kezelőorvosát tájékoztassa, ha Ön vagy a gyermek szklerózis multiplexben szenved, szemideggyulladás vagy transzverz mielitisz (a gerincvelő gyulladása) van. Ez esetben kezelőorvosa dönti el, hogy a Benepali-kezelés megfelelő-e.
- **Pangásos szívelégtelenség:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek pangásos szívelégtelensége van, mert a Benepali-t ilyen körülmény esetén óvatosan szükséges alkalmazni.
- **Rák:** Tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt Benepali-t kapna, ha limfómája (egyfajta vérrák) vagy bármilyen más rákos megbetegedése van vagy korábban bármikor volt. Olyan súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknél a betegség régóta fennáll, az átlagosnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának a kockázata. Benepali-t alkalmazó gyermekeknél és felnőtteknél magasabb lehet a limfóma vagy más rákos megbetegedés kialakulásának a kockázata. Etanerceptet vagy etanercepttel megegyező módon ható gyógyszert kapó néhány gyermeknél és serdülőnél rákos megbetegedés alakult ki (közte szokatlan típusúak), mely olykor halálos kimenetelű volt. Néhány Benepali-t kapó betegnél a bőr daganatos megbetegedései alakultak ki. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél vagy a gyermeknél bármilyen bőrelváltozás alakul ki vagy bőrkínövés keletkezik.
- **Bárányhimlő:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy a gyermek bárányhimlő-fertőzés veszélyének van kitéve a Benepali-kezelés időtartama alatt. Kezelőorvosa eldönti, hogy szükséges-e bárányhimlő elleni megelőző kezelés.
- **Alkoholizmus:** A Benepali nem alkalmazható az alkoholizmus okozta májgyulladás (hepatitisz) kezelésére. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek korábban alkoholfüggő volt.
- **Wegener-granulomatózis:** A Benepali nem javasolt a Wegener-granulomatózis kezelésére, amely egy ritka gyulladásos betegség. Ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek Wegener-granulomatózisban szenved, tájékoztassa kezelőorvosát.
- **Antidiabetikus gyógyszerek:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy a gyermek cukorbeteg (diabéteszes) vagy olyan gyógyszert szed, amit a cukorbetegség kezelésére alkalmaznak. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Önnek vagy a gyermeknek kevesebb antidiabetikus gyógyszerre van szüksége a Benepali alkalmazása alatt.
- **Védőoltások:** Bizonyos védőoltások, mint pl. a szájon át adható poliovírus vakcina, nem alkalmazható a Benepali-kezelés időtartama alatt. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön vagy a gyermek bármilyen védőoltást kapna.

Gyermekek és serdülők

A Benepali alkalmazása 62,5 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél nem javallott.

- **Védőoltások:** Ha egy mód van rá, a gyermek kapjon meg minden szükséges védőoltást még az Benepali-kezelés megkezdése előtt. Bizonyos védőoltások, mint pl. a szájon át adható poliovírus vakcina, nem alkalmazható a Benepali-kezelés időtartama alatt. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön vagy a gyermek bármilyen védőoltást kapna.

A Benepali általában nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb vagy 62,5 kg-nál kisebb testtömegű, több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban szenvedő, vagy 12 évesnél fiatalabb vagy 62,5 kg-nál kisebb testtömegű, az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő, vagy 6 évesnél fiatalabb vagy 62,5 kg-nál kisebb testtömegű, pikkelysömörben szenvedő gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Benepali

Feltétlenül tájékoztassa az Ön vagy a gyermek kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről (beleértve az anakinrát, abataceptet vagy szulfaszalazint).

Ne alkalmazza a Benepali-t magánál vagy a gyermeknél olyan gyógyszerekkel együtt, melyek anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmaznak.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fogamzóképes korú nőknek javasolni kell a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását annak érdekében, hogy a Benepali-kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követő három hétig elkerüljék a teherbe esést.

A Benepali terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha ez egyértelműen szükséges.

