

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Benepali 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 25 mg af etanercepti.

Etanercept er TNF (Tumor Necrosis Factor) viðtaka-p75Fc samruna prótein eins og það kemur fyrir í mönnum, sem framleitt er með samrunaerfðatækni (recombinant DNA) í ræktuðum eggjastokksfrumum úr kínverskum hömstrum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða ljósgul með pH $6,2 \pm 0,3$. Osmólalstyrkur lausnarinnar er 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Benepali ásamt metótrexati er ætlað til meðferðar á meðal svæsinni til svæsinni virkri iktsýki hjá fullorðnum þegar svörun við sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs), þar með talið metótrexati (nema frábending sé fyrir notkun þess), er ófullnægjandi.

Benepali má gefa sem einlyfjameðferð ef metótrexat þolist ekki eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati hentar ekki.

Benepali er einnig notað í meðhöndlun á alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum, þar sem einkenni fara versnandi og ekki hefur verið meðhöndlað áður með metótrexati.

Sýnt hefur verið fram á með röntgenmyndum, að Benepali eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati hægir á þróun skemmda á liðum og bætir hreyfigetu.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Meðhöndlun á fjölleiðagigt (polyarthritis) (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti (rheumatoid factor)) og útbreiddri fáiðagigt (extended oligoarthritis) hjá börnum og unglingum frá 2 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á sóragigt hjá unglingum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á festumeinstengdri liðagigt (enthesitis-related arthritis) hjá unglingum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað hefðbundna meðferð.

Sóragigt

Meðhöndlun á virkri og versnandi sóragigt hjá fullorðnum, þar sem svörun lyfjameðferðar hefur verið ófullnægjandi. Sýnt hefur verið fram á að að etanercept bæti hreyfigetu hjá sjúklingum með sóragigt og hægi á þróun skemmda á liðum í útlimum, mælt með röntgenmynd hjá sjúklingum með fjölleiða samhverfa undirflokkja sjúkdómsins.

Áslægur hryggbólgujúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggikt (ankylosing spondylitis)

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlega virka hryggikt, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við hefðbundinni meðferð.

Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlegan áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu en með hlutlæg bólgueinkenni með hækkun á C-reactive próteini (CRP) og/eða samkvæmt segulóm skoðun (MRI), sem hafa ekki svarað meðferð með bólgueyðandi gígtarlyfjum (NSAIDs) á fullnægjandi hátt.

Skellupsoriasis

Meðhöndlun hjá fullorðnum einstaklingum með meðalsvæsinn til svæsinn skellupsoriasis (plaque psoriasis) sem hafa ekki svarað, hafa frábendingu gegn, eða óþol fyrir hefðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans, þar með talið ciclósporín, metótrexat eða psóralen og útfjólubláir geislar af gerðinni UVA (PUVA) meðferðir (sjá kafla 5.1).

Skellupsoriasis hjá börnum

Meðhöndlun hjá börnum og unglingum frá 6 ára aldri með langvinnan svæsinn skellupsoriasis sem svara ekki eða hafa óþol fyrir öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferðum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Benepali skal hafin og framkvæmd undir eftirliti sérfræðings með reynslu í greiningu og meðferð á iktsýki, sjálfvakinni barnaliðagigt, sóragigt, hryggikt, áslægum hryggbólgujúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu, skellupsoriasis eða skellupsoriasis hjá börnum. Afhenda skal sjúklingum sem fá meðferð með Benepali sjúklingakort.

Benepali fæst í 25 og 50 mg styrkleika.

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur er 25 mg etanercept gefið tvisvar í viku. Einnig hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun 50 mg þegar það er gefið einu sinni í viku (sjá kafla 5.1).

Sóragigt, hryggikt og áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Ráðlagður skammtur er 25 mg etanercept gefið tvisvar í viku eða 50 mg gefið einu sinni í viku.

Fyrirliggjandi upplýsingar fyrir allar ofangreindar ábendingar gefa til kynna að klínísk svörun náist yfirleitt innan 12 vikna meðferðar. Íhuga skal vandlega áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun innan þessara tímamarka.

Skellupsoriasis

Ráðlagður skammtur af etanercepti er 25 mg gefið tvisvar í viku eða 50 mg gefið einu sinni í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur og síðan, ef nauðsynlegt er, skammt sem nemur 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Meðhöndlun með Benepali skal haldið áfram þar til bati hefur komið fram, í allt að 24 vikur. Meðferð lengur en í 24 vikur getur hentað fyrir suma fullorðna sjúklinga (sjá kafla 5.1). Hætta skal meðhöndlun hjá þeim sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur. Fylgja skal sömu leiðbeiningum varðandi meðhöndlunartíma, ef um endurtekna meðferð með Benepali er að ræða. Skammturinn skal vera 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð.

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð. Skammtar og lyfjagjöf eru eins og fyrir fullorðna á aldrinum 18-64 ára.

Börn

Benepali er aðeins fánlegt sem 25 mg áfyllt sprauta, 50 mg áfyllt sprauta og 50 mg áfylltur lyfjapenni.

Því er ekki hægt að gefa Benepali börnum sem þurfa minna en heilan 25 mg eða 50 mg skammt. Börn sem þurfa annan skammt en heilan 25 mg eða 50 mg skammt eiga ekki að fá Benepali. Ef þörf er á öðrum skammti skal nota önnur lyf sem innihalda etanercept og bjóða upp á slíkt.

Etanerceptskammtar fyrir börn eru byggðir á líkamsþyngd. Sjúklingar sem eru léttari en 62,5 kg skulu fá nákvæma skammta byggða á mg/kg með því að nota lyfjaformin stungulyfsstofn og leysi, lausn eða stungulyfsstofn, lausn (sjá skammta fyrir mismunandi ábendingar hér á eftir). Sjúklingar sem vega 62,5 kg eða meira, má gefa skammta með áfylltri sprautu eða áfylltum penna með föstum skammti.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun etanercept hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Ráðlagður skammtur er 0,4 mg/kg (hámark 25 mg í einum skammti), gefið tvisvar í viku undir húð með 3-4 daga millibili eða 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku. Íhuga á að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun eftir 4 mánuði.

Verið getur að hettuglös með 10 mg styrkleika séu hentugri til lyfjagjafar fyrir börn með fjölliða sjálfvakta barnaliðagigt sem vega minna en 25 kg.

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum á aldrinum 2 til 3 ára. Takmarkaðar öryggisupplýsingar úr sjúklingaskrá benda hins vegar til þess að öryggissnið hjá 2 til 3 ára börnum sé svipað og hjá fullorðnum og börnum 4 ára og eldri, við vikulega 0,8 mg/kg skammta undir húð (sjá kafla 5.1).

Notkun etanercepts á almennt ekki við hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni sjálfvakinni barnaliðagigt.

Skellupsoriasis hjá börnum (6 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur er 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) gefinn einu sinni í viku í allt að 24 vikur. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur.

Sé endurmeðferð með Benepali ráðlögð á að fylgja leiðbeiningum hér að ofan varðandi meðferðarlengd. Skammturinn á að vera 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) gefinn einu sinni í viku.

Notkun etanercepts á almennt ekki við hjá börnum yngri en 6 ára við ábendingunni skellupsoriasis.

Lyfjagjöf

Benepali er til notkunar undir húð (sjá kafla 6.6).

Ítarlegar leiðbeiningar um lyfjagjöf eru gefnar í fylgiseðli, kafla 7, „Leiðbeiningar fyrir notkun“.

Nákvæmar leiðbeiningar varðandi óviljandi frávik frá skömmtun eða tímasetningu lyfjagjafa, þ.m.t. gleymdir skammtar, er að finna í kafla 3 í fylgiseðli.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sýklasótt eða hætta á sýklasótt.

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með Benepali hjá sjúklingum sem eru með sýkingar, þar með talið langvinnar eða staðbundnar sýkingar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sýkingar

Athuga skal hvort sjúklingur fái sýkingu fyrir meðferð með Benepali, meðan og eftir meðferð með Benepali, þar sem tekið er tillit til þess að meðal helmingunartími brotthvarfs etanercepts er um það bil 70 klukkustundir (frá 7 til 300 klukkustunda).

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum, sýklasótt, berklum og tækifærissýkingum þar með talið ífarandi sveppasýkingum, listeríusýkingum og legionellusýkingum í tengslum við notkun á etanercepti (sjá kafla 4.8). Þessar sýkingar voru af völdum baktería, mýkóbaktería, sveppa, vírusa og sníkjudýra (þ.m.t. frumdýra). Í sumum tilfellum uppgötvuðust þessar sýkingar ekki, sérstaklega sveppa og aðrar tækifærissýkingar, sem leiddu til tafar á viðeigandi meðferð og jafnvel dauða. Við skoðun á sjúklingum með tilliti til sýkinga á að meta hættu vegna vissra tækifærissýkinga (svo sem útsetningu fyrir landlægum sveppasýkingum).

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá sýkingu meðan á meðferð með Benepali stendur. Hætta skal meðferð með Benepali ef sjúklingurinn fær alvarlega sýkingu meðan á meðferð stendur. Öryggi og verkun etanercepts hjá sjúklingum með langvinnar sýkingar hafa ekki verið metin. Læknar eiga að sýna sérstaka aðgát varðandi Benepali meðferð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar sýkingar eða með undirliggjandi sjúkdóm sem gæti gert þá viðkvæmari fyrir sýkingum, s.s. langt gengin eða illa meðhöndluð sykursýki.

Berklar

Greint hefur verið frá tilfellum virkra berkla, þar með talið dreifberkla og berkla, utan lungna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með etanercepti.

Áður en hafin er meðferð með Benepali, skulu allir sjúklingar vera metnir með tilliti til virkrar og dulinnar berklasýkingar. Þessi athugun skal fela í sér nákvæma sjúkrasögu ásamt sögu einstaklingsins um berkla eða hugsanlega snertingu við berkla og fyrri og/eða núverandi ónæmisbælandi meðferð. Viðeigandi greiningarpróf, þ.e. berklapróf á húð og röntgenmynd af brjóstholi, á að framkvæma hjá

öllum sjúklingum (taka skal tillit til staðbundinna leiðbeininga). Mælt er með að framkvæmd þessara prófa sé skráð í sjúklingakortið. Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á ranglega neikvæðu berklaprófi á húð, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ekki má hefja Benepali meðferð ef virk berklasýking er greind. Ef dulinn berklasýking er greind, verður að hefja meðferð við dulinni berklasýkingu með berklameðferð, áður en hafin er meðferð með Benepali og í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Meta skal vandlega ávinning umfram áhættu við Benepali meðferð í þessum tilfellum.

Upplýsa skal alla sjúklinga um að leita sér læknishjálpar ef einkenni um berkla (t.d. viðvarandi hósti, megrun/þyngdartap, vægur sótthiti) koma fram á meðan eða eftir Benepali meðferð.

Endurvakning lifrabólgu B

Greint hefur verið frá endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem höfðu áður sýkst af lifrabólguveiru B og fengið TNF-blokka samhliða, þ. á m. etanercept. Þar á meðal voru tilkynningar um endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem voru anti-HBc jákvæðir en HBsAg-neikvæðir. Framkvæma skal prófanir fyrir lifrabólguveiru B sýkingu hjá sjúklingum áður en meðferð með Benepali hefst. Hjá sjúklingum sem reynast jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu er mælt með að samráð sé haft við lækni með sérþekkingu á meðferð lifrabólgu B. Gæta skal varúðar þegar Benepali er gefið sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Fylgjast skal með þessum sjúklingum hvað varðar einkenni virkrar lifrabólguveiru B sýkingar allan meðferðartímann og í nokkrar vikur eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um meðhöndlun sjúklinga sem eru sýktir af lifrabólguveiru B í veirulyfjameðferð samhliða meðferð með TNF-blokkum. Hætta skal meðferð með Benepali hjá sjúklingum sem þróa með sér lifrabólguveiru B sýkingu og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð ásamt stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Versnun lifrabólgu C

Tilkynnt hefur verið um versnun lifrabólgu C hjá sjúklingum sem fá etanercept. Nota skal Benepali með varúð hjá sjúklingum með sögu um lifrabólgu C.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Samtímis gjöf etanercepts og anakinra hefur verið tengd aukinni hættu á alvarlegum sýkingum og dauðfyrningafæð (neutropenia) samanborið við etanercept gjöf eingöngu. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning með þessari samsetningu. Ekki er mælt með samtímis gjöf Benepali og anakinra (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacepts og etanercepts í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.5).

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð hafa oft verið tengd etanercept gjöf. Ofnæmisviðbrögð hafa m.a. verið ofsabjúgur og ofsakláði; alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir. Hætta skal strax meðferð með Benepali og hefja viðeigandi meðferð ef upp kemur eitthvert alvarlegt ofnæmis- eða bráðofnæmisviðbrögð.

Ónæmisbæling

Mögulegt er að TNF blokkar, þar með talið etanercept, geti haft áhrif á varnir hýsilsins gegn sýkingum og meinvörpum þar sem TNF hefur áhrif á sýkingar og temprar ónæmissvörun frumna. Í rannsókn sem framkvæmd var á 49 fullorðnum iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með etanercepti, kom

ekkert fram sem studdi hömlun á seinkomnu ofnæmi, lækkun á immúnóglóbúlín styrk eða breytingu á fjölda svarfrumna.

Tveir sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt fengu hlaupabólu og merki um heilahimnubólgu án sýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga. Sjúklingar sem eru í verulegri smithættu af hlaupabólu eiga að hætta tímabundið á meðferð með Benepali og huga skal að fyrirbyggjandi meðferð með hlaupabóluimmúnóglóbúlíni.

Öryggi og verkun etanercepts hjá sjúklingum með ónæmisbælingu hafa ekki verið metin.

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Illkynja æxli og blóðmyndandi (að undanskildu krabbameini í húð)

Tilkynningar um mismunandi illkynja sjúkdóma (þar með talin brjóst- og lungnakrabbamein og eitilæxli) hafa borist eftir að lyfið var markaðssett (sjá kafla 4.8).

Í samanburðarluta klínískra rannsókna á TNF-blokkandi lyfjum, hafa fleiri tilfelli eitilæxla fundist meðal sjúklinga sem fá TNF-blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Tilfellin voru þó fá og eftirlitstímabilið hjá lyfleysusjúklingum var styttra en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-blokka. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik hvítblæðis hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka. Aukin grunnhætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki sem eru með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm sem gerir áhættumatið flóknara.

Byggt á núverandi þekkingu er ekki hægt að útiloka hættu á myndun eitilæxla, hvítblæðis eða annarra illkynja blóðmyndandi sjúkdóma eða illkynja æxla hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-blokkandi lyfi. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga meðferð með TNF-blokka handa sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða þegar verið er að íhuga áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér illkynja sjúkdóm.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um illkynja sjúkdóma, suma banvæna, hjá börnum, unglingum og ungu fullorðnu fólki (að 22 ára aldri) sem fengu TNF-blokka (upphaf meðferðar $\leq$ 18 ára aldur), að meðtöldu etanercepti. Um helmingur tilvika voru eitilæxli. Önnur tilvik spönnuðu ýmsa illkynja sjúkdóma, þar á meðal mjög sjaldgæf illkynja mein sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á að illkynja sjúkdómar þróist hjá börnum og unglingum sem fá TNF-blokka.

Krabbamein í húð

Greint hefur verið frá krabbameini í húð, bæði sortuæxli og ekki sortuæxli (NMSC) hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka, þar með talið etanercept. Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá tilfellum af bjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem fengu etanercept. Mælt er með reglulegri skoðun húðar hjá öllum sjúklingum, sérstaklega hjá þeim sem eru í aukinni hættu á krabbameini í húð.

Með því að sameina niðurstöður úr klínískum rannsóknum komu fram fleiri tilfelli krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu etanercept miðað við samanburðarhóp, sérstaklega hjá sjúklingum með psoriasis.

Bólusetning

Lifandi bóluefni á ekki að gefa samtímis Benepali. Engar upplýsingar eru til um smit frá lifandi bóluefni hjá sjúklingum sem fá etanercept. Í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með sóragigt, fengu 184 sjúklingar einnig samtímismeðhöndlun með fleirgildu pneumókokka fjölsykrunga bóluefni í 4. viku. Í þessari rannsókn gátu flestir sóragigtarsjúklingar sem höfðu fengið etanercept svarað bólusetningu með pneumókokka fjölsykrungum með virku B-frumu ónæmissvari, en samanlagður títer var nokkuð lægri og fáir sjúklingar höfðu tvöfalda hækkun títra samanborið við sjúklinga sem ekki höfðu fengið etanercept. Klínískt mikilvægi þess er óþekkt.

Myndun sjálfsmótefnis

Meðferð með Benepali getur haft í för með sér myndun sjálfsmótefna (sjá kafla 4.8).

Breytingar á blóðhag

Skýrt hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum af blóðfrumnafæð og einstaka tilfellum af vanmyndunarblóðleysi, sem sum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum í etanercept meðferð. Viðhafa skal varúð hjá sjúklingum í Benepali meðferð og hafa sögu um blóðsjúkdóma. Ráðleggja skal öllum sjúklingum og foreldrum/umönnunaraðilum að verði þeir varir við einkenni eða ástand hjá sjúklingi sem vekir grunsemdir um blóðsjúkdóma eða sýkingar (t.d. þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar og fölva) á meðan Benepali meðferð stendur, skuli þeir strax ráðfæra sig við lækni. Þessa sjúklinga skal rannsaka strax, m.a. með blóðrannsókn; ef grunur um blóðsjúkdóm er staðfestur, skal hætta meðferð með Benepali.

Áhrif á miðtaugakerfi

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæfa kvilla í miðtaugakerfi með mergslíðurssviptingu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með etanercepti (sjá kafla 4.8). Auk þess hafa komið fram mjög sjaldgæf tilfelli af útlægum fjöltaugakvilla með mergslíðurssviptingu (þar með talið Guillain Barré heilkenni, langvinnur afmýlandi bólgufjöltaugakvilli, afmýlandi fjöltaugakvilli og fjölhreiddra hreyfitaugakvilli). Þó engar klínískar rannsóknir hafi verið framkvæmdar til að meta meðferð með etanercepti hjá sjúklingum með heila- og mænusigg, hafa klínískar rannsóknir með öðrum TNF-blokkum hjá sjúklingum með heila- og mænusigg sýnt aukna virkni sjúkdómsins. Mælt er með að ávinningur/áhætta séu vandlega metin, þar með talið mat á taugasjúkdómum, áður en Benepali er gefið sjúklingum sem eru með eða hafa nýlega verið greindir með mergslíðurssviptingu eða eru í hættu á myndun á mergslíðurssviptingu (demyelinating disease).

Samsett meðferð

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í tvö ár á sjúklingum með iktsýki sem voru í samsettri meðferð með etanercepti og metótrexati kom ekkert óvænt fram er varðar öryggi meðferðarinnar. Einnig var öryggisþáttur meðferðar svipaður og skráð hefur verið í rannsóknum sem hafa verið gerðar með etanercepti og metótrexati einu sér. Langtímarannsókn er í gangi til að meta öryggi samsettrar meðferðar. Ekki hefur verið sýnt fram á langtíma öryggi etanercepts við samtímis notkun annarra sjúkdómstemplandi gigtarlyfja.

Notkun etanercepts samtímis öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferð við meðhöndlun á psoriasis hefur ekki verið rannsökuð.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2), er ekki talin þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi, klínísk reynsla hjá þessum sjúklingum er þó takmörkuð.

Blóðfylluhjartabilun (Cardiac failure congestive)

Læknum ber að gæta varúðar við notkun Benepali hjá sjúklingum sem hafa hjartabilun. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um versnun á hjartabilun, með eða án þekktra orsakapátta, hjá sjúklingum sem eru að taka etanercept. Einnig hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum (< 0,1%) verið tilkynnt um hjartabilun sem ekki var til staðar áður, þar á meðal hjá sjúklingum sem ekki höfðu þekktan undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóm. Sumir þessara sjúklinga hafa verið yngri en 50 ára. Tvær stórar klínískar rannsóknir sem gerðar voru til að meta notkun etanercepts við meðhöndlun á hjartabilun voru stöðvaðar fyrir en áætlað vegna skorts á virkni Niðurstöður, sem eru þó ekki

endanlegar, úr annarri þessara rannsókna benda til hugsanlegrar tilhneigingar til versunar hjartabilunar hjá sjúklingum í etanercept meðferð.

Lifrabólga vegna áfengisneyslu

Í II. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 48 sjúklingum á sjúkrahúsi sem fengu etanercept eða lyfleysu við frekar svæsinni eða svæsinni lifrabólgu vegna áfengisneyslu gagnaðist etanercept ekki og dánartíðni sjúklinga sem fengu meðferð með etanercepti var marktækt hærri eftir 6 mánuði. Því skal ekki nota Benepali við meðferð sjúklinga með lifrabólgu af völdum áfengisneyslu. Læknar eiga að gæta varúðar þegar Benepali er notað fyrir sjúklinga sem eru líka með frekar svæsna eða svæsna lifrabólgu vegna áfengisneyslu.

Wegeners-hnúðabólgur

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem 89 fullorðnir sjúklingar voru meðhöndlaðir með etanercepti til viðbótar við hefbundnar meðferðir (sem felur í sér cýklófosfamíð eða metótrexat ásamt glúkókortikóíðum) sem stóð yfir í 25 mánuði að miðgildi, sýndi meðferðin ekki fram á virkni etanercepts gegn Wegeners-hnúðabólgu. Tíðni illkynja tegunda utan húðar (non-cutaneous) var marktækt hærri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með etanercepti borið saman við viðmiðunarhópinn. Ekki er mælt með Benepali til meðhöndlunar á Wegener-hnúðabólgu.

Blóðsykurlækkun hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurlækkun eftir upphaf meðferðar með etanercepti hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki, sem hefur valdið því að minnka hefur þurft skammta sykursýkilyfja hjá sumum þessara sjúklinga.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki sást neinn heildarmunur á aukaverkunum, alvarlegum aukaverkunum og alvarlegum sýkingum í fasa 3 rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki, sóragigt og hryggigt, hjá 65 ára eða eldri sem fengu etanercept, borið saman við yngri sjúklinga. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð aldraðra og sýkingum skal veita sérstaka aðgát.

Börn

Bólusetningar

Mælt er með að börn hafi lokið bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir áður en meðferð með etanercepti hefst, ef mögulegt er (sjá Bólusetning hér að framan).

Benepali inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 25 mg, það er að segja nær laust við natríum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Fullorðnir sjúklingar meðhöndlaðir með etanercepti samtímis anakinra höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga samanborið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með etanercepti eða anakinra einu sér (sögulegar upplýsingar).

Að auki kom í ljós í tvíblindri, lyfleysu samanburðarrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með metótrexati og fengu etanercept og anakinra að þeir höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga (7%) og hlutleysiskyrningafæðar (neutropenia) en sjúklingar sem voru eingöngu í etanercept

meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ekki er mælt með samsettri meðferð með etanercepts og anakinra þar sem ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif.

Samtímis meðhöndlun með abatacepti

Samtímis gjöf abatacepts og etanercepts í klínískum rannsóknum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.4).

Samtímis meðhöndlun með súlfasalazíni

Í klínískri rannsókn þar sem etanercepti var bætt við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu viðurkennda skammta af súlfasalazíni fyrir, sýndu sjúklingar í hópnum sem fékk samsetta meðferð marktæka lækkun á meðalfjölda hvíttra blóðkorna samanborið við hópa sem einungis voru meðhöndlaðir með etanercepti eða súlfasalazíni einu sér. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óþekkt. Læknar skulu gæta varúðar þegar þeir íhuga samsetta meðferð með súlfasalazíni.

Engar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hafa engar milliverkanir komið í ljós þegar etanercept hefur verið gefið samtímis glúkókortikóíðum, salisýlötum, (nema súlfasalazíni), bólgueyðandi lyfjum (NSAIDs), verkjalyfjum eða metótrexati (sjá kafla 4.4 um ráðleggingar varðandi bólusetningu).

Í rannsóknum með metótrexati, dígoxíni eða warfaríni komu ekki fram milliverkanir sem skipta máli klínískt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að íhuga að nota viðeigandi getnaðarvarnir til þess að forðast þungun meðan á Benepali meðferð stendur og í þrjár vikur eftir að meðferð er hætt.

Meðganga

Rannsóknir á eituráhrifum sem framkvæmdar voru hjá rottum og kaninum í vexti leiddu ekki í ljós neinar sannanir fyrir skaðsemi af völdum etanercepts á rottufóstur eða rottuunga. Áhrif etanercept á útkomu meðgöngu hafa verið rannsökuð í tveimur áhorfsrannsóknum (observational cohort studies). Í einni áhorfsrannsókn var tíðni alvarlegra fæðingargalla hærrí við þunganir þar sem etanercept var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu miðað við meðgöngu án útsetningar fyrir etanercepti ($n = 370$) eða öðrum TNF-blokka ($n = 164$) (aðlagð líkindahlutfall 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). Tegundir alvarlegra fæðingargalla sem oftast var tilkynnt um voru í samræmi við þá sem oftast er tilkynnt um í almennu þýði og ekkert sérstakt mynstur fannst á fæðingargöllum. Engin breyting varð á tíðni sjálfkrafa fósturláts, andvana fæðinga eða minniháttar vanskapana. Í annarri áhorfsrannsókn sem fram fór í mörgum löndum þar sem borin var saman áhættan á neikvæðri útkomu á meðgöngu hjá konum sem útsettar voru fyrir etanercepti á fyrsta þriðjungi meðgöngu ($n = 425$) við útkomu hjá konum sem voru útsettar fyrir lyfjum öðrum en líffræðilegum lyfjum ($n = 3.497$), kom ekki fram aukin hætta á alvarlegum fæðingargöllum (áhættuhlutfall [OR] = 1,22; 95% CI: 0,79-1,90, leiðrétt áhættuhlutfall = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 eftir leiðréttingu fyrir landi, sjúkdóm móður, samsvörun, aldri móður og reykinga snemma á meðgöngu). Auk þess sýndi rannsóknin ekki fram á aukna áhættu á minniháttar fæðingargöllum, fyrirburafæðingu, andvana fæðingu eða sýkingum á fyrsta aldursári hjá ungbörnum þeirra kvenna sem voru útsettar fyrir etanercepti á meðgöngu. Aðeins skal nota Benepali á meðgöngu ef brýn nauðsyn krefur.

Etanercept fer yfir fylgju og hefur greinst í sermi hjá ungbörnum mæðra sem fengu etanercept á meðgöngu. Klínísk áhrif þess eru óþekkt en hugsanlega eru ungbörn í meiri sýkingarhættu. Yfirleitt er

ekki mælt með því að gefa ungbörnum lifandi bóluefni næstu 16 vikurnar eftir að móðir hefur fengið síðasta skammtinn af Benepali.

Brjóstagjöf

Etanercept skildist út í mjólk og fannst í sermi unga eftir gjöf þess undir húð hjá mjólkandi rottum. Takmarkaðar upplýsingar úr útgefnum vísindagreinum benda til þess að etanercept hafi fundist í litlu magni í brjóstamjólk. Íhuga má notkun etanercepts meðan á brjóstagjöf stendur að teknu tilliti til ávinnings brjóstagjafarinnar fyrir barnið og ávinnings meðferðarinnar fyrir konuna.

Þótt gert sé ráð fyrir lítilli altækri útsetningu hjá barni sem er á brjósti vegna þess að etanercept umbrotar að mestu leyti í meltingarvegi, eru takmarkaðar upplýsingar fyrirbyggjandi varðandi altæka útsetningu hjá barni sem er á brjósti. Þess vegna má íhuga gjöf lifandi bóluefna (t.d. BCG bóluefni) hjá barni sem er á brjósti þegar móðirin fær etanercept 16 vikum eftir að brjóstagjöf er hætt (eða fyrr ef engin sermisþéttni etanercept mælist hjá barninu).

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um eitúráhrif etanercepts fyrir og eftir fæðingu og áhrif etanercepts á frjósemi og almenna æxlun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

etanercept hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru viðbrögð á stungustað (eins og verkur, bólga, kláði, roði og blæðing á stungustað), sýkingar (til dæmis í efri öndurnarvegi, berkjubólga, blöðrubólga og húðsýkingar), höfuðverkur, ofnæmisviðbrögð, myndun sjálfsmótefna, kláði og sótthiti.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum við notkun etanercepts. TNF-blokkar, eins og etanercept, hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini. Alvarlegar sýkingar koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum sem fá meðferð með etanercepti. Greint hefur m.a. verið frá banvænum og lífshættulegum sýkingum og sýklasótt. Einnig hefur verið greint frá ýmsum illkynja sjúkdómum við notkun etanercepts, þar á meðal krabbameini í brjósti, lungum, húð og eitlum (eítillæxli).

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum á blóðmynd, taugakerfi og ónæmiskerfi. Þar með talið mjög sjaldgæfar tilkynningar um blóðfrumnafæð og örsjaldan tilkynningar um vanmyndunarblóðleysi. Mjög sjaldan hafa sést tilvik mergslíðurssviptingar í miðtaugakerfi og örsjaldan í úttaugakerfi við etanercept notkun. Mjög sjaldan hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og æðabólgu.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi upptalning aukaverkana er byggð á reynslu frá klínískum rannsóknum á reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkunum er skipt upp eftir líffærakerfi og tíðni (fjöldi sjúklinga sem búast má við að fái aukaverkunina). Flokkunin er eins og hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (þar með talið sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, blöðrubólga, húðsýking)*		Alvarlegar sýkingar (þar með talið lungnabólga, netjubólga, liðbólga af völdum bakteríusýkingar, sýklasótt og sýking af völdum sníkjudýra)*	Berklar, tækifærissýkingar (þar með talið djúpar sveppa-, frumdyra-, bakteríu-, ódæmigerðar mýkóbakteríu-, veirusýkingar og sýkingar af völdum <i>Legionella</i>)*		Endurvakning lifrabólgu B, listeria
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)			Krabbamein í húð sem eru ekki sortuæxli* (sjá kafla 4.4)	Illkynja sortuæxli (sjá kafla 4.4), eitilæxli, hvítblæði		Bjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma) (sjá kafla 4.4), Kaposi sarkmein
Blóð og eitlar			Blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð	Blóðfrumnafæð*	Vanmyndunarblóðleysi*	Traffrumnager með rauðkornaáti (stórátfrumuvirkjunarheilkenni)*
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrögð (sjá Húð og undirhúð) sjálfsmótefnamyndun*	Æðabólga (þ.m.t. ANCA-jákvæð æðabólga (anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis))	Alvarleg ofnæmis-/ofnæmislostsviðbrögð (þar með talið ofsabjúgur, berkjukrampi), sarklíki (sarcoidosis)		Versnun á einkennum húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis)

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Taugakerfi	Höfuðverkur			Mergslíðurssvipting í miðtaugakerfi sem bendir til heila- og mænusiggs eða staðbundin mergslíðurssvipting eins og sjóntaugarþroti og þverrofsmænubólga (transverse myelitis) (sjá kafla 4.4), mergslíðurssvipting í úttaugakerfi, þ.m.t. Guillain-Barré heilkenni, krónískur bólgumyndandi fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu, fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (sjá kafla 4.4), flog		
Augu			Æðahjúpsbólga, hvítubólga			
Hjarta			Versnun hjartabilunar (sjá kafla 4.4)	Hjartabilun sem ekki var til staðar áður (sjá kafla 4.4)		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				Millivefslungnasjúkdómur (þ.m.t. lungnabólga og bandvefsaukning í lungum)*		
Meltingarfæri			Bólgusjúkdómur í þörmum			
Lifur og gall			Hækkuð lifrarensím*	Sjálfsnæmislifrabólga*		

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Húð og undirhúð		Klái, útbrot	Ofsabjúgur, psoriasis (þ.m.t. ný og versnandi tilvik og með graftarbólum, aðallega í lófum og á iljum), ofsaklái, psoriasis-lík útbrot	Stevens-Johnson heilkenni, æðabólga í húð (þar með talin æðabólga vegna ofnæmis (hypersensitivity vasculitis)), regnbogaroði, húðskæningsviðbörg	Eitrunardreplos í húðþekju	
Stoðkerfi og bandvefur				Rauðir úlfar í húð, meðalbráðir rauðir úlfar í húð, heilkenni rauðra úlfa		
Nýru og þvæfæri				Nýrnahnoðrabólga		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, hörundsroði, klái, verkur, bólga)*	Hiti				

*sjá lýsingu á völdum aukaverkunarum hér fyrir neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Eitthundrað tuttugu og níu (129) ný illkynja mein af mismunandi gerðum komu í ljós hjá þeim 4.114 iktsýkisjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á etanercepti sem stóðu yfir í allt að um það bil 6 ár, þar með talinn 231 sjúklingur sem fékk samsetta meðferð með etanercepti og metótrexati í 2 ára rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð. Skráð hlutfall og tilfelli í þessum klínísku rannsóknum var líkt og búist var við miðað við þann hóp sem rannsóknin náði yfir. Í heildina voru 2 illkynja mein skráð í klínískri rannsókn sem stóð yfir í um það bil 2 ár með 240 sóragigtarsjúklingum í etanercept meðferð. Skráð hafa verið sex tilfelli illkynja sjúkdóma hjá þeim 351 sjúklingum með hryggigt sem meðhöndlaðir voru með etanercepti, í klínískri rannsókn sem stóð yfir í meira en tvö ár. Greint hefur verið frá 30 tilfellum illkynja meina og 43 tilfellum krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli í hópi 2.711 sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu etanercept í tvíblindri og opinni rannsókn sem stóð í allt að 2,5 ár.