Ha Ön a terhesség alatt Benepali-t kapott, csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Emellett egy kutatási vizsgálat arra utal, hogy a terhesség alatt etanercepttel kezelt anyák gyermekei esetében több veleszületett rendellenesség alakult ki, mint azoknál, akik nem kaptak sem etanerceptet, sem másfajta hasonló (TNF-antagonista) gyógyszert, de a jelentett veleszületett rendellenességek típusait tekintve nem volt szabályszerűség. Egy másik vizsgálatban nem észlelték a veleszületett rendellenességek fokozott kockázatát, amikor az anya a terhesség alatt etanerceptet kapott. Kezelőorvosa segít eldönteni, hogy a kezelés előnyei meghaladják-e az Ön gyermekét fenyegető lehetséges kockázatot. Beszéljen kezelőorvosával, ha szoptatni szeretne a Benepali-kezelés alatt. Fontos, hogy mielőtt gyermeke bármilyen oltást kapna, tájékoztassák gyermeke orvosait és az egyéb egészségügyi szakembereket a terhesség és szoptatás ideje alatti Benepali-kezelésről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem állnak rendelkezésre információk arról, hogy a Benepali alkalmazása befolyásolná a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Benepali nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 50 mg-os adagonként, ezért lényegében nátrium-mentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Benepali-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha a Benepali hatását túlzottan erősnek vagy gyengének érzi, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Alkalmazás felnőtt betegeknel (18 éves kor vagy a fölött)

Reumatoid arthritisz, pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás és aksziális spondiloarthritisz, ezen belül spondilitisz ankilopoetika

A szokásos adag heti egy alkalommal 50 mg injekció a bőr alá beadva.

Kezelőorvosa azonban előírhat az Ön részére ettől eltérő Benepali adagolási gyakoriságot is.

Plakkos pikkelysömör

A szokásos adag heti egyszer 50 mg.

Heti kétszeri 50 mg-os adagolási rend is választható legfeljebb 12 héten keresztül, melyet heti egyszeri 50 mg-os adagolás követ.

Kezelőorvosa az Ön gyógyszerre adott válasza alapján fogja eldönteni, mennyi ideig kell a Benepali-t alkalmaznia, és szükséges-e egy ismételt kezelés. Ha a Benepali 12 hét elteltével sem javít az Ön állapotán, kezelőorvosa a gyógyszer alkalmazásának leállítását javasolhatja Önnek.

Alkalmazása gyermekeknel és serdülőknél

A gyermekek vagy serdülők részére javasolt terápiás adag nagysága és az adagok gyakorisága testtömegtől és a betegségtől függően változhat. A kezelőorvos határozza meg és rendeli a gyermek számára megfelelő hatáserősségű etanerceptet. A 62,5 kg-os vagy azt meghaladó testtömegű gyermekkorú betegeket előretöltött fecskendőből vagy előretöltött injekciós tollból beadható, heti kétszeri 25 mg-os vagy heti egyszeri 50 mg-os dózissal lehet kezelni.

Rendelkezésre állnak egyéb, gyermekek számára megfelelő adagolási formájú etanercept készítmények.

Több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban 2 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől, vagy az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban 12 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől a szokásos adag heti kétszeri 25 mg vagy heti egyszeri 50 mg.

Pikkelysömörben szenvedő betegeknel 6 éves kortól és legalább 62,5 kg-os testtömegtől a szokásos adag 50 mg, és hetente egyszer kell beadni. Ha a Benepali nem gyakorol hatást a gyermek állapotára 12 hét után, kezelőorvosa azt javasolhatja, hogy hagyja abba a gyógyszer alkalmazását.

A kezelőorvos részletes utasításokkal fogja Önt ellátni a megfelelő adag előkészítését és a beadandó mennyiség meghatározását illetően.

A beadás menete

A Benepali-t injekcióban, a bőr alá kell beadni (szubkután alkalmazva).

A Benepali injekció beadására vonatkozó részletes útmutató a betegtájékoztató 7. pontjában található, „Használati utasítás”

Semmilyen más gyógyszerrel ne keverje össze a Benepali oldatot.

Ajánlatos naplót vezetni, hogy emlékezzen arra, mely napokon esedékes a Benepali beadása.