Í hópi 7.416 sjúklinga í klínískri rannsókn þar sem etanercept var notað í meðhöndlun á iktsýki, sóragigt, hryggigt og psoriasis var greint frá 18 eitilæxlum.

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá ýmsum illkynja meinum (þar með talið brjóst- og lungnakrabbameini og eitilæxli) (sjá einnig kafla 4.4).

Aukaverkanir á stungustað

Talsvert hærri tíðni aukaverkana á stungustað kom fram hjá þeim sjúklingum með gigtarsjúkdóma sem meðhöndlaðir voru með etanercepti en hjá þeim sem fengu lyfleysu, (36% gegn 9%). Aukaverkanirnar á stungustað komu venjulega fram á fyrsta mánuði meðferðar. Meðallengd aukaverkanna var um það bil 3-5 dagar. Í flestum tilfellum voru aukaverkanirnar sem komu fram í etanercept hópnum ekki meðhöndlaðar, en þeir sem voru meðhöndlaðir fengu í flestum tilfellum útvortis lyf svo sem barkstera, eða andhistamín til inntöku. Auk þess fengu sumir sjúklingarnir aukaverkanir, sem lýstu sér sem útbrot á nýjasta stungustaðnum og með samtímis svörum á eldri stungustöðum. Þessi viðbrögð voru venjulega skammvinn og endurtóku sig ekki á meðan á meðferðinni stóð.

Í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með skellupsoriasis, mynduðu um það bil 13,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með etanercepti viðbrögð á stungustað borið saman við 3,4% af lyfleysusjúklingum á fyrstu 12 vikum meðferðar.

Alvarlegar sýkingar

Í samanburðarrannsóknnum við lyfleysu kom ekki fram aukin tíðni alvarlegra sýkinga (sem leiddu til dauða, voru lífshættulegar eða kröfðust innlagnar á sjúkrahús eða sýklalyfja í æð). Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 6,3% iktsýkisjúklinga sem meðhöndlaðir voru í allt að 48 mánuði með etanercepti. Þær náðu yfir ígerð (á ýmsum stöðum), blóðeitrun, berkjubólgu, belgbólgu, húðbeðsbólgu, gallblöðrubólgu, niðurgang, sarpbólgu, grun um hjartabolsbólgu, bólgur í meltingarvegi, lifrabólgu B, ristil, fótasár, sýkingar í munni, bein- og mergbólgu, eyrnabólgu (otitis), lífhimnubólgu, lungnabólgu, nýrna- og skjóðubólgu, sýklasótt, blóðeitrunarliðbólgu, skútabólgu, sýkingar í húð, sár á húð, þvagfærasýkingar, æðabólgu og sárasýkingar. Í tveggja ára rannsókninni þar sem borið var saman við virka meðferð, þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með etanercepti einu sér eða metótrexati einu sér eða etanercepti og metótrexati í samsettri meðferð, var tíðni alvarlegra sýkinga svipuð hjá öllum meðferðahópnum. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka að samsett meðferð með etanercepti og metótrexati geti tengst aukningu á tíðni sýkinga.

Enginn munur var á tíðni sýkinga hjá sjúklingum er meðhöndlaðir voru með etanercepti og sjúklingum sem fengu lyfleysu við skellupsoriasis í allt að 24 vikna samanburðarrannsóknnum með lyfleysu. Alvarlegar sýkingar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með etanercepti voru meðal annars húðbeðsbólga, maga- og garnabólga, lungnabólga, gallblöðrubólga, bein- og mergbólga, magabólga, botnlangabólga, fellsbólga af völdum *streptokokka*, vöðvaþroti, sýklasóttarlost, sarpbólga og ígerð. Í tvíblindri og opinni rannsókn á sóragigt, tilkynnti einn sjúklingur um alvarlega sýkingu (lungnabólgu).

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og banvænar sýkingar við notkun etanercepts; meðal skráðra sjúkdómsvalda eru bakteríur, mýkóbakteríur (þar með taldar berklabakteríur), veirur og sveppir. Sumar sýkingarnar hafa komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð hófst með etanercepti hjá sjúklingum sem hafa verið með undirliggjandi ástand (t.d. sykursýki, hjartabilun, sögu um langvarandi sýkingar) til viðbótar við iktsýkina (sjá kafla 4.4). Meðferð með Benepali getur aukið dánartíðni hjá sjúklingum með sýklasótt.

Tilkynnt hefur verið um tækifærissýkingar í tengslum við etanercept, þar með talið ífarandi sveppa-, sníkjudýra- (þ.m.t. frumdýrasýkingar), veiru- (þ.m.t. ristill (herpes zoster)), bakteríu- (þ.m.t. *Listeria* og *Legionella*) og ódæmigerðar mýkóbakteríusýkingar. Í samansafni niðurstaðna úr klínískum rannsóknnum var heildar hlutfall tækifærissýkinga 0,09% hjá þeim 15.402 þátttakendum sem fengu etanercept. Þegar leiðrétt hefur verið fyrir hversu lengi sjúklingarnir höfðu notað lyfið var fjöldi slíkra tilvika 0,06 fyrir hver 100 sjúklingsár. Eftir markaðssetningu var um það bil helmingur af tilkynntum tækifærissýkingum á heimsvísu vegna ífarandi sveppasýkinga. Algengustu ífarandi sveppasýkingarnar sem tilkynnt var um voru m.a. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Meðal þeirra sjúklinga sem fengu tækifærissýkingu mátti rekja meira en helming dauðsfalla til djúprar sveppasýkingar. Meirihluti banvænna tilfella voru hjá sjúklingum með lungnabólgu af völdum *Pneumocystis*, ótilgreinda sveppasýkingu sem tók til alls líkamans og aspergillosis (sjá kafla 4.4).

Sjálfsmótefni

Sermi fullorðinna sjúklinga var prófað fyrir sjálfsmótefni við mismunandi tímapakka. Af þeim iktsýkisjúklingum sem voru prófaðir fyrir kjarnamótefnum (ANA = antinuclear antibodies) var hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð ANA ($\geq 1:40$) hærra í etanercept hópnum (11%) samanborið við lyfleysu hópinn (5%). Hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð tvíþátta DNA mótefni reyndist einnig hærra við geislaónæmismælingu (15% þeirra sjúklinga sem fengu etanercept samanborið við 4% sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu) og með *Crithidia luciliae* prófi (3% sjúklinga sem fengu etanercept á móti engu tilfelli í lyfleysuhópnum). Aukning á fjölda þeirra sjúklinga sem mynduðu mótefni gegn anticardiolipini var svipuð í báðum hópum. Áhrif langtíma meðferðar með etanercepti á myndun sjálfsnæmissjúkdóma er ekki þekkt.

Greint hefur verið frá örfáum sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum með iktarþátt, sem hafa myndað önnur sjálfsmótefni í tengslum við heilkenni rauðra úlfa eða útbrotum sem líkjast meðalbráðum húð- eða staðbundnum rauðum úlfum (subacute cutaneous lupus or discoid lupus) metið eftir klínískri framsetningu og vefjasýnum.

Blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)

Eftir markaðssetningu hafa verið skráð tilfelli af blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi sem sum hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.4).

Millivefslungnasjúkdómur

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,06% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms 0,47% (tíðni sjaldgæf). Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi eftir markaðssetningu lyfsins (þar með talið lungnabólgu og bandvefsaukningu í lungum), sem í sumum tilfellum hefur valdið dauða.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Í rannsóknum á fullorðnum sjúklingum sem fengu samtímis meðhöndlun með etanercepti og anakinra, var tíðni alvarlegrar sýkingar hærri en hjá sjúklingum sem fengu etanercept eitt sér, 2% af sjúklingum (3/139) fengu daufkyrningafæð (neutropenia) (heildarfjöldi daufkyrninga $< 1.000/\text{mm}^3$). Einn sjúklingur með daufkyrningafæð fékk netjubólgu (cellulitis) sem lagaðist eftir innlögn á sjúkrahús (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Hækkuð lifrarendím

Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarendím hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,54% (tíðni sjaldgæfar). Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarendím 4,18% (tíðni algengar).

Sjálfsnæmislifrabólga

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrabólgu hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,02% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrabólgu 0,24% (tíðni sjaldgæf).

Börn

Aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt

Almennt voru aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt svipaðar hvað varðar tíðni og tegund og hjá fullorðnum sjúklingum. Fjallað er um mismun milli barna og fullorðinna ásamt öðrum sértækum íhugunarefnum í eftirfarandi málsgreinum.

Sýkingar sem sáust í klínískum tilraunum hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 2 til 18 ára voru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar og í samræmi við það sem algengt er að sjá hjá göngudeildarsjúklingum á barnsaldri. Alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars hlaupabóla með einkenni um heilahimnubólgu án bakteríusýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga (sjá einnig kafla 4.4), botnlangabólga, maga- og garnabólga, þunglyndi/persónuleikatruflanir, sár á húð, vélindisbólga/magabólga, sýklasóttarlost af völdum streptókokka af flokki A, sykursýki af gerð I, sýking í mjúkvef eða sýking eftir skurðaðgerð.

Í einni rannsókn hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára, fengu 43 af 69 börnum (62%) sýkingu meðan á 3 mánaða meðferð með etanercepti stóð yfir (hluti 1 í opinni rannsókn) og tíðni og alvarleiki á sýkingum var eins hjá 58 sjúklingum sem luku 12 mánaða opinni framhaldsmeðferð. Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt voru svipaðar og þær sem höfðu sést í klínískum rannsóknum á etanercepti hjá fullorðnum iktsýkisjúklingum og voru aukaverkanirnar flestar vægar. Tilkynningar um nokkrar aukaverkanir voru algengari hjá 69 sjúklingum með barnaliðagigt af óþekktum orsökum (juvenile idiopathic arthritis) sem fengu etanercept í 3 mánuði en hjá 349 fullorðnu sjúklingunum með iktsýki. Þar á meðal voru, höfuðverkur (19% sjúklinga, 1,7 atburður á meðferðarár), ógleði (9%, 1,0 atburður á meðferðarár), kviðverkir (19%, 0,74 atburðir á meðferðarár), og uppköst (13%, 0,74 atburðir á meðferðarár).

Greint var frá 4 tilfellum um stórátfrumuvirkjunarheilkenni (macrophage activation syndrome) í klínískum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Aukaverkanir hjá börnum með skellupsoriasis

Í 48 vikna rannsókn á 211 börnum á aldrinum 4 til 17 ára með skellupsoriasis, voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar og sáust í fyrri rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin skammtatakmarkandi eitrunaráhrif komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki. Stærsti skammturinn sem lagt var mat á var 32 mg/m² hleðsluskammtur gefinn í bláæð, sem fylgt var eftir með 16 mg/m² skammti sem gefinn var undir húð tvisvar sinnum í viku. Fyrir mistök gaf einn iktsýkisjúklingurinn sér 62 mg af etanercepti undir húð tvisvar í viku í 3 vikur án þess að fá neinar aukaverkanir. Móteitur gegn etanercepti er ekki þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf. TNF-alfa tálmar (Tumor necrosis factor alpha)
ATC-flokkur: L04AB01

Benepali er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Tumor necrosis factor (TNF) er áhrifamikið cýtokín í bólguferli iktsýki. Hækkað gildi á TNF finnst einnig í liðvökva og sóraskellum hjá sjúklingum með sóragigt og í sermi og liðvökva sjúklinga með hryggikt. Í skellupsoriasis leiðir íferð bólgufruma, þar með talinna T-fruma, til hækkunar á TNF gildum í psoriasis skemmdum borið saman við gildi í heilbrigðri húð. Etanercept er samkeppnishemill við TNF um bindingu við sinn eigin frumuyfirborðsviðtaka og blokkar við það líffræðilega virkni

TNF. TNF og lymfotóxin eru bólguörvandi cýtokín sem bindast við tvo aðgreinda yfirborðsviðtaka: þ.e. 55-kílódalton (p55) og 75-kílódalton (p75) TNF viðtaka. Báðir TNF viðtakarnir koma fyrir sem himnubundnir og óbundnir. Talið er að óbundnu TNF viðtakarnir stjórni líffræðilegri virkni TNF.

TNF og lymfotóxin eru aðallega til sem einsleit þrennd og er líffræðileg virkni þeirra háð krossbindingu milli TNF yfirborðsviðtaka. Óbundnir tvenndarviðtakar eins og etanercept hafa meiri bindisækni við TNF heldur en einliða viðtakar og eru talsvert virkari samkeppnishemlar við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka þess. Auk þess þá hefur notkunin á immúnóglóbúlín Fc svæðinu sem samrunabáttur í byggingu á tvenndarviðtökum í för með sér lengri helmingunartíma í sermi.

Verkunarháttur

Meingerð í liðum vegna iktsýki og hryggiktar og í húð vegna skellupsoriasis er að miklu leyti stjórnað af sameindum sem valda forstigi bólgu og eru tengdar með kerfi sem er stjórnað af TNF.

Verkunarháttur etanercepts er talinn vera samkeppnishömlun við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka TNF og kemur þannig í veg fyrir TNF-svörunina með því að gera TNF líffræðilega óvirk. Etanercept getur einnig dregið úr líffræðilegri svörun sem stjórnað af öðrum sameindum (t.d. cýtokínar, viðloðunarsameindir eða próteínasar) sem örvast eða er stjórnað af TNF.

Verkun og öryggi

Þessi kafli kynnir niðurstöður úr fjórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum á iktsýki hjá fullorðnum, einni rannsókn hjá fullorðnum með sóragigt, einni rannsókn hjá fullorðnum með hryggikt, tveimur rannsóknum á fullorðnum með áslægan hryggbólgu sjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu, fjórum rannsóknum hjá fullorðnum með skellupsoriasis, þremur rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt og einni rannsókn á börnum með skellupsoriasis.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki

Lagt var mat á verkun etanercepts í tvíblindri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu. Lagt var mat á 234 fullorðna sjúklinga með virka iktsýki sem höfðu ekki svarað meðferð við a.m.k. einu en ekki fleiri en 4 sjúkdómstemplandi gígarlyfjum. Skammtar með 10 mg af etanercepti eða 25 mg af etanercepti eða lyfleysu voru gefnir undir húð tvisvar í viku í samfelld 6 mánuði. Niðurstöður úr þessari samanburðarrannsókn voru settar fram sem prósentuhlutfall (%) bata á iktsýkinni með því að nota ACR-(American College of Rheumatology) mælikvarða á svörun.

ACR 20 og 50 svörun var hærri eftir 3 og 6 mánuði í etanercept hópnum en í lyfleysuhópnum (ACR 20: etanercept 62% og 59%, lyfleysa 23% og 11% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð; ACR 50: etanercept 41% og 40%, lyfleysa 8% og 5% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð; $p < 0,01$ etanercept borið saman við lyfleysu á öllum tímapunktum fyrir bæði ACR 20 og ACR 50 svörun).

Um það bil 15% af þátttakendum sem fengu etanercept náðu ACR 70 svörun eftir 3 mánuði og 6 mánuði samanborið við minni en 5% þátttakenda í lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum í etanercept hópnum kom klínísk svörun venjulega fram 1 til 2 vikum eftir að meðferð hófst og næstum því allir höfðu svarað meðferð eftir 3 mánuði. Skammtaháð svörun kom fram, svörun við 10 mg skammtinum lá á milli svörunar við lyfleysu og við 25 mg skammtinum. Etanercept var marktækt betra en lyfleysa í öllum þáttum sem ACR mælikvarðinn tekur til, sem og öðrum þáttum iktsýki sem ACR tekur ekki tillit til, svo sem morgunstirðleika. Á þriggja mánaða fresti var spurningalisti lagður fyrir sjúklinga til að meta heilsu þeirra (HAQ, Health Assessment Questionnaire). Spurt var um fötlun, lífsprótt, geðheilsu, almennt heilsuástand og ýmsa heilsufarsþætti tengda iktsýki. Eftir 3 og 6 mánuði höfðu orðið framfarir hjá þátttakendum í etanercept hópnum í öllum undirflokkum HAQ í samanburði við þá höfðu lyfleysu.