Ha az előírtnál több Benepali-t alkalmazott

Ha nagyobb adag Benepali-t adott be, mint amennyi szükséges (vagy egyszeri alkalommal túl sokat injekciózott be, vagy túl gyakori injekciózás miatt), **azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.** Mindig legyen Önnél a gyógyszeres doboz, még akkor is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Benepali-t

Ha véletlenül elfelejt beadni egy adagot, ezt minél hamarabb pótolja, kivéve, ha a következő adag másnap esedékes. Ebben az esetben az elfelejtett adagot ki kell hagynia. Ezek után folytassa a kezelést a megszokott nap(ok)on. Ha csak akkor jut eszébe, hogy elfelejtette beadni az injekciót, amikor már a következő adag esedékes, ne alkalmazzon kétszeres adagot (két adagot ugyanazon a napon) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Benepali alkalmazását

Tünetei a gyógyszer elhagyása után visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók

Ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli, ne alkalmazzon több Benepali-t. **Azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi ambulanciáján.**

- Nyelési vagy légzési nehézségek.
- Az arc, a torok, a kézfej vagy a lábfej duzzanata.
- Idegesség, szorongásérzet, szívdobogásérzés, a bőr hirtelen kipirosodása és/vagy hirtelen kimelegedés.
- Súlyos bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket).

Súlyos allergiás reakciók előfordulása ritka. Azonban, mivel a fenti tünetek bármelyike a Benepali-val szembeni allergiára utalhat, azonnal forduljon orvoshoz.

Súlyos mellékhatások

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, Önnek vagy a gyermeknek sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége.

- **Súlyos fertőző betegségre** (beleértve a tüdőgyulladásra, bőrallergiákra, ízületi fertőzésekre, vérmérgezésre) utaló jelek, mint . például magas láz, amelynek kísérője lehet köhögés, nehézlégzés, hidegrázás, gyengeség vagy egyes bőrterületeken vagy ízületeknél jelentkező forróság, pirosság, érzékenység, fájdalom;
- **Vérképzőszervi betegségre** utaló jelek, mint pl. vérzés, véraláfutás vagy sápadtság;
- **Idegrendszeri betegségre** utaló jelek, mint pl. zsibbadás vagy bizsergés, látászavar, szemfájdalom vagy a kar vagy láb gyengesége;
- **A szívelégtelenségre** vagy **súlyosbodó szívelégtelenségre** utaló jelek, mint pl. fáradtság vagy nehézlégzés aktív tevékenység közben, a boka duzzanata, feszülő érzés a nyakban vagy a hasban, éjszakai nehézlégzés vagy köhögés, a körmök vagy az ajkak kékes színe;
- **Rákos megbetegedések** jelei: A rákos megbetegedések a test bármely részét, közte a bőrt és a vért is érinthetik, és a lehetséges jelek függenek a rákos megbetegedés típusától és helyétől. Ilyen jelek közé tartozhat a fogyás, láz, duzzanat (fájdalommal vagy a nélkül), tartós köhögés, kidudorodások a bőrön vagy bőrkinövés;
- Az **autoimmun reakciók** (amikor olyan ellenanyagok képződnek, amelyek megtámadják a test egészséges szöveteit) jelei, mint pl. fájdalom, viszketés, gyengeség, valamint kóros légzés, gondolkodás-, érzékelés- vagy látászavar;
- Bőrfarkas (lupusz) vagy bőrfarkasszerű betegség, mint pl. testtömegváltozások, tartós kiütés, láz, ízületi vagy izomfájdalom vagy kimerültség;

- Az **erek gyulladásának** jelei, mint fájdalom, láz, a bőr pirossága vagy melegsége vagy viszketés.

Habár ezek ritka vagy nem gyakori mellékhatások, azonban súlyos állapotok (néhány ritkán akár halálos is lehet). Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi ambulanciáján.

További mellékhatások

A Benepali ismert mellékhatásai a következőkben csökkenő gyakoriság szerinti csoportokba rendezve kerülnek megadásra:

- **Nagyon gyakori** (10 beteg közül 1-nél több beteget érinthet)
Fertőzések (többek között nátha, orrmelléküreg-gyulladás, légcsőhurut, húgyúti fertőzések és bőrfertőzések); az injekció helyén kialakuló reakciók (többek között vérzés, véraláfutás, bőrpír, bőrvizketés, fájdalom és duzzanat) (ezek a kezelés első hónapját követően nem jelentkeznek már olyan gyakran; némely beteg esetében olyan területen alakult ki reakció, ahová a közelmúltban kapott injekciót); és fejfájás.
- **Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
Allergiás reakciók; láz; bőrkiütés; viszketés; saját, normális szövet elleni ellenanyagok (autoantitestek) képződése).
- **Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
Súlyos fertőzések (többek között tüdőgyulladás, bőralatti fertőzések, ízületi fertőzések, vérmérgezés és fertőzések különböző helyeken); pangásos szívelégtelenség súlyosbodása; alacsony vörösvértestszám; alacsony fehérvérsejtszám; alacsony neutrofil (a fehérvérsejt egyik típusa) sejtszám; alacsony vérlemezkeszám; bőrrák (kivéve melanóma); helyi bőrduzzanat (angioödéma); csalánkiütések (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket); a szem gyulladása; pszoriázis (újjonnan kialakuló vagy a már kialakult pszoriázis súlyosbodása); a vérerek több szervet érintő gyulladása; emelkedett májfunkciós eredmények (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél az emelkedett májfunkciós eredmények gyakorisága a gyakori kategóriába esik); hasi görcsök és fájdalom, hasmenés, testsúlycsökkenés vagy véres széklet (bélproblémák jelei).
- **Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
Súlyos allergiás reakciók (többek között súlyos helyi bőrduzzanat és sípoló légzés); limfóma (egyfajta vérrák); leukémia (a vért és a csontvelőt érintő rákos megbetegedés); melanóma (egyfajta bőrrák); együttesen alacsony vérlemezke-, vörösvértest- és fehérvérsejtszám; idegrendszeri betegségek (súlyos izomgyengeséggel és olyan panaszokkal és tünetekkel, melyek hasonlítanak a szklerózis multiplexre vagy a szemidegek vagy a gerincvelő gyulladására); tuberkulózis; pangásos szívelégtelenség új előfordulása; görcsök; lupusz vagy lupuszerű szindróma (többek között olyan tünetek, mint tartós kiütés, láz, ízületi fájdalom és fáradékonyság); bőrkiütés, mely a bőr súlyos hólyagosodásához és hámlásához vezethet; májgyulladás, melyet a szervezet saját immunrendszere okoz (autoimmun hepatitisz; a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél ennek gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik); immunbetegség, mely a tüdőkre, bőrre és nyirokcsomókra lehet hatással (szarkoidózis); tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedése (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél a tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedésének gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik); lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon); opportunist fertőzések (többek között tuberkulózis és más fertőzések, amelyek akkor jelentkeznek, ha csökken a betegségekkel szembeni ellenállás); gyulladásos foltos bőrbetegség (eritéma multiforme); a a bőrben lévő vérerek gyulladása (vaszkulitisz); az idegek sérülése, beleértve a légzést érintő és a szerveket károsító súlyos betegséget (Guillain-Barré szindrómát); a vesében a szűrletet előállító apró vesetestecskék károsodása, ami rossz veseműködéshez vezet (glomerulonefritisz).

- **Nagyon ritka** (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
A csontvelőben zajló vérképzés csökkenése; toxikus epidermális nekrolízis (életveszélyes bőrbetegség).
- **Nem ismert** (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg)
Merkel-sejtes karcinóma (egyfajta bőrrák); a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés (Kaposi-szarkóma). A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában); a fehérvérsejtek túlzott aktivitása gyulladás esetén (makrofág aktivációs szindróma); a hepatitisz B (fertőző májgyulladás) kiújulása, a dermatomiozitisznek (bőrkiütéssel járó izomgyulladás és -gyengeség) nevezett betegség rosszabbodása; lisztéria (baktériumfertőzés).

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások és azok gyakoriságai a fent leírtakéhoz hasonlóak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken](#) keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Benepali-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az előretöltött injekciós toll címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Miután kivette az előretöltött injekciós tollat a hűtőszekrényből, **várjon körülbelül 30 percet, és hagyja, hogy a fecskendőben lévő Benepali-oldat szobahőmérsékletre melegedjen.** Semmilyen más módszerrel ne melegítse. Ezt követően azonnali felhasználás javasolt.

A Benepali legfeljebb 30°C hőmérsékleten egyetlen alkalommal és legfeljebb 31 napig tárolható, ami után nem lehet újra hűteni. A Benepali-t meg kell semmisíteni, ha a hűtőszekrényből történő kivétel után 31 napon belül nem kerül felhasználásra. Javasolt, hogy jegyezze fel az időpontot, amikor a Benepali-t kivette a hűtőszekrényből, és azt az időpontot, ami után a Benepali-t meg kell semmisíteni (ez nem lehet több, mint a hűtőszekrényből történő kivételtől számított 31 nap).