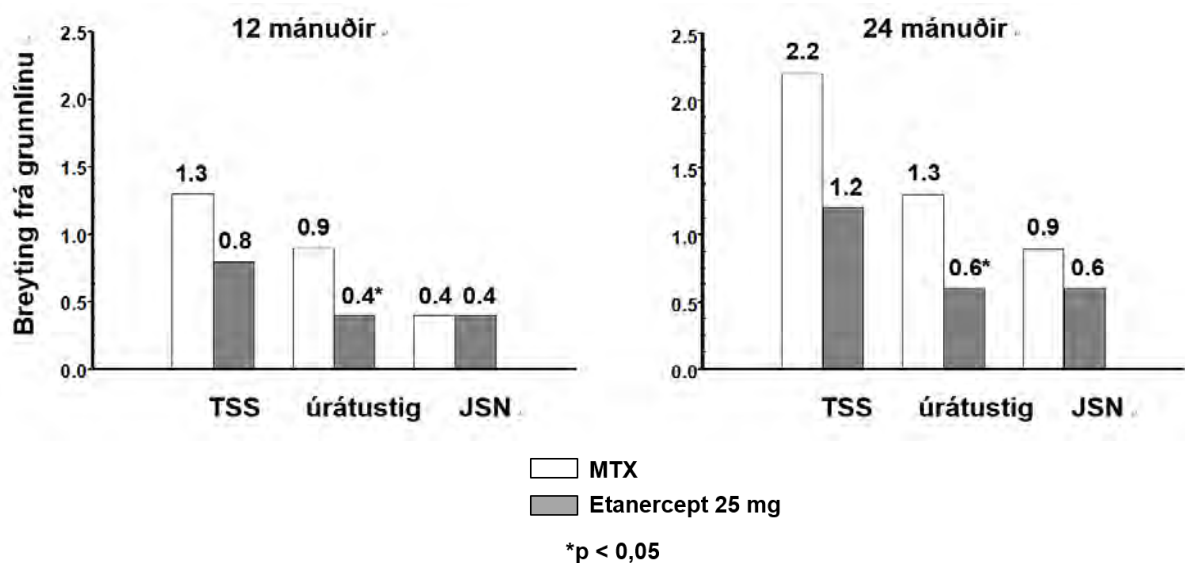
Eftir að meðhöndlun með etanercepti var hætt, komu liðbólgueinkenni almennt fram innan mánaðar. Samkvæmt niðurstöðum úr opinni rannsókn, var sama svörun við etanercept hjá sjúklingum sem hófu meðferð að nýju eftir allt að 24 mánaða hlé og hjá sjúklingum sem höfðu fengið samfellda meðferð

með etanercepti. Ending áframhaldandi svörunar hefur sést í allt að 10 ár í opinni framhaldsrannsókn, þegar sjúklingar fengu samfellda meðferð með etanercept.

Virgni etanercept var borin saman við metótrexat í slembiraðaðri samanburðar rannsókn með blindað mat á röntgenmyndum sem aðal endapunktur hjá, 632 fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (< 3 ára sjúkdómstími), sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður með metótrexati. Skammtar 10 eða 25 mg voru gefin undir húð. tvisvar í viku í allt að 24 mánuði. Skammtar af metótrexati voru frá 7,5 mg/viku og aukið smám saman upp í allt að 20 mg/viku á fyrstu 8 vikunum og meðferð var haldið áfram í allt að 24 mánuði. Bati var í samræmi við niðurstöður úr fyrri rannsóknum og hélst í allt að 24 mánuði og etanercept 25 mg byrjaði að verka innan tveggja vikna. Í upphafi var meðalútkoma úr HAQ spurningalistanum 1,4 – 1,5 sem gefur til kynna nokkra fötlun. Meðferð með etanercepti 25 mg sýndi verulegan bata eftir 12 mánuði, þar sem um 44% af sjúklingunum hafði náð eðlilegri heilsu miðað við svörun spurningalistans (minna en 0,5 stig á HAQ kvarða). Þessi bati hélst á seinna ári rannsóknarinnar.

Í rannsókninni voru liðbreytingar metnar með röntgen mynd og breytingar mældar sem TSS (Total Sharp Score), fleiður vegna bólgu og minnkað pláss milli liðamóta (JSN). Röntgenmyndir voru teknar af höndum/úlnliðum og fótum í upphafi og eftir 6,12 og 24 mánaða meðhöndlun. Skammtur af etanercepti 10 mg hafði ófrávikjanlega minni verkun á liðskemmdir en 25 mg skammtur. Etanercept 25 mg skammtur hafði marktækt meiri áhrif en metótrexat á úrátustig eftir bæði 12 og 24 mánuði meðferðar. Munurinn á TSS og minnkuðu liðbili var ekki tölfræðilega marktækur milli metótrexats og etanercepts 25 mg. Niðurstöður eru sýndar á mynd hér fyrir neðan.

Röntgenbreytingar: etanercept borið saman við metótrexat hjá sjúklingum með iktsýki í < 3 ár



Í annarri slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð voru bornir saman eftirfarandi þættir; klínísk virgni, öryggi og framvinda sjúkdóms eins og birtist á röntgenmynd hjá iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með etanercepti einu sér (25 mg tvisvar í viku), metótrexati einu sér (7,5 til 20 mg á viku, miðgildi 20 mg) eða bæði með etanercepti og metótrexati sem byrjað var að nota á sama tíma. Bornir voru saman 682 fullorðnir sjúklingar sem höfðu haft virka iktsýki frá 6 mánuðum til 20 ára (miðgildi 5 ár) og höfðu áður sýnt ófullnægjandi svörun við a.m.k. einu sjúkdómstemplandi gígtarlyfi, öðru en metótrexati.

Sjúklingahópurinn sem var samtímis meðhöndlaður með etanercepti og metótrexati hafði marktækt hærri ACR 20, ACR 50, ACR 70 svörun og framfarir metnar með DAS og HAQ gildum bæði eftir 24 og 52 vikur, en sjúklingar sem einungis fengu annað lyfið (sjá töflu hér að neðan). Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður etanercepts í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með etanercepti eða metótrexati.

Klínísk virkni eftir 12 mánuði: samanburður á etanercepti, metótrexati og samsettri meðferð með etanercepti og metótrexati hjá sjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár

Endapunktur		Metótrexat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metótrexat (n = 231)
ACR svörun ^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, Φ}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, Φ}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, Φ}
DAS	(Skor ^b) Upphaflegt mat	5,5	5,7	5,5
	(Skor ^b) Vika 52	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Rénun (remission) ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Grunngildi	1,7	1,7	1,8
	Vika 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Sjúklingar sem luku ekki 12 mánuðum í rannsókninni voru ekki taldir svara meðferð.

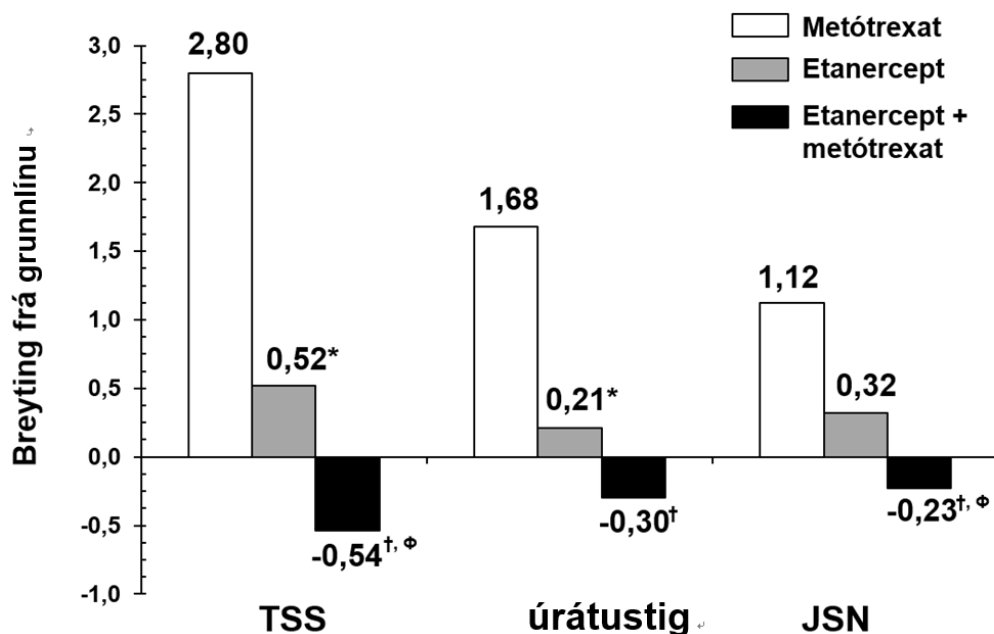
^b Gildi fyrir DAS (disease activity score) eru meðaltöl.

^c Rénun skilgreind sem DAS < 1,6.

Pör borin saman, p-gildi: † = p < 0,05 þegar etanercept + metótrexat eru borin saman við metótrexat
Φ = p < 0,05 þegar etanercept + metótrexat eru borin saman við etanercept.

Liðbreytingar metnar með röntgenmyndum eftir 12 mánuði voru marktækt minni hjá etanercept hópnum en hjá þeim sem tóku metótrexat, en meðhöndlun samtímis með báðum lyfjum var marktækt betri til að hægja á liðskemmdum en einlyfjameðferð með hvoru lyfi fyrir sig (sjá mynd að neðan).

Röntgenbreytingar: samanburður á etanercepti, metótrexati og samsettri meðferð með etanercepti og metótrexati hjá gigtarsjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár (niðurstöður fyrir 12 mánuði)



Pör borin saman, p-gildi: * = p < 0,05 etanercept borið saman við metótrexat, † = p < 0,05 etanercept + metótrexat borið saman við metótrexat og Φ = p < 0,05 etanercept + metótrexat borið saman við etanercept.

Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður etanercepts í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með etanercepti eða metótrexati. Á svipaðan hátt komu

yfirburðir etanercepts einlyfjameðferðar samanborið við metótrexat einlyfjameðferð einnig fram eftir 24 mánuði.

Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem svo að þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 24 mánuði, hærra hjá þeim sem fengu etanercept samtímis metótrexati en hjá þeim sem fengu etanercept eitt sér eða metótrexat eitt sér (62%, 50% og 36%, í sömu röð; $p < 0,05$). Munurinn á einlyfjameðferð með etanercepti og einlyfjameðferð með metótrexati var einnig marktækur ($p < 0,05$). Meðal þeirra sjúklinga í rannsókninni sem luku að fullu 24 mánaða meðferð var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði 78%, 70% og 61% í sömu röð.

Öryggi og verkun 50 mg etanercepts (tvær 25 mg inndælingar undir húð) gefið einu sinni í viku voru metin í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 420 sjúklingum með virka iktsýki. Í þessari rannsókn fengu 53 sjúklingar lyfleysu, 214 sjúklingar fengu 50 mg etanercept einu sinni í viku og 153 sjúklingar fengu 25 mg etanercept tvisvar í viku. Öryggi og verkun etanercepts sem gefið var á þessa tvo mismunandi vegu voru sambærileg hvað varðar áhrif á einkenni iktsýki eftir 8 vikur: gögn eftir 16 vikur sýndu hins vegar ekki fram á að aðferðirnar væru sambærilegar.

Fullorðnir sjúklingar með sóragigt

Verkun etanercepts var metin í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 205 sjúklingum með sóragigt. Sjúklingar voru á aldrinum 18 – 70 ára og með virka sóragigt (≥ 3 bólgir liðir og ≥ 3 aumur liðir) og með a.m.k. eina af eftirfarandi sjúkdómsmyndun: (1) gigt í miðjukjúku (DIP) til staðar; (2) fjölliðagigt (gigtarhnútar ekki til staðar en psoriasis til staðar); (3) skemmandi liðbólga (arthritis mutilans); (4) ósamhverf sóragigt, (5) hryggigt (spondylitis-like ankylosis). Sjúklingar höfðu einnig skellusóra með markhúðskemmdum ≥ 2 cm í þvermál.

Sjúklingar sem áður höfðu hlotið NSAID meðferð (86%), DMARDs (80%) og barkstera (24%). Sjúklingar á metótrexat meðferð (stöðugt í ≥ 2 mánuði) gátu haldið áfram á viðhaldsskammti þ.e.a.s. metótrexat ≤ 25 mg/ viku. Tvisvar í viku í 6 mánuði, var 25 mg skammtur af etanercepti eða lyfleysu gefinn undir húð (byggt á rannsóknum til að finna skammtastærð hjá sjúklingum með iktsýki). Við lok tvíblindu rannsóknarinnar gátu sjúklingar tekið þátt í langtíma opinni framhaldsrannsókn þannig að heildarlengd rannsóknar var allt að 2 ár.

Klínísk viðbrögð voru sýnd sem prósentuhlutfall sjúklinga sem náðu svörun 20, 50 og 70 skv. ACR og sem hlutfall þeirra sem sýndu bata skv. Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC). Samantekt á niðurstöðum má sjá í töflu hér á eftir.

Svörun hjá sóragigtarsjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu

Svörun við sóragigt		% sjúklinga	
		Lyfleysa n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Mánuður 3	15	59 ^b
	Mánuður 6	13	50 ^b
ACR 50	Mánuður 3	4	38 ^b
	Mánuður 6	4	37 ^b
ACR 70	Mánuður 3	0	11 ^b
	Mánuður 6	1	9 ^c
PsARC	Mánuður 3	31	72 ^b
	Mánuður 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanercept undir húð tvisvar í viku

^b $p < 0,001$, etanercept samanborið við lyfleysu

^c $p < 0,01$, etanercept samanborið við lyfleysu

Meðal sjúklinga með sóragigt sem fengu etanercept var klínísk svörun augljós við fyrstu endurkomu (4 vikur) og viðhélst allan meðferðartímann þ.e.a.s. í 6 mánuði. Etanercept var marktækt betra en

lyfleysa í öllum mælingum á virkni sjúkdómsins ($p < 0,001$) og svörunin var svipuð hvort sem það var með eða án samtímis meðferð með metótrexati. Lífsgæði psoriasis sjúklinga voru metin á hverjum tímapunkti út frá fötlunarstuðli HAQ. Á hverjum tímapunkti var marktækur bati á fötlunarstigi hjá sjúklingum með sóragigt sem fengu meðferð með etanercepti, samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$).

Breytingar á röntgenmynd voru metnar í rannsókn á sóragigt. Í upphafi voru teknar röntgenmyndir af höndum og úlnliðum og síðan eftir 6, 12 og 24 mánuði. Breytingar á TSS (Total sharp score) eftir 12 mánuði sjást í töflunni hér að neðan. Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 12 mánuði, hærra hjá þeim sem fengu etanercept en hjá þeim sem fengu lyfleysu, (73% samanborið við 47% í sömu röð; $p \leq 0,001$). Áhrif etanercepts á versnun samkvæmt röntgenmynd, héldust hjá sjúklingum sem héldu áfram í meðferð á öðru ári. Í ljós kom að það hægðist á fjölleiða liðskemmdum í útlimum hjá sjúklingum með sjúkdómseinkenni í mörgum samhverfum liðum.

Meðal (SF) árlegar breytingar á TSS frá upphafi

Tími	Lyfleysa (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Mánuður 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SF = staðalfrávik.

^a $p = 0,0001$.

Etanercept meðferð leiddi til bættrar hreyfigetu meðan á tvíblindu rannsókninni stóð og sá ávinningur hélst við langtímameðferð upp í 2 ár.

Ónógar sannanir eru fyrir virkni etanercepts hjá sjúklingum með liðsjúkdóm sem líkist hryggikt og psoriasis skemmandi liðbólgu (ankylosing spondylitis-like and arthritis mutilans psoriatic arthropathies) vegna þess hve fáir sjúklingar hafa verið rannsakaðir.

Engin rannsókn hefur verið gerð með 50 mg skammtaáætlun einu sinni í viku hjá sjúklingum með sóragigt. Staðfesting á verkun með gjöf einu sinni í viku hjá þessum sjúklingahópi er byggð á gögnum sjúklinga með hryggikt.

Fullorðnir sjúklingar með hryggikt

Verkun etanercepts við hryggikt var metin í þremur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum þar sem borin var saman gjöf 25 mg af etanercepti tvisvar í viku við lyfleysu. Heildarfjöldi sjúklinga sem tóku þátt var 401 sjúklingur og af þeim voru 203 meðhöndlaðir með etanercepti. Stærsta rannsóknin ($n = 277$) var gerð á sjúklingum á aldrinum 18-70 ára, sem höfðu virka hryggikt skilgreinda á sjónrænum kvarða (visual analogue scale) (VAS) með gildi ≥ 30 fyrir meðaltal af því hversu lengi morgunstirðleiki stóð yfir og hversu mikill hann var og VAS gildi ≥ 30 í a.m.k. tveimur af eftirfarandi þremur þáttum: heildarmat sjúklingsins; meðal VAS gildi fyrir bakverk að nóttu og heildarbakverk; meðaltal 10 spurninga á kvarða sem metur hryggikt (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Sjúklingar sem voru í meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum, bólgueyðandi verkjalyfjum eða barksterum gátu haldið áfram þeirri meðferð á stöðugum skömmtum. Sjúklingar með stífa hryggjarliði í allri hryggjarsúlunni voru ekki teknir með í rannsóknina. Gefnir voru 25 mg skammtar af etanercepti (byggt á rannsókn til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki) eða lyfleysa, undir húð tvisvar í viku í 6 mánuði hjá 138 sjúklingum.