Vizsgálja meg a fecskendőben lévő oldatot. Átlátszónak vagy enyhén opálosnak, és színtelennek vagy halványsárga színűnek kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, fehér vagy majdnem átlátszó fehérjereszecskéket. Ez a megjelenés normálisnak számít a Benepali esetén. Ne használja a gyógyszert, ha az oldat elszíneződött, zavaros, vagy a fent leírtól eltérő részecskéket tartalmaz. Ha az oldat megjelenése nyugtalanítja Önt, további segítségért forduljon gyógyszerészéhez.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Benepali?

- A hatóanyaga az etanercept. Egy előretöltött injekciós toll 50 mg etanerceptet biztosít.
- Egyéb összetevők: szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát és injekcióhoz való víz (lásd A Benepali nátriumot tartalmaz című részt a 2. pontban).

Milyen a Benepali külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Benepali előretöltött injekciós toll formájában kerül forgalomba, amely átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga oldatot (oldatos injekciót) tartalmaz.

A Benepali 4 darab előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban, valamint 3 csomag, egyenként 4 injekciós tollat tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

Deutschland

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

Nederland

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

7. Használati utasítás

Olvassa el a használati utasítást a Benepali alkalmazásának megkezdése előtt, - valamint minden alkalommal, amikor újabb gyógyszeradagot írnak fel Önnek, mert új információkat is tartalmazhat.

- **Ne próbálja meg beadni magának az injekciót, ha kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember még nem mutatta meg, hogyan kell beadni az injekciót.**

Egy egyszer használatos előretöltött injekciós toll a Benepali egy 50 mg-os adagját tartalmazza.

Keressen egy tiszta, jól megvilágított felületet, és gyűjtse össze az injekció beadásához szükséges kellékeket:

- **Egy új előretöltött Benepali injekciós toll**



o Ne rázza föl az előretöltött injekciós tollat.

A csomagolás nem tartalmazza az alábbiakat:

- **1 alkoholos törlőkendő, gézlap és ragtapasz**



- **Éles tárgyak eldobására szolgáló tartály**



A. Előkészítés

1. Vizsgálja meg az előretöltött injekciós tollat:

Ellenőrizze az előretöltött injekciós toll címkéjén látható lejárati időt.

- A lejárati idő után **ne alkalmazza** az előretöltött injekciós tollat.
- **Ne alkalmazza** az előretöltött injekciós tollat, ha kemény felületre ejtette, mert annak belső összetevői eltörhettek.
- **Ne használja** az előretöltött injekciós tollat, ha a tűvédő sapka hiányzik vagy nem rögzül szorosan.

2. Vizsgálja meg az oldatot:

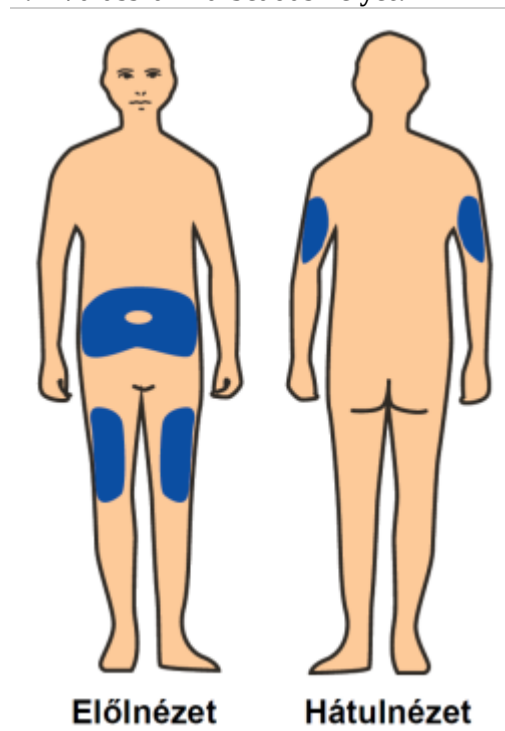
Ellenőrizze a gyógyszerkészítményt az átlátszó ellenőrző ablakon keresztül.