Aðalmælikvarði á verkun (ASAS 20) var $\geq 20\%$ framför í að minnsta kosti 3 af þeim 4 mengjum (domains) sem lágu til grundvallar við matið (heildarmat sjúklings, bakverkur, BASFI og bólгур) og að ekki hafði orðið eftirför í því mengi sem eftir var. Stuðst var við sömu skilyrði við ASAS 50 og 70 og miðaðvið 50% eða 70% framför.

Samanborið við lyfleysu leiddi meðhöndlun með etanercepti til marktæks bata skv. ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 strax eftir 2 vikna meðferð.

Svörun hjá hryggiktarsjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu

	% sjúklinga	
Svörun hjá hryggiktarsjúklingum	Lyfleysa n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 vikur	22	46 ^a
3 mánuðir	27	60 ^a
6 mánuðir	23	58 ^a
ASAS 50		
2 vikur	7	24 ^a
3 mánuðir	13	45 ^a
6 mánuðir	10	42 ^a
ASAS 70		
2 vikur	2	12 ^b
3 mánuðir	7	29 ^b
6 mánuðir	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanercept samanborið við lyfleysu

^b p = 0,002, etanercept samanborið við lyfleysu

Meðal sjúklinga með hryggikt sem fengu etanercept, var klínísk svörun greinileg við fyrstu endurkomu (2 vikur) og hélst í þá 6 mánuði sem rannsóknin stóð yfir. Svörun var svipuð hjá sjúklingum hvort sem þeir fengu samhliða meðferð í upphafi eða ekki.

Svipaðar niðurstöður fengust úr hinum hryggiktar rannsóknunum tveimur sem voru minni.

Í fjórðu rannsókninni voru öryggi og verkun 50 mg etanercepts (tveir 25 mg skammtar undir húð) sem gefið var einu sinni í viku, samanborið við 25 mg etanercept gefið tvisvar í viku, metið í tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 356 sjúklingum með virka hryggikt. Öryggi og verkun við gjöf 50 mg einu sinni í viku og 25 mg tvisvar í viku voru svipuð.

Fullorðnir sjúklingar með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Rannsókn 1

Verkun etanercepts hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu (non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-AxSpa)) var metin í 12 vikna slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í rannsókninni var lagt mat á 215 fullorðna sjúklinga (aðlagð meðferðarþýði, *modified intent-to-treat population*) með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára að aldri), sem skilgreindir voru sem þeir sjúklingar sem uppfylltu skilyrði ASAS flokkunar á áslægum hryggbólgujúkdómi en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði sjúkdómsins. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID). Á tvíblinda tímabilinu fengu sjúklingar 50 mg etanercept einu sinni í viku eða lyfleysu í 12 vikur. Aðalmælikvarði á verkun (ASAS 40) var 40% framför í a.m.k. þremur af hinum fjórum flokkum ASAS og að ekki hafði orðið afturför í hinum flokkunum. Í kjölfar tvíblinda tímabilsins tók við opið tímabil, þar sem allir sjúklingar fengu etanercept 50 mg einu sinni í viku í allt að 92 vikur til viðbótar. Segulómun var gerð á spjaldlið og hrygg til að meta bólgu við upphaf meðferðar og eftir 12 og 104 vikur.

Í samanburði við lyfleysu varð tölfræðilega marktæk framför skv. ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6 við meðferð með etanercepti. Marktæk framför kom einnig fram skv. ASAS sjúkdómshléi að hluta til (ASAS partial remission) og BASDAI 50. Niðurstöður í viku 12 koma fram í töflunni hér fyrir neðan.

Verkunarsvörun á nr-AxSpa í samanburðarrannsókn við lyfleysu: hlutfall sjúklinga sem náðu endapunktum

Tvíblind klínísk svörun í viku 12	Lyfleysa n = 106 til 109*	Etanercept n = 103 til 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS sjúkdómshlé að hluta til	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Hjá sumum sjúklingum fengust ekki fullkomin gögn fyrir hvern endapunkt

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ og c: $< 0,05$ fyrir etanercept annars vegar og lyfleysu hins vegar

Í viku 12 var tölfræðilega marktæk framför í SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) skor fyrir spjaldlið samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu etanercept. Leiðrétt meðaltalsbreyting frá upphafsgildi var 3,8 fyrir sjúklinga sem fengu etanercept ($n = 95$) samanborið við 0,8 hjá þeim sem fengu lyfleysu ($n = 105$) ($p < 0,001$). Í viku 104 var meðaltalsbreyting frá upphafsgildi í SPARCC skori 4,64 fyrir spjaldlið ($n=153$) og 1,40 fyrir hrygg ($n=154$) samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu etanercept.

Hjá sjúklingum sem fengu etanercept var framför frá upphafsgildi fram í viku 12 marktækt meiri en hjá þeim sem fengu lyfleysu, samkvæmt flestum greiningum á heilsutengdum lífsgæðum og líkamlegri færni, þ.m.t. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score og SF-36 Physical Component Score.

Klínísk svörun hjá sjúklingum með nr-AxSpa sem fengu etanercept var greinileg við fyrstu skoðun (2 vikur) og var viðvarandi í meðferð sem stóð í 2 ár. Framfarir á heilsutengdum lífsgæðum og líkamsfærni héldust einnig við meðferð sem stóð í 2 ár. Engar nýjar öryggisupplýsingar komu fram á þessu 2 ára tímabili. Í viku 104 sýndi röntgenmynd á hrygg að sjúkdómurinn var kominn á annað stig báðum megin hjá 8 einstaklingum samkvæmt aðlöguðu New York Radiological Grade, sem bendir til áslægs hryggbólusjúkdóms.

Rannsókn 2

Í þessari fjölsetra, opinni 4. stigs, 3-tímabila rannsókn voru metin tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt og meðferð með etanercept hafin á ný hjá sjúklingum með virkan nr-AxSpa sem náðu viðunandi svörun (óvirkur sjúkdómur eins og skilgreint er með ASDAS-skori (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)) fyrir C-reactive prótein (CRP) lægra en 1,3) eftir 24 vikna meðferð.

209 fullorðnir sjúklingar með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára), skilgreindir sem þeir sjúklingar sem uppfylltu Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) flokkunarviðmið fyrir áslægan hryggbólusjúkdóm (en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði fyrir hryggikt), sem fengu jákvæðar niðurstöður í segulómsskoðun (virk bólga samkvæmt segulómsskoðun sem bendir sterklega til spjaldliðsbólgu í tengslum við hryggikt) og/eða jákvætt hsCRP (skilgreint sem mjög næmt C-reactive prótein [hsCRP] > 3 mg/l) og virk einkenni skilgreind með C-reactive prótein skori skv. ASDAS hærra eða jafnt og 2,1 í skimunarheimsókn, fengu etanercept 50 mg vikulega í opinni rannsókn ásamt stöðugri meðhöndlun með bólgueyðandi gigtarlyfjum í ákjósanlegustu þolanlegu bólgueyðandi skömmtum í 24 vikur á 1. tímabilinu. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum. Í viku 24, voru 119 (57%) sjúklingar með óvirkan sjúkdóm og hófu þeir 2. tímabilið með 40-vikna fasa þar sem þeim var ekki gefið etanercept en þeir fengu áfram meðhöndlun með bólgueyðandi gigtarlyfjum. Aðalmælikvarði á virkni var endurkoma sjúkdómsins (skilgreint sem sökk skv. ASDAS hærra eða jafnt og 2,1) innan 40 vikna eftir að meðferð með etanercept var hætt. Sjúklingar með endurkomu sjúkdóms fengu aftur meðferð með etanercept 50 mg vikulega í 12 vikur (3. tímabil).

Á 2. tímabilinu hækkaði hlutfall sjúklinga sem fengu ≥ 1 endurkomu úr 22% (25/112) í viku 4 í 67% (77/115) í viku 40. Í heild fengu 75% (86/115) sjúklinga endurkomu á einhverjum tíma innan 40 vikna eftir að meðferð með etanercept var hætt.

Lykilaukamarkmið rannsóknar 2 var að meta tíma fram að endurkomu eftir að meðferð með etanercept var hætt og auk þess að bera tíma fram að endurkomu saman við það sem kom fram hjá sjúklingum í rannsókn 1 sem uppfylltu þátttökuskilyrði fyrir fasann þar sem lyfjagjöf var hætt í rannsókn 2 en héldu áfram etanercept meðferð.

Miðgildistími fram að endurkomu eftir að meðferð með etanercept var hætt var 16 vikur (95% CI: 13-24 vikur). Færri en 25% sjúklinga í rannsókn 1 þar sem meðferð var ekki hætt fengu endurkomu á því sem jafngildir 40-vikum eins og á 2. tímabilinu í rannsókn 2. Tími fram að endurkomu var tölfraðilega marktækt styttri hjá einstaklingum sem hættu meðferð með etanercept (rannsókn 2) samanborið við einstaklinga sem fengu samfellda meðferð með etanercept (rannsókn 1), $p < 0,0001$.

Af þeim 87 sjúklingum sem tóku þátt í 3. tímabilinu og fengu aftur meðferð með etanercept 50 mg vikulega í 12 vikur, náðu 62% (54/87) aftur óvirkum sjúkdómi og 50% þeirra náðu því aftur innan 5 vikna (95% CI: 4-8 vikur).

Fullorðnir sjúklingar með skellupsoriasis

Etanercept er ráðlagt fyrir sjúklinga sem eru skilgreindir í kafla 4.1. Sjúklingar í markhópnum sem „hafa ekki svarað“ eru skilgreindir þannig að þeir hafi sýnt ófullnægjandi svörun (PASI < 50 eða PGA minna en gott) eða að sjúkdómurinn hafi versnað meðan á meðferð stóð þar sem gefnir voru fullnægjandi skammtar í nægjanlega langan tíma til að meta svörun með í það minnsta einni af þremur megin altækum meðferðum er taka til alls líkamans sem í boði eru.

Verkun etanercepts miðað við aðrar altækar meðferðir hjá sjúklingum með meðalsvæsinn til svæsinn psoriasis (sem svarar öðrum altækum meðferðum) hefur ekki verið metin með rannsóknnum sem bera etanercept beint saman við aðrar altækar meðferðir. Í staðinn hefur öryggi og virkni etanercepts verið metið í fjórum slembuðum-, tvíblindum, samanburðarrannsóknnum með lyfleysu. Í öllum fjórum rannsóknunum var aðalendapunktur verkunar hlutfall sjúklinga með $\geq 75\%$ bata mælt með PASI kvarða (Psoriasis Area and Severity Index Score (PASI 75 svörun)) miðað við grunnildi eftir 12 vikna meðferð.

Rannsókn 1 var annars stigs rannsókn á sjúklingum með virkan en klínískt stöðugan skellupsoriasis sem náði til $\geq 10\%$ af líkamsyfirborði. Sjúklingarnir voru ≥ 18 ára. 112 sjúklingum var slembiraðað í hópa sem fengu etanercept 25 mg ($n = 57$) eða lyfleysu ($n = 55$) tvisvar í viku í 24 vikur.

Rannsókn 2 mat 652 sjúklinga með langvarandi skellupsoriasis og notað var sama viðmið til þess að velja sjúklinga og í rannsókn 1 að viðbættu því að gildi á PASI kvarða (psoriasissvæði og alvarleikagildi) varð að vera að lágmarki 10 þegar matið fór fram. Etanercept var gefið í skömmtunum 25 mg einu sinni í viku, 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg tvisvar í viku samfelld í 6 mánuði. Fyrstu 12 vikurnar á tvíblinda meðhöndlunartímabilinu fengu sjúklingar lyfleysu eða einn af áðurnefndum þremur etanerceptskömmtum. Eftir 12 vikna meðhöndlun byrjuðu sjúklingar í lyfleysuhópnum að fá (25 mg tvisvar í viku) blint. Sjúklingar í hópnum þar sem var virk meðhöndlun héldu áfram í 24 vikur á þeim skammti sem þeir byrjuðu á í upphafi.

Rannsókn 3 náði yfir 583 sjúklinga og sjúklingar voru valdir inn á sama hátt og í rannsókn 2. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 25 mg eða 50 mg etanerceptskammt eða lyfleysu tvisvar í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 25 mg etanercept tvisvar í viku óblindað í 24 vikur í viðbót.

Rannsókn 4 náði yfir 142 sjúklinga sem valdir voru inn á svipaðan hátt og í rannsókn 2 og 3. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 50 mg etanerceptskammt eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 50 mg etanercept einu sinni í viku óblindað í 12 vikur í viðbót.

Eftir 12 vikur sýndu niðurstöður úr rannsókn 1 að marktækt fleiri sjúklingar voru með PASI 75 svörun í hópnum sem meðhöndlaður var með etanercept (30%) en í lyfleysu hópnum (2%) ($p < 0,0001$). Eftir 24 vikur höfðu 56% sjúklinganna í etanercepthópnum náð PASI 75 borið saman við 5% í lyfleysuhópnum. Mikilvægustu niðurstöður úr rannsóknum 2, 3 og 4 eru sýndar í töflu hér að neðan

Svörun hjá sjúklingum með psoriasis í rannsóknum 2, 3 og 4

Svörun (%)	Rannsókn 2					Rannsókn 3			Rannsókn 4					
	Lyfleysa	Etanercept				Lyfleysa	Etanercept		Lyfleysa	Etanercept				
		25 mg 2x viku		50 mg 2x viku			25 mg 2x viku	50 mg 2x viku		50 mg 1x viku	50 mg 1x viku			
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193		n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
		vika 12	vika 12	vika 24 ^a	vika 12		vika 24 ^a	vika 12		vika 12	vika 12	vika 12	vika 12	vika 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83			
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71			
DSGA ^b , hreint eða svo til hreint	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64			

* $p \leq 0,0001$ borið saman við lyfleysu

^a Enginn tölfræðilegur samanburður við lyfleysu var gerður í viku 24 í rannsóknum 2 og 4 vegna þess að upphaflegi lyfleysuhópurinn fékk etanercept 25 mg tvisvar sinnum í viku eða 50 mg einu sinni frá viku 13 til 24.

^b Heildarmat húðlæknis (Dermatologist Static Global Assessment): Hreint eða svo til hreint er skilgreint sem 0 eða 1 á kvarðanum 0 til 5.

Meðal sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu etanercept kom fram marktæk svörun miðað við lyfleysu strax í fyrstu skoðun (2 vikur) og hélst hún í þær 24 vikur sem meðhöndlunin stóð yfir.

Í rannsókn 2 var einnig tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt, þar sem sjúklingar sem höfðu fengið bata á PASI um að minnsta kosti 50% í viku 24, voru látnir hætta meðferð. Fylgst var með sjúklingum eftir að meðferð var hætt, með tilliti til mikillar versnunar ($PASI \geq 150\%$ frá grunnlínu) og tíma fram að bakslagi (skilgreint sem minnkun um a.m.k. helming batans sem náðist frá grunnlínu til viku 24). Á tímabilinu sem lyfjagjöf var hætt, komu einkenni psoriasis smám saman til baka og var miðgildis tími bakslags sjúkdóms 3 mánuðir. Hvorki varð vart við afturkast sjúkdómsins né alvarlegar psoriasis-tengdar aukaverkanir. Vísbendingar voru um að endurmeðhöndlun með etanercepti hjá sjúklingum sem upphaflega svöruðu meðferð gæfi ávinning.

Af sjúklingunum í rannsókn 3 sem í upphafi var slembiraðað til að fá 50 mg tvisvar í viku og höfðu síðan fengið lækkaðan etanerceptskammt niður í 25 mg tvisvar í viku eftir 12 vikur héldu flestir (77%) PASI 75 svörun sinni í 36 vikur. Hjá sjúklingum sem fengu 25 mg tvisvar í viku yfir allt rannsóknartímabilið, hélt PASI 75 svörun áfram að aukast milli viku 12 og viku 36.

Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk etanercept í rannsókn 4 var með PASI 75 í viku 12 (38%), borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu (2%) ($p < 0,0001$). Sjúklingum sem fengu 50 mg einu sinni í viku alla rannsóknina, hélt áfram að batna og 71% náðu PASI 75 í viku 24.

Í langtíma (allt að 34 mánaða) opinni rannsókn þar sem etanercept var gefið án hlés, hélst klínísk svörun og öryggi var sambærilegt og í styttri rannsóknum.

Greining á gögnum úr klínískum rannsóknum sýndi engin lágmarkseinkenni sjúkdóms sem hjálpað gæti læknum að velja hentugasta skammt (tímabundinn eða langtíma). Því skal byggja val um tímabundna eða langtíma meðferð á mati læknis og þörfum einstakra sjúklinga.

Mótefni gegn etanercepti

Mótefni gegn etanercepti hafa fundist í sermi einstaklinga sem meðhöndlaðir voru með etanercepti. Þessi mótefni voru venjulega ekki hlutleysandi og skammvinn. Ekkert samhengi virðist vera á milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Lagt var mat á öryggi og verkun etanercepts í tveggja hluta rannsókn á 69 börnum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölleiðagerð og margs konar gerðir barnaliðagigtar (fjölleiðagigt, fáleiðagigt, almenn upphafseinkenni). Sjúklingar á aldrinum 4 til 17 ára með meðal til svæsna sjálfvakta barnaliðagigt af fjölleiðagerð með óþol fyrir metótrexati tóku þátt í rannsókninni. Sjúklingar héldu áfram að taka staðlaðan skammt af bólgueyðandi lyfi (ekki stera) og/eða prednisoni ($< 0,2$ mg/kg/dag eða hámark 10 mg). Í fyrsta hluta rannsóknarinnar fengu allir sjúklingarnir 0,4 mg/kg (hámark 25 mg skammt) af etanercepti gefið undir húð tvisvar sinnum í viku. Í öðrum hluta rannsóknarinnar, var sjúklingum sem svöruðu klínískt á degi 90, slembiraðað í annaðhvort áframhaldandi meðferð með etanercepti eða lyfleysu í 4 mánuði og síðan var lagt mat á endurkomu sjúkdómsins. Lagt var mat á svörun með því að nota ACR Pedi 30, sem er skilgreint sem 30% bati í að minnsta kosti 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og 30% afturför í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildunum, þar með talið fjöldi bólginna liða, hreyfihömlun og alhliðamat læknis og sjúklings/foreldris, mat á starfshæfni og sökk. Endurkoma sjúkdóms var skilgreind sem 30% afturför í 3 af 6 JRA aðalviðmiðunargildum og 30% bati í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og í að minnsta kosti tveimur bólgnum liðum.

Í hluta 1 af rannsókninni, svöruðu 51 af 69 (74%) sjúklingum meðferð og héldu áfram í hluta 2 rannsóknarinnar. Í hluta 2, fengu 6 af 25 (24%) sjúklingum sem héldu áfram á etanercepti aftur einkenni samanborið við 20 af 26 (77%) í lyfleysuhópnum ($p = 0,007$). Miðgildi endurkomutíma sjúkdómsins var 116 dagar frá byrjun hluta 2 rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu etanercept en 28 dagar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sumir sjúklingar sem svöruðu meðferð á degi 90 og fóru inn í hluta 2 rannsóknarinnar og héldu áfram á etanercepti héldu áfram að batna frá þriðja mánuði fram yfir 7. mánuð meðan sjúklingar sem fengu lyfleysu urðu ekki betri.

Í opinni framhaldsrannsókn á öryggi lyfsins héldu 58 börn sem tekið höfðu þátt í fyrri rannsókninni (frá 4 ára aldri þegar þau hófu þátttöku) áfram að fá etanercept í allt að 10 ár. Tíðni alvarlegra aukaverkana og alvarlegra sýkinga jókst ekki við langtímanotkun.

Langtímaöryggi einlyfjameðferðar með etanercepti ($n = 103$), meðferðar með etanercepti ásamt metótrexati ($n = 294$) og einlyfjameðferðar með metótrexati ($n = 197$) var metið í allt að 3 ár í skrá yfir 594 börn á aldrinum 2 til 18 ára með sjálfvakta barnaliðagigt og voru 39 þeirra 2 til 3 ára. Í heild voru sýkingar algengari hjá sjúklingum sem fengu etanercept en hjá þeim sem aðeins fengu metótrexat (3,8% borið saman við 2%) og sýkingar sem tengdust notkun etanercepts voru alvarlegri.

Í annarri opinni rannsókn ($n = 127$), þar sem allir fengu sömu meðferð, fengu 60 sjúklingar með útbreidda fáleiðagigt (extended oligoarthritis) (15 sjúklingar á aldrinum 2 til 4 ára, 23 sjúklingar á aldrinum 5 til 11 ára og 22 sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára), 38 sjúklingar með festumeinstengda liðagigt (enthesitis-related arthritis) (á aldrinum 12 til 17 ára) og 29 sjúklingar með sóragigt (á aldrinum 12 til 17 ára) etanercept í skömmtum sem námu 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) vikulega í 12 vikur. Meirihluti sjúklinga með hverja undirgerð sjálfvakinnar barnaliðagigtar náði ACR Pedi 30 viðmiðum og sýndi klínískar framfarir í viðbótarmælibreytum svo sem fjölda aumra liða og heildarmati læknis. Öryggissnið var sambærilegt og í öðrum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Af þeim 127 sjúklingum sem tóku þátt í aðalrannsókninni tóku 109 þátt í opnu framhaldsrannsókninni og var fylgt eftir í 8 ár til viðbótar í samtals allt að 10 ár. Í lok framhaldsrannsóknarinnar höfðu

84/109 (77%) sjúklingar lokið rannsókninni; 27 (25%) á meðan þeir voru að taka etanercept, 7 (6%) höfðu hætt meðferð vegna lítills/óvirks sjúkdóms; 5 (5%) höfðu byrjað aftur að nota etanercept eftir að hafa áður hætt meðferðinni og 45 (41%) höfðu hætt notkun etanercept (en voru áfram undir eftirliti); 25/109 (23%) sjúklinga hættu þátttöku í rannsókninni fyrir fullt og allt. Framförum á klínísku ástandi sem náðust í aðalrannsókninni var almennt viðhaldið með tilliti til allra endapunkta verkunar allt eftirlitstímabilið. Sjúklingar sem voru að taka etanercept gátu annaðhvort farið í valkvætt tímabil þar sem meðferðinni var hætt eða meðferðin var hafin á ný einu sinni meðan á framhaldsrannsókninni stóð, byggt á mat rannsakanda á klínískri svörun. 30 sjúklingar voru skráðir í tímabilið þar sem meðferð var hætt. Tilkynnt var að 17 sjúklingar voru með endurkomu (skilgreint sem $\geq 30\%$ versnun a.m.k. 3 af 6 ACR Pedi þáttum með $\geq 30\%$ framför framför hjá ekki fleiri en 1 af þeim 6 þáttum sem eftir eru og í að minnsta kosti 2 bólgnum liðum); miðgildistími fram að endurkomu eftir að notkun etanercept var hætt var 190 dagar. Hjá 13 sjúklingum var meðferð hafin á ný og miðgildistími fram að því að meðferð var hafin á ný frá því að meðferð var hætt var metinn 274 dagar. Vegna lítills gagnafjölda þarf að gæta varúðar við túlkun þessara niðurstaðna.

Öryggisnið var sambærilegt og í aðalrannsókninni.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem leggja mat á áhrif á áframhaldandi meðferð með etanercepti hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð eftir 3 mánuði. Ekki hafa heldur verið gerðar rannsóknir til að leggja mat á áhrif þess að minnka ráðlagða skammta af etanercepti eftir langtímanotkun lyfsins hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Börn með skellupsoriasis

Virgni etanercepts var metin með slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem 211 börn á aldrinum 4 -17 ára með meðalsvæsin til svæsin skellupsoriasis (skilgreint með sPGA stigafjölda ≥ 3 sem felur í sér $\geq 10\%$ af BSA (yfirborðsflatarmáli líkamans) og PASI ≥ 12). Hæfir sjúklingar voru þeir sem höfðu sögu um ljósameðferð, meðferð sem tók til alls líkamans eða fengu ekki viðunandi svörun með staðbundinni meðferð.

Sjúklingar fengu etanercept 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur. Fleiri sjúklingar sem slembiraðað var í etanercept hópin höfðu fengið jákvæða svörun í viku 12 (t.d. PASI 75) miðað við þá sem slembiraðað var í lyfleysuhópin.

Skellupsoriasis hjá börnum - niðurstöður eftir 12 vikur

	Etanercept 0,8 mg/kg einu sinni í viku (N = 106)	Lyfleysa (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „ekki til staðar“ eða „minniháttar“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Skammstöfun: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ miðað við lyfleysu.

Eftir 12 vikna tvíblindað meðferðartímabil fengu allir sjúklingar etanercept 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku í 24 vikur til viðbótar. Svörun sem sást á opna tímabilinu var svipuð þeirri sem sást á tvíblinda tímabilinu.

Á slembiröðuðu tímabili þar sem lyfjameðferð var hætt (randomised withdrawal period) fengu marktækt fleiri sjúklingar, sem var endurslembiraðað til að fá lyfleysu, sjúkdómsbakslog (tap á PASI 75 svörun) samanborið við sjúklinga sem var slembiraðað til að fá etanercept. Með áframhaldandi meðferð var svörun viðhaldið í allt að 48 vikur.

Langtímaöryggi og virgni etanercepts 0,8 mg/kg (allt að 50 mg) einu sinni í viku var metið í opinni framhaldsrannsókn á 181 barni með skellupsoriasis í allt að 2 ár umfram 48 vikna rannsóknartímabilið

sem lýst er hér að ofan. Langtímareynsla af etanercepti var almennt sambærileg við það sem sást í 48 vikna rannsókninni og engin ný öryggisatriði komu í ljós.

5.2 Lyfjahvörf

Gildi etanercepts í sermi voru ákvörðuð með ELISA aðferð, sem einnig getur greint ELISA-næm umbrotsefni etanercepts.

Frásög

Etanercept frásogast hægt frá stungustað þegar það er gefið undir húð, hámarksþéttni næst 48 klst. eftir einstakan skammt. Nýting (absolute bioavailability) er 76%. Gert er ráð fyrir að styrkur í blóði við jafnvægi eftir gjöf lyfsins tvisvar í viku sé um það bil tvisvar sinnum hærri en eftir staka skammta. Hámarksþéttni í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum mældist að meðaltali $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, og flatarmálið undir blóðþéttiferli mældist $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{klst./ml}$ eftir gjöf staks 25 mg skammts af etanercepti undir húð.

Meðalþéttni í sermi við jafnvægi hjá iktsýkisjúklingum á meðferð með 50 mg etanercepts einu sinni í viku ($n = 21$) var $C_{\max}$ 2,4 mg/l, $C_{\min}$ 1,2 mg/l og AUC var $297 \text{ mg} \times \text{klst./l}$ og hjá iktsýkisjúklingum í meðferð með 25 mg etanercepti tvisvar í viku ($n = 16$) var $C_{\max}$ 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,4 mg/l og AUC var $316 \text{ mg} \times \text{klst./l}$. Í opinni, stakskammta víxlunarrannsókn (crossover study) á heilbrigðum sjálfboðaliðum í tveimur meðhöndlunarhópum kom fram að stök inndæling með etanercepti 50 mg/ml jafngildi tveimur samtímis inndælingum með 25 mg/ml.

Í þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með hryggikt var AUC fyrir etanercept við jafnvægi $466 \mu\text{g} \times \text{klst./ml}$ fyrir 50 mg etanercepti einu sinni í viku og $474 \mu\text{g} \times \text{klst./ml}$ fyrir 25 mg tvisvar í viku.

Dreifing

Blóðþéttnikúrfa etanercepts er tvíveldisfallkúrfa. Dreifingarrúmmál eftir einstakan skammt af etanercepti er 7,6 l, á meðan dreifingarrúmmálið eftir endurtekna skammta er 10,4 l.

Brotthvarf

Etanercept skilst hægt út úr líkamanum. Helmingunartími er langur, u.þ.b. 70 klst. Úthreinsun er u.þ.b. 0,066 l/klst. hjá sjúklingum með iktsýki, aðeins minni en hjá heilbrigðum, en þar er hún 0,11 l/klst. Auk þess eru lyfjahvörf etanercepts svipuð hjá iktsýkisjúklingum, hryggiktarsjúklingum og sjúklingum með skellupsoriasis.

Ekki er munur á lyfjahvörfum hjá konum og körlum.

Línulegt samband

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif skammtastærðar á lyfjahvörfin, en engar vísbendingar eru um mettnun á útskilnaði á skammtabilinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þó útskilnaður á geislavirkni eigi sér stað með þvagi hjá sjúklingum og sjálfboðaliðum sem fengu geislamerkt etanercept, kom ekki í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun. Skert nýrnastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Skert lifrastarfsemi

Ekki kom í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða lifrabilun. Skert lifrastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Aldraðir

Áhrif aldurs á lyfjahvörf voru rannsökuð í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með greiningu á styrk etanercepts í sermi. Áætluð úthreinsun og dreifingarrúmmál hjá sjúklingum 65 til 87 ára voru svipuð og hjá sjúklingum yngri en 65 ára.

Börn

Sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt

Í klínískri rannsókn á etanercepti á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölleiðagerð, fengu 69 sjúklingar (á aldrinum 4 til 17 ára) 0,4 mg etanercept/kg tvisvar í viku í þrjá mánuði. Blóðþétniferlar voru svipaðir og hjá fullorðnum iktsýkisjúklingum. Úthreinsun hjá yngstu börnunum (4 ára) var minni (meiri úthreinsun ef tekið er tillit til þyngdar) en hjá eldri börnum (12 ára) og fullorðnum. Líkan fyrir skammtastærðir gefur til kynna að eldri börn (á aldrinum 10-17 ára) muni sýna svipuð gildi í sermi og fullorðnir en yngri börnin muni sýna umtalsvert lægri gildi.

Börn með skellupsoriasis

Börn með skellupsoriasis (á aldrinum 4 -17 ára) fengu 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg á viku) af etanercept einu sinni í viku í allt að 48 vikur. Meðalþétni lágstyrks í sermi við jafnvægi var á bilinu 1,6 til 2,1 µg/ml í vikum 12, 24 og 48. Þessi meðalþétni hjá börnum með skellupsoriasis var svipuð þeirri þétni sem kom fram hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (meðhöndlaðir með 0,4 mg/kg etanercept tvisvar í viku, að hámarki 50 mg á viku). Þessi meðalþétni var svipuð þeirri sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis sem fengu 25 mg etanercept tvisvar í viku.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum til að meta eituráhrif af völdum etanercepts var ekki hægt að ákveða þann skammt sem orsakaði eituráhrif og ekki var hægt að sýna fram á eiturverkanir í einstökum líffærum. Niðurstöður úr fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna gefa til kynna að etanercept sé ekki skaðlegt fyrir erfðaeftni (non-genotoxic). Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum og staðlað mat á frjósemi og eiturverkunum þess eftir burð hafa ekki verið framkvæmdar þar sem hjá nagdýrunum mynduðust hlutleysandi mótefni.

Etanercept olli ekki dauðsföllum eða sýndi merki um eituráhrif í músunum eða rottum eftir stakan 2.000 mg/kg skammt gefinn undir húð eða stakan 1.000 mg/kg skammt í bláæð. Ekki var hægt að ákvarða þann skammt sem olli eituráhrifum eða sýna fram á að eituráhrif í einstökum marklíffærum hjá cynomolgus öpum sem fengu lyfjagjöf undir húð tvisvar í viku í 4 eða 26 vikur í röð, í skammti (15 mg/kg) sem leiddi til flatarmáls undir blóðþétniferli (AUC), byggt á sermiþétni, sem var meira en 27 sinnum meiri en hjá mönnum eftir ráðlagðan 25 mg skammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósa

Natríum klóríð

Natríum tvívetnisfosfat einhýdrat

Tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir að sprautan hefur verið tekin úr kælinum skal bíða í um það bil 30 mínútur til að leyfa Benepali lausninni í sprautunni að ná stofuhita. Hitið ekki upp á neinn annan hátt. Eftir það er mælt með að nota lyfið strax.

Það má geyma Benepali við allt að 30°C í samfelldan tíma í allt að 31 dag; eftir það má ekki setja lyfið í kæli á ný. Farga á Benepali ef það er ekki notað innan 31 dags eftir að það er tekið úr kæli.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaus áfyllt sprauta úr gleri (tegund I) með nál úr ryðfríu stáli, nálarhulstri úr gúmmí og gúmmíbullu sem inniheldur 0,51 ml af lausn.

Benepali fæst í pakkningum með 4 áfylltum sprautum, fjölpakkningum með 8 (2 pakkningum með 4) áfylltum sprautum og fjölpakkningum með 24 (6 pakkningum með 4) áfylltum sprautum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Áður en Benepali er gefið ætti að leyfa Benepali einnota áfylltu sprautunni að ná stofuhita (um það bil 30 mínútur). Ekki ætti að fjarlægja nálarhulstrið á meðan áfyllta sprautan nær stofuhita. Lausnin skal vera tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða ljósgul og hún kann að innihalda litlar hálf gagnsæjar eða hvítar próteinagnir.

Leiðbeiningar um gjöf má sjá í kafla 7 í fylgiseðli, "Leiðbeiningar fyrir notkun".

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1074/005

EU/1/15/1074/006

EU/1/15/1074/007

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14 janúar 2016

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. nóvember 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Benepali 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Benepali 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

2. INNIHALDSLÝSING

50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 50 mg af etanercepti.

50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 50 mg af etanercepti.

Etanercept er TNF (Tumor Necrosis Factor) viðtaka-p75Fc samruna prótein eins og það kemur fyrir í mönnum, sem framleitt er með samrunaerfðatækni (recombinant DNA) í ræktuðum eggjastokksfrumum úr kínverskum hömstrum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða ljósgul með pH $6,2 \pm 0,3$. Osmólalstyrkur lausnarinnar er 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Benepali ásamt metótrexati er ætlað til meðferðar á meðal svæsinni til svæsinni virkri iktsýki hjá fullorðnum þegar svörun við sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs), þar með talið metótrexati (nema frábending sé fyrir notkun þess), er ófullnægjandi.