A gyógyszernek átlátszónak vagy enyhén opálosnak, és színtelennek vagy halványsárga színűnek kell lennie, és tartalmazhat kis méretű fehér vagy majdnem átlátszó fehérjereszcskéket.

- **Ne használja fel az oldatot, ha elszíneződött, zavaros, vagy a fent leírttól eltérő részecskéket tartalmaz.**

3. **Hagyja, hogy az oldat szobahőmérsékletűre melegedjen:**
Miután kivette az injekciós tollat a hűtőszekrényből, az injekció beadása előtt várjon körülbelül 30 percet, és hagyja, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen.
Ez fontos, hogy könnyebbé és kényelmesebbé tegye az injekció beadását.
- **Ne vegye le** a tűvédő sapkát, amíg nem áll készen, hogy beadja az injekciót.
 - A Benepali felmelegítéséhez **ne használjon** hőforrásokat (pl. mikrohullámú sütő vagy forró víz).

4. **Válassza ki a beadás helyét:**



A Benepali előretöltött injekciós toll bőr alá történő beinjektózásra szolgál. Az injekciót a combba, a hasba vagy a felkar külső részébe kell beadni (lásd a bal oldali képet).

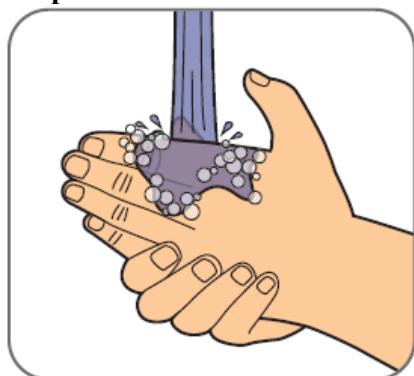
Váltogassa az injekció helyét.

Ha az injekciót a hasba adja be, az injekció helyének legalább 5 cm-re kell lennie a köldökétől.

- **Ne adjon** injekciót olyan helyre, ahol a bőr piros, kemény, véraláfutásos vagy érzékeny.
- **Ne** adja be az injekciót olyan területre, ahol hegek vagy a bőr meggyulladását jelző világos csíkok vannak.
- Amennyiben Ön pikkelysömörben szenved, **ne** adja be az injekciót közvetlenül kiemelkedő, megvastagodott, piros vagy pikkelyesen hámló foltok, illetve bőrelváltozások területén.

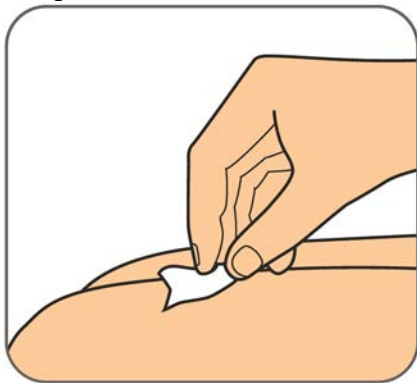
B. Az injekció beadásának lépései

1. lépés:



Mosson kezet szappannal és vízzel.

2. lépés:

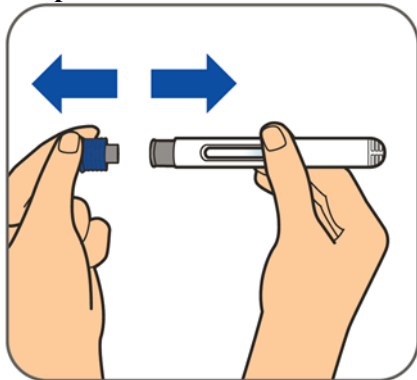


Alkoholos törlőkendővel törölje le a bőrt az injekció helyén.

Az injekció helyének kiválasztására vonatkozó útmutatásokat illetően lásd a „Válassza ki az injekció helyét” című részt.

- Ehhez a területhez az injekció beadásáig **ne érjen** hozzá.

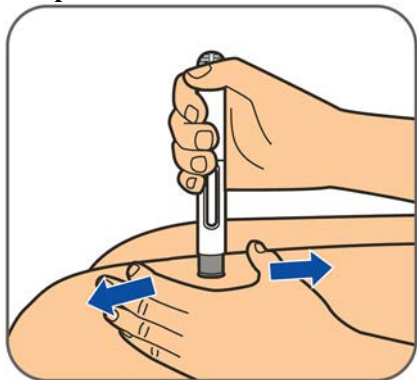
3. lépés:



Egyenesen húzza le a tűvédő sapkát, és dobja a szemetesbe vagy az éles tárgyak tárolására szolgáló tartályba.