Benepali má gefa sem einlyfjameðferð ef metótrexat þolist ekki eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati hentar ekki.

Benepali er einnig notað í meðhöndlun á alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum, þar sem einkenni fara versnandi og ekki hefur verið meðhöndlað áður með metótrexati.

Sýnt hefur verið fram á með röntgenmyndum, að Benepali eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati hægir á þróun skemmda á liðum og bætir hreyfigetu.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Meðhöndlun á fjölíðagigt (polyarthritis) (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti (rheumatoid factor)) og útbreiddri fáliðagigt (extended oligoarthritis) hjá börnum og unglingum frá 2 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á sóragigt hjá unglingum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á festumeinstengdri liðagigt (enthesitis-related arthritis) hjá unglingum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað hefðbundna meðferð.

Sóragigt

Meðhöndlun á virkri og versnandi sóragigt hjá fullorðnum, þar sem svörun lyfjameðferðar hefur verið ófullnægjandi. Sýnt hefur verið fram á að etanercept bæti hreyfigetu hjá sjúklingum með sóragigt og hægi á þróun skemmda á liðum í útlimum, mælt með röntgenmynd hjá sjúklingum með fjölliða samhverfa undirflokk sjúkdómsins.

Áslægur hryggbólgujúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggikt (ankylosing spondylitis)

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlega virka hryggikt, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við hefðbundinni meðferð.

Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlegan áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu en með hlutlæg bólgueinkenni með hækkun á C-reactive próteini (CRP) og/eða samkvæmt segulóm skoðun (MRI), sem hafa ekki svarað meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) á fullnægjandi hátt.

Skellupsoriasis

Meðhöndlun hjá fullorðnum einstaklingum með meðalsvæsinn til svæsinn skellupsoriasis (plaque psoriasis) sem hafa ekki svarað, hafa frábendingu gegn, eða óþol fyrir hefðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans, þar með talið ciclósporín, metótrexat eða psóralen og útfjólubláir geislar af gerðinni UVA (PUVA) meðferðir (sjá kafla 5.1).

Skellupsoriasis hjá börnum

Meðhöndlun hjá börnum og unglingum frá 6 ára aldri með langvinnan svæsinn skellupsoriasis sem svara ekki eða hafa óþol fyrir öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferðum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Benepali skal hafin og framkvæmd undir eftirliti sérfræðings með reynslu í greiningu og meðferð á iktsýki, sjálfvakinni barnaliðagigt, sóragigt, hryggikt, áslægum hryggbólgujúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu, skellupsoriasis eða skellupsoriasis hjá börnum. Afhenda skal sjúklingum sem fá meðferð með Benepali sjúklingakort.

Benepali fæst í 25 og 50 mg styrkleika.

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur er 50 mg etanercept gefið einu sinni í viku (sjá kafla 5.1).

Sóragigt, hryggikt og áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Ráðlagður skammtur er 50 mg etanercept gefið einu sinni í viku.

Fyrirliggjandi upplýsingar fyrir allar ofangreindar ábendingar gefa til kynna að klínísk svörun náist yfirleitt innan 12 vikna meðferðar. Íhuga skal vandlega áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem

ekki sýna svörun innan þessara tímamarka.

Skellupsoriasis

Ráðlagður skammtur af etanercepti er 50 mg einu sinni í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur og síðan, ef nauðsynlegt er, 50 mg einu sinni í viku. Meðhöndlun með Benepali skal haldið áfram þar til bati hefur komið fram, í allt að 24 vikur. Meðferð lengur en í 24 vikur getur hentað fyrir suma fullorðna sjúklinga (sjá kafla 5.1). Hætta skal meðhöndlun hjá þeim sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur. Fylgja skal sömu leiðbeiningum varðandi meðhöndlunartíma, ef um endurtekna meðferð með Benepali er að ræða. Skammturinn skal vera 50 mg einu sinni í viku.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð.

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð. Skammtar og lyfjagjöf eru eins og fyrir fullorðna á aldrinum 18-64 ára.

Börn

Benepali er aðeins fánlegt sem 25 mg áfyllt sprautu, 50 mg áfyllt sprautu og 50 mg áfylltur lyfjapenni.

Því er ekki hægt að gefa Benepali börnum sem þurfa minna en heilan 25 mg eða 50 mg skammt. Börn sem þurfa annan skammt en heilan 25 mg eða 50 mg skammt eiga ekki að fá Benepali. Ef þörf er á öðrum skammti skal nota önnur lyf sem innihalda etanercept og bjóða upp á slíkt.

Etanerceptskammtar fyrir börn eru byggðir á líkamspýngd. Sjúklingar sem eru léttari en 62,5 kg skulu fá nákvæma skammta byggða á mg/kg með því að nota lyfjaformin stungulyfsstofn og leysi, lausn eða stungulyfsstofn, lausn (sjá skammta fyrir mismunandi ábendingar hér á eftir). Sjúklingar sem vega 62,5 kg eða meira, má gefa skammta með áfylltri sprautu eða áfylltum penna með föstum skammti.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun etanercept hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sjálfvakinn barnaliðagigt

Ráðlagður skammtur er 0,4 mg/kg (hámark 25 mg í einum skammti), gefið tvisvar í viku undir húð með 3-4 daga millibili eða 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku. Íhuga á að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun eftir 4 mánuði.

Verið getur að hettuglös með 10 mg styrkleika séu hentugri til lyfjagjafar fyrir börn með fjölleiða sjálfvakta barnaliðagigt sem vega minna en 25 kg.

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum á aldrinum 2 til 3 ára. Takmarkaðar öryggisupplýsingar úr sjúklingaskrá benda hins vegar til þess að öryggissnið hjá 2 til 3 ára börnum sé svipað og hjá fullorðnum og börnum 4 ára og eldri, við vikulega 0,8 mg/kg skammta undir húð (sjá kafla 5.1).

Notkun etanercepts á almennt ekki við hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni sjálfvakinni barnaliðagigt.

Skellupsoriasis hjá börnum (6 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur er 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) gefinn einu sinni í viku í allt að 24 vikur. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur.

Sé endurmeðferð með Benepali ráðlögð á að fylgja leiðbeiningum hér að ofan varðandi meðferðarlengd. Skammturinn á að vera 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) gefinn einu sinni í viku.

Notkun etanercepts á almennt ekki við hjá börnum yngri en 6 ára við ábendingunni skellupsoriasis.

Lyfjagjöf

Benepali er til notkunar undir húð (sjá kafla 6.6).

Ítarlegar leiðbeiningar um lyfjagjöf eru gefnar í fylgiseðli, kafla 7, „Leiðbeiningar fyrir notkun“.

Nákvæmar leiðbeiningar varðandi óviljandi frávik frá skömmtun eða tímasetningu lyfjagjafa, þ.m.t. gleymdir skammtar, er að finna í kafla 3 í fylgiseðli.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sýklasótt eða hætta á sýklasótt.

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með Benepali hjá sjúklingum sem eru með sýkingar, þar með talið langvinnar eða staðbundnar sýkingar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sýkingar

Athuga skal hvort sjúklingur fái sýkingu fyrir meðferð með Benepali, meðan og eftir meðferð með Benepali, þar sem tekið er tillit til þess að meðal helmingunartími brothvarfs etanercepts er um það bil 70 klukkustundir (frá 7 til 300 klukkustunda).

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum, sýklasótt, berklum og tækifærissýkingum þar með talið ífarandi sveppasýkingum, listeríusýkingum og legionellusýkingum í tengslum við notkun á etanercepti (sjá kafla 4.8). Þessar sýkingar voru af völdum baktería, mýkóbaktería, sveppa, vírusa og sníkjudýra (þ.m.t. frumdýra). Í sumum tilfellum uppgötvuðust þessar sýkingar ekki, sérstaklega sveppa og aðrar tækifærissýkingar, sem leiddu til tafar á viðeigandi meðferð og jafnvel dauða. Við skoðun á sjúklingum með tilliti til sýkinga á að meta hættu vegna vissra tækifærissýkinga (svo sem útsetningu fyrir landlægum sveppasýkingum).

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá sýkingu meðan á meðferð með Benepali stendur. Hætta skal meðferð með Benepali ef sjúklingurinn fær alvarlega sýkingu meðan á meðferð stendur. Öryggi og verkun etanercepts hjá sjúklingum með langvinnar sýkingar hafa ekki verið metin. Læknar eiga að sýna sérstaka aðgát varðandi Benepali meðferð hjá sjúklingum með sögu um endurtekna sýkingar eða með undirliggjandi sjúkdóm sem gæti gert þá viðkvæmari fyrir sýkingum, s.s. langt gengin eða illa meðhöndluð sykursýki.

Berklar

Greint hefur verið frá tilfellum virkra berkla, þar með talið dreifberkla og berkla, utan lungna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með etanercepti.

Áður en hafin er meðferð með Benepali, skulu allir sjúklingar vera metnir með tilliti til virkrar og dulinnar berklasýkingar. Þessi athugun skal fela í sér nákvæma sjúkrasögu ásamt sögu einstaklingsins um berkla eða hugsanlega snertingu við berkla og fyrri og/eða núverandi ónæmisbælandi meðferð.

Viðeigandi greiningarpróf, þ.e. berklapróf á húð og röntgenmynd af brjóstholi, á að framkvæma hjá öllum sjúklingum (taka skal tillit til staðbundinna leiðbeininga). Mælt er með að framkvæmd þessara prófa sé skráð í sjúklingakortið. Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á ranglega neikvæðu berklaprófi á húð, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ekki má hefja Benepali meðferð ef virk berklasýking er greind. Ef dulin berklasýking er greind, verður að hefja meðferð við dulinni berklasýkingu með berklameðferð, áður en hafin er meðferð með Benepali og í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Meta skal vandlega ávinning umfram áhættu við Benepali meðferð í þessum tilfellum.

Upplýsa skal alla sjúklinga um að leita sér læknishjálpar ef einkenni um berkla (t.d. viðvarandi hósti, megrun/þyngdartap, vægur sótthiti) koma fram á meðan eða eftir Benepali meðferð.

Endurvakning lifrabólgu B

Greint hefur verið frá endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem höfðu áður sýkst af lifrabólguveiru B og fengið TNF-blokka samhliða, þ. á m. etanercept. Þar á meðal voru tilkynningar um endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem voru anti-HBc jákvæðir en HBsAg-neikvæðir. Framkvæma skal prófanir fyrir lifrabólguveiru B sýkingu hjá sjúklingum áður en meðferð með Benepali hefst. Hjá sjúklingum sem reynast jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu er mælt með að samráð sé haft við lækni með sérþekkingu á meðferð lifrabólgu B. Gæta skal varúðar þegar Benepali er gefið sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Fylgjast skal með þessum sjúklingum hvað varðar einkenni virkrar lifrabólguveiru B sýkingar allan meðferðartímann og í nokkrar vikur eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um meðhöndlun sjúklinga sem eru sýktir af lifrabólguveiru B í veirulyfjameðferð samhliða meðferð með TNF-blokkum. Hætta skal meðferð með Benepali hjá sjúklingum sem þróa með sér lifrabólguveiru B sýkingu og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð ásamt stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Versnun lifrabólgu C

Tilkynnt hefur verið um versnun lifrabólgu C hjá sjúklingum sem fá etanercept. Nota skal Benepali með varúð hjá sjúklingum með sögu um lifrabólgu C.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Samtímis gjöf etanercepts og anakinra hefur verið tengd aukinni hættu á alvarlegum sýkingum og dauftyngingafæð (neutropenia) samanborið við etanercept gjöf eingöngu. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning með þessari samsetningu. Ekki er mælt með samtímis gjöf Benepali og anakinra (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacepts og etanercepts í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.5).

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð hafa oft verið tengd etanercept gjöf. Ofnæmisviðbrögð hafa m.a. verið ofsabjúgur og ofsakláði; alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir. Hætta skal strax meðferð með Benepali og hefja viðeigandi meðferð ef upp kemur eitthvert alvarlegt ofnæmis- eða bráðafnæmisviðbragð.

Ónæmisbæling

Mögulegt er að TNF blokkar, þar með talið etanercept, geti haft áhrif á varnir hýsilsins gegn sýkingum og meinvörpum þar sem TNF hefur áhrif á sýkingar og temprar ónæmissvörun frumna. Í rannsókn sem framkvæmd var á 49 fullorðnum iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með etanercepti, kom

ekkert fram sem studdi hömlun á seinkomnu ofnæmi, lækkun á immúnóglóbúlín styrk eða breytingu á fjölda svarfrumna.

Tveir sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt fengu hlaupabólu og merki um heilahimnubólgu án sýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga. Sjúklingar sem eru í verulegri smithættu af hlaupabólu eiga að hætta tímabundið á meðferð með Benepali og huga skal að fyrirbyggjandi meðferð með hlaupabóluimmúnóglóbúlíni.

Öryggi og verkun etanercepts hjá sjúklingum með ónæmisbælingu hafa ekki verið metin.

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Illkynja æxli og blóðmyndandi (að undanskildu krabbameini í húð)

Tilkynningar um mismunandi illkynja sjúkdóma (þar með talin brjóst- og lungnakrabbamein og eitilæxli) hafa borist eftir að lyfið var markaðssett (sjá kafla 4.8).

Í samanburðarluta klínískra rannsókna á TNF-blokkandi lyfjum, hafa fleiri tilfelli eitilæxla fundist meðal sjúklinga sem fá TNF-blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Tilfellin voru þó fá og eftirlitstímabilið hjá lyfleysusjúklingum var styttra en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-blokka. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik hvítblæðis hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka. Aukin grunnhætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki sem eru með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm sem gerir áhættumatið flóknara.

Byggt á núverandi þekkingu er ekki hægt að útiloka hættu á myndun eitilæxla, hvítblæðis eða annarra illkynja blóðmyndandi sjúkdóma eða illkynja æxla hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-blokkandi lyfi. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga meðferð með TNF-blokka handa sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða þegar verið er að íhuga áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér illkynja sjúkdóm.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um illkynja sjúkdóma, suma banvæna, hjá börnum, unglingum og ungu fullorðnu fólki (að 22 ára aldri) sem fengu TNF-blokka (upphaf meðferðar $\leq$ 18 ára aldur), að meðtöldu etanercepti. Um helmingur tilvika voru eitilæxli. Önnur tilvik spönnuðu ýmsa illkynja sjúkdóma, þar á meðal mjög sjaldgæf illkynja mein sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á að illkynja sjúkdómar þróist hjá börnum og unglingum sem fá TNF-blokka.

Krabbamein í húð

Greint hefur verið frá krabbameini í húð, bæði sortuæxli og ekki sortuæxli (NMSC) hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka, þar með talið etanercept. Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá tilfellum af bjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem fengu etanercept. Mælt er með reglulegri skoðun húðar hjá öllum sjúklingum, sérstaklega hjá þeim sem eru í aukinni hættu á krabbameini í húð.

Með því að sameina niðurstöður úr klínískum rannsóknum komu fram fleiri tilfelli krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu etanercept miðað við samanburðarhóp, sérstaklega hjá sjúklingum með psoriasis.

Bólusetning

Lifandi bóluefni á ekki að gefa samtímis Benepali. Engar upplýsingar eru til um smit frá lifandi bóluefni hjá sjúklingum sem fá etanercept. Í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með sóragigt, fengu 184 sjúklingar einnig samtímismeðhöndlun með fleirgildu pneumókokka fjölsykrunga bóluefni í 4. viku. Í þessari rannsókn gátu flestir sóragigtarsjúklingar sem höfðu fengið etanercept svarað bólusetningu með pneumókokka fjölsykrungum með virku B-frumu ónæmissvari, en samanlagður títer var nokkuð lægri og fáir sjúklingar höfðu tvöfalda hækkun títra samanborið við sjúklinga sem ekki höfðu fengið etanercept. Klínískt mikilvægi þess er óþekkt.

Myndun sjálfsmótefnis

Meðferð með Benepali getur haft í för með sér myndun sjálfsmótefna (sjá kafla 4.8).

Breytingar á blóðhag

Skýrt hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum af blóðfrumnafæð og einstaka tilfellum af vanmyndunarblóðleysi, sem sum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum í etanercept meðferð. Viðhafa skal varúð hjá sjúklingum í Benepali meðferð og hafa sögu um blóðsjúkdóma. Ráðleggja skal öllum sjúklingum og foreldrum/umönnunaraðilum að verði þeir varir við einkenni eða ástand hjá sjúklingi sem vekir grunsemdir um blóðsjúkdóma eða sýkingar (t.d. þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar og fölva) á meðan Benepali meðferð stendur, skuli þeir strax ráðfæra sig við lækni. Þessa sjúklinga skal rannsaka strax, m.a. með blóðrannsókn; ef grunur um blóðsjúkdóm er staðfestur, skal hætta meðferð með Benepali.