- **Ne csavarja vagy hajlítsa meg** a tűvédő sapkát, miközben eltávolítja azt, mert a tű sérülését okozhatja. Ne helyezze vissza a tűvédő sapkát.
- **Soha ne helyezze vissza a tűvédő sapkát.**

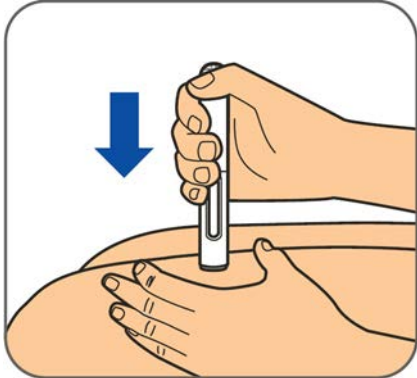
4. lépés:



Finoman nyújtsa ki a bőrt az injekció beadására kiválasztott, megtisztított helyen. Tartsa az előretöltött injekciós tollat 90 fokos szögben a bőrre.

- **Ne csípje össze** a bőrt.
- A bőr kinyújtásával feszes bőrfelületet hoz létre.

5. lépés:

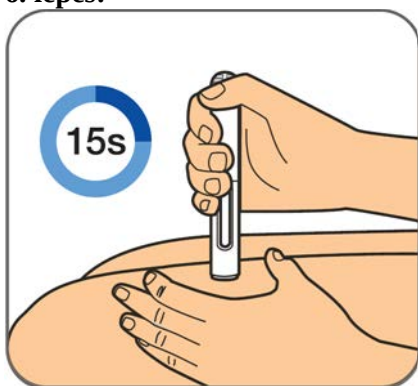


Az injekció beadásának megkezdéséhez határozottan nyomja be az előretöltött injekciós tollat az injekció helyén a bőrbe.

Az eszköz kattanó hangot ad ki az injekció beadásának megkezdésekor.

Az injekciós tollat továbbra is erősen tartsa a bőrhez, amíg egy második kattanást nem hall.

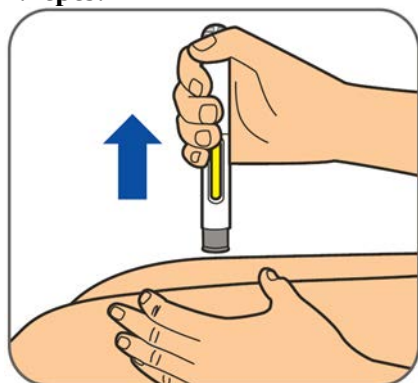
6. lépés:



A második kattánás után lassan számoljon 15-ig, hogy az injekció biztosan beadásra kerüljön.

- **Ne** csökkentse az injekciós tollal a bőrre gyakorolt nyomást, amíg az injekció beadása be nem fejeződik.
- **Ne mozgassa** az előretöltött tollat az injekció beadása közben.

7. lépés:



Húzza ki az üres injekciós tollat a bőrből.

A tűvédő burok teljesen elfedi a tűt.

Ellenőrizze, hogy a sárga dugattyúrúd látható-e az ablakban, ami azt jelzi, hogy a teljes adagot beadta.

Ártalmatlanítás:



Dobja az üres injekciós tollat egy jóváhagyott, éles tárgyak eldobására szolgáló tartályba.

Kérjen utasításokat az egészségügyi szolgáltatójától az éles tárgyak eldobására szolgáló tartály megfelelő ártalmatlanítására vonatkozóan. Az éles tárgyak eldobására szolgáló tartályt a helyi gyógyszerárban szerezheti be

- Az éles tárgyak eldobására szolgáló tartályt **ne** dobja a háztartási hulladék tárolásához használt szemetesbe.
- **Ne** hasznosítsa újra.
- **A tartály mindig gyermekektől elzárva tartandó**

C. Az injekció helyének gondozása

Ha az injekció beadási helye vérzik, nyomjon rá egy gézdarabot az injekció helyére.

- **Ne** dörzsölje az injekció beadási helyét.

Ha szükséges, ragassza le az injekció helyét.