Áhrif á miðtaugakerfi

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæfa kvilla í miðtaugakerfi með mergslíðurssviptingu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með etanercepti (sjá kafla 4.8). Auk þess hafa komið fram mjög sjaldgæf tilfelli af útlægum fjöltaugakvilla með mergslíðurssviptingu (þar með talið Guillain Barré heilkenni, langvinnur afmýlandi bólgufjöltaugakvilli, afmýlandi fjöltaugakvilli og fjölhreiddra hreyfitaugakvilli). Þó engar klínískar rannsóknir hafi verið framkvæmdar til að meta meðferð með etanercepti hjá sjúklingum með heila- og mænusigg, hafa klínískar rannsóknir með öðrum TNF-blokkum hjá sjúklingum með heila- og mænusigg sýnt aukna virkni sjúkdómsins. Mælt er með að ávinningur/áhætta séu vandlega metin, þar með talið mat á taugasjúkdómum, áður en Benepali er gefið sjúklingum sem eru með eða hafa nýlega verið greindir með mergslíðurssviptingu eða eru í hættu á myndun á mergslíðurssviptingu (demyelinating disease).

Samsett meðferð

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í tvö ár á sjúklingum með iktsýki sem voru í samsettri meðferð með etanercepti og metótrexati kom ekkert óvænt fram er varðar öryggi meðferðarinnar. Einnig var öryggisþáttur meðferðar svipaður og skráð hefur verið í rannsóknum sem hafa verið gerðar með etanercepti og metótrexati einu sér. Langtímarannsókn er í gangi til að meta öryggi samsettrar meðferðar. Ekki hefur verið sýnt fram á langtíma öryggi etanercepts við samtímis notkun annarra sjúkdómstemplandi gigtarlyfja.

Notkun etanercepts samtímis öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferð við meðhöndlun á psoriasis hefur ekki verið rannsökuð.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2), er ekki talin þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi, klínísk reynsla hjá þessum sjúklingum er þó takmörkuð.

Blóðfylluhjartabilun (Cardiac failure congestive)

Læknum ber að gæta varúðar við notkun Benepali hjá sjúklingum sem hafa hjartabilun. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um versnun á hjartabilun, með eða án þekktra orsakapátta, hjá sjúklingum sem eru að taka etanercept. Einnig hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum (< 0,1%) verið tilkynnt um hjartabilun sem ekki var til staðar áður, þar á meðal hjá sjúklingum sem ekki höfðu þekktan undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóm. Sumir þessara sjúklinga hafa verið yngri en 50 ára. Tvær stórar klínískar rannsóknir sem gerðar voru til að meta notkun etanercepts við meðhöndlun á hjartabilun voru stöðvaðar fyrir en áætlað vegna skorts á virkni Niðurstöður, sem eru þó ekki

endanlegar, úr annarri þessara rannsókna benda til hugsanlegrar tilhneigingar til versunar hjartabilunar hjá sjúklingum í etanercept meðferð.

Lifrabólga vegna áfengisneyslu

Í II. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 48 sjúklingum á sjúkrahúsi sem fengu etanercept eða lyfleysu við frekar svæsinni eða svæsinni lifrabólgu vegna áfengisneyslu gagnaðist etanercept ekki og dánartíðni sjúklinga sem fengu meðferð með etanercepti var marktækt hærri eftir 6 mánuði. Því skal ekki nota Benepali við meðferð sjúklinga með lifrabólgu af völdum áfengisneyslu. Læknar eiga að gæta varúðar þegar Benepali er notað fyrir sjúklinga sem eru líka með frekar svæsna eða svæsna lifrabólgu vegna áfengisneyslu.

Wegeners-hnúðabólgur

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem 89 fullorðnir sjúklingar voru meðhöndlaðir með etanercepti til viðbótar við hefbundnar meðferðir (sem felur í sér cýklófosfamíð eða metótrexat ásamt glúkókortikóíðum) sem stóð yfir í 25 mánuði að miðgildi, sýndi meðferðin ekki fram á virkni etanercepts gegn Wegeners-hnúðabólgu. Tíðni illkynja tegunda utan húðar (non-cutaneous) var marktækt hærri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með etanercepti borið saman við viðmiðunarhópinn. Ekki er mælt með Benepali til meðhöndlunar á Wegener-hnúðabólgu.

Blóðsykurlækkun hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurlækkun eftir upphaf meðferðar með etanercepti hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki, sem hefur valdið því að minnka hefur þurft skammta sykursýkilyfja hjá sumum þessara sjúklinga.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki sást neinn heildarmunur á aukaverkunum, alvarlegum aukaverkunum og alvarlegum sýkingum í fasa 3 rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki, sóragigt og hryggigt, hjá 65 ára eða eldri sem fengu etanercept, borið saman við yngri sjúklinga. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð aldraðra og sýkingum skal veita sérstaka aðgát.

Börn

Bólusetningar

Mælt er með að börn hafi lokið bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir áður en meðferð með etanercepti hefst, ef mögulegt er (sjá Bólusetning hér að framan).

Benepali inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 50 mg, það er að segja nær laust við natríum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Fullorðnir sjúklingar meðhöndlaðir með etanercepti samtímis anakinra höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga samanborið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með etanercepti eða anakinra einu sér (sögulegar upplýsingar).

Að auki kom í ljós í tvíblindri, lyfleysu samanburðarrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með metótrexati og fengu etanercept og anakinra að þeir höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga (7%) og hlutleysiskyrningafæðar (neutropenia) en sjúklingar sem voru eingöngu í etanercept

meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ekki er mælt með samsettri meðferð með etanercepts og anakinra þar sem ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif.

Samtímis meðhöndlun með abatacepti

Samtímis gjöf abatacepts og etanercepts í klínískum rannsóknum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.4).

Samtímis meðhöndlun með súlfasalazíni

Í klínískri rannsókn þar sem etanercepti var bætt við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu viðurkennda skammta af súlfasalazíni fyrir, sýndu sjúklingar í hópnum sem fékk samsetta meðferð marktæka lækkun á meðalfjölda hvíttra blóðkorna samanborið við hópa sem einungis voru meðhöndlaðir með etanercepti eða súlfasalazíni einu sér. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óþekkt. Læknar skulu gæta varúðar þegar þeir íhuga samsetta meðferð með súlfasalazíni.

Engar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hafa engar milliverkanir komið í ljós þegar etanercept hefur verið gefið samtímis glúkókortikóíðum, salisýlötum, (nema súlfasalazíni), bólgueyðandi lyfjum (NSAIDs), verkjalyfjum eða metótrexati (sjá kafla 4.4 um ráðleggingar varðandi bólusetningu).

Í rannsóknum með metótrexati, dígoxíni eða warfaríni komu ekki fram milliverkanir sem skipta máli klínískt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að íhuga að nota viðeigandi getnaðarvarnir til þess að forðast þungun meðan á Benepali meðferð stendur og í þrjár vikur eftir að meðferð er hætt.

Meðganga

Rannsóknir á eituráhrifum sem framkvæmdar voru hjá rottum og kaninum í vexti leiddu ekki í ljós neinar sannanir fyrir skaðsemi af völdum etanercepts á rottufóstur eða rottuunga. Áhrif etanercept á útkomu meðgöngu hafa verið rannsökuð í tveimur áhorfsrannsóknum (observational cohort studies). Í einni áhorfsrannsókn var tíðni alvarlegra fæðingargalla hærrí við þunganir þar sem etanercept var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu miðað við meðgöngu án útsetningar fyrir etanercepti ($n = 370$) eða öðrum TNF-blokka ($n = 164$) (aðlagð líkindahlutfall 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). Tegundir alvarlegra fæðingargalla sem oftast var tilkynnt um voru í samræmi við þá sem oftast er tilkynnt um í almennu þýði og ekkert sérstakt mynstur fannst á fæðingargöllum. Engin breyting varð á tíðni sjálfkrafa fósturláts, andvana fæðinga eða minniháttar vanskapana. Í annarri áhorfsrannsókn sem fram fór í mörgum löndum þar sem borin var saman áhættan á neikvæðri útkomu á meðgöngu hjá konum sem útsettar voru fyrir etanercepti á fyrsta þriðjungi meðgöngu ($n = 425$) við útkomu hjá konum sem voru útsettar fyrir lyfjum öðrum en líffræðilegum lyfjum ($n = 3.497$), kom ekki fram aukin hætta á alvarlegum fæðingargöllum (áhættuhlutfall [OR] = 1,22; 95% CI: 0,79-1,90, leiðrétt áhættuhlutfall = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 eftir leiðréttingu fyrir landi, sjúkdóm móður, samsvörun, aldri móður og reykinga snemma á meðgöngu). Auk þess sýndi rannsóknin ekki fram á aukna áhættu á minniháttar fæðingargöllum, fyrirburafæðingu, andvana fæðingu eða sýkingum á fyrsta aldursári hjá ungbörnum þeirra kvenna sem voru útsettar fyrir etanercepti á meðgöngu. Aðeins skal nota Benepali á meðgöngu ef brýn nauðsyn krefur.

Etanercept fer yfir fylgju og hefur greinst í sermi hjá ungbörnum mæðra sem fengu etanercept á meðgöngu. Klínísk áhrif þess eru óþekkt en hugsanlega eru ungbörn í meiri sýkingarhættu. Yfirleitt er

ekki mælt með því að gefa ungbörnum lifandi bóluefni næstu 16 vikurnar eftir að móðir hefur fengið síðasta skammtinn af Benepali.

Brjóstagjöf

Etanercept skildist út í mjólk og fannst í sermi unga eftir gjöf þess undir húð hjá mjólkandi rottum. Takmarkaðar upplýsingar úr útgefnum vísindagreinum benda til þess að etanercept hafi fundist í litlu magni í brjóstamjólk. Íhuga má notkun etanercepts meðan á brjóstagjöf stendur að teknu tilliti til ávinnings brjóstagjafarinnar fyrir barnið og ávinnings meðferðarinnar fyrir konuna.

Þótt gert sé ráð fyrir lítilli altækri útsetningu hjá barni sem er á brjósti vegna þess að etanercept umbrotar að mestu leyti í meltingarvegi, eru takmarkaðar upplýsingar fyrirbyggjandi varðandi altæka útsetningu hjá barni sem er á brjósti. Þess vegna má íhuga gjöf lifandi bóluefna (t.d. BCG bóluefni) hjá barni sem er á brjósti þegar móðirin fær etanercept 16 vikum eftir að brjóstagjöf er hætt (eða fyrr ef engin sermisþéttni etanercept mælist hjá barninu).

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um eitúráhrif etanercepts fyrir og eftir fæðingu og áhrif etanercepts á frjósemi og almenna æxlun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

etanercept hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru viðbrögð á stungustað (eins og verkur, bólga, kláði, roði og blæðing á stungustað), sýkingar (til dæmis í efri öndurnarvegi, berkjubólga, blöðrubólga og húðsýkingar), höfuðverkur, ofnæmisviðbrögð, myndun sjálfsmótefna, kláði og sótthiti.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum við notkun etanercepts. TNF-blokkar, eins og etanercept, hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini. Alvarlegar sýkingar koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum sem fá meðferð með etanercepti. Greint hefur m.a. verið frá banvænum og lífshættulegum sýkingum og sýklasótt. Einnig hefur verið greint frá ýmsum illkynja sjúkdómum við notkun etanercepts, þar á meðal krabbameini í brjósti, lungum, húð og eitlum (eítillæxi).

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum á blóðmynd, taugakerfi og ónæmiskerfi. Þar með talið mjög sjaldgæfar tilkynningar um blóðfrumnafæð og örsjaldan tilkynningar um vanmyndunarblóðleysi. Mjög sjaldan hafa sést tilvik mergslíðurssviptingar í miðtaugakerfi og örsjaldan í úttaugakerfi við etanercept notkun. Mjög sjaldan hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og æðabólgu.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi upptalning aukaverkana er byggð á reynslu frá klínískum rannsóknum á reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkunum er skipt upp eftir líffærakerfi og tíðni (fjöldi sjúklinga sem búast má við að fái aukaverkunina). Flokkunin er eins og hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (þar með talið sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, blöðrubólga, húðsýking)*		Alvarlegar sýkingar (þar með talið lungnabólga, netjubólga, liðbólga af völdum bakteríusýkingar, sýklasótt og sýking af völdum sníkjudýra)*	Berklar, tækifærissýkingar (þar með talið djúpar sveppa-, frumdyra-, bakteríu-, ódæmigerðar mýkóbakteríu-, veirusýkingar og sýkingar af völdum <i>Legionella</i>)*		Endurvakning lifrabólgu B, listeria
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)			Krabbamein í húð sem eru ekki sortuæxli* (sjá kafla 4.4)	Illkynja sortuæxli (sjá kafla 4.4), eitilæxli, hvítblæði		Bjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma) (sjá kafla 4.4), Kaposi sarkmein
Blóð og eitlar			Blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð	Blóðfrumnafæð*	Vanmyndunarblóðleysi*	Traffrumnager með rauðkornaáti (stórátfrumuvirkjunarheilkenni)*
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrögð (sjá Húð og undirhúð) sjálfsmótefnamyndun*	Æðabólga (þ.m.t. ANCA-jákvæð æðabólga (anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis))	Alvarleg ofnæmis-/ofnæmislostsviðbrögð (þar með talið ofsabjúgur, berkjukrampi), sarklíki (sarcoidosis)		Versnun á einkennum húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis)

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Taugakerfi	Höfuðverkur			Mergslíðurssvipting í miðtaugakerfi sem bendir til heila- og mænusiggs eða staðbundin mergslíðurssvipting eins og sjóntaugarþroti og þverrofsmænubólga (transverse myelitis) (sjá kafla 4.4), mergslíðurssvipting í úttaugakerfi, þ.m.t. Guillain-Barré heilkenni, krónískur bólgumyndandi fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu, fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (sjá kafla 4.4), flog		
Augu			Æðahjúpsbólga, hvítubólga			
Hjarta			Versnun hjartabilunar (sjá kafla 4.4)	Hjartabilun sem ekki var til staðar áður (sjá kafla 4.4)		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				Millivefslungnasjúkdómur (þ.m.t. lungnabólga og bandvefsaukning í lungum)*		
Meltingarfæri			Bólgusjúkdómur í þörmum			
Lifur og gall			Hækkuð lifrarensím*	Sjálfsnæmislifrarbólga*		

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$	Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Húð og undirhúð		Klái, útbrot	Ofsabjúgur, psoriasis (þ.m.t. ný og versnandi tilvik og með graftarbólum, aðallega í lófum og á iljum), ofsaklái, psoriasis-lík útbrot	Stevens-Johnson heilkenni, æðabólga í húð (þar með talin æðabólga vegna ofnæmis (hypersensitivity vasculitis)), regnbogaroði, húðskæningsviðbörgð	Eitrunardreplos í húðþekju	
Stoðkerfi og bandvefur				Rauðir úlfar í húð, meðalbráðir rauðir úlfar í húð, heilkenni rauðra úlfa		
Nýru og þvæfæri				Nýrnahnoðrabólga		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, hörundsroði, klái, verkur, bólga)*	Hiti				

*sjá lýsingu á völdum aukaverkunarum hér fyrir neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Eitthundrað tuttugu og níu (129) ný illkynja mein af mismunandi gerðum komu í ljós hjá þeim 4.114 iktsýkisjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á etanercepti sem stóðu yfir í allt að um það bil 6 ár, þar með talinn 231 sjúklingur sem fékk samsetta meðferð með etanercepti og metótrexati í 2 ára rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð. Skráð hlutfall og tilfelli í þessum klínísku rannsóknum var líkt og búist var við miðað við þann hóp sem rannsóknin náði yfir. Í heildina voru 2 illkynja mein skráð í klínískri rannsókn sem stóð yfir í um það bil 2 ár með 240 sóragigtarsjúklingum í etanercept meðferð. Skráð hafa verið sex tilfelli illkynja sjúkdóma hjá þeim 351 sjúklingum með hryggigt sem meðhöndlaðir voru með etanercepti, í klínískri rannsókn sem stóð yfir í meira en tvö ár. Greint hefur verið frá 30 tilfellum illkynja meina og 43 tilfellum krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli í hópi 2.711 sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu etanercept í tvíblindri og opinni rannsókn sem stóð í allt að 2,5 ár.

Í hópi 7.416 sjúklinga í klínískri rannsókn þar sem etanercept var notað í meðhöndlun á iktsýki, sóragigt, hryggigt og psoriasis var greint frá 18 eitilæxlum.

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá ýmsum illkynja meinum (þar með talið brjóst- og lungnakrabbameini og eitilæxli) (sjá einnig kafla 4.4).

Aukaverkanir á stungustað

Talsvert hærri tíðni aukaverkana á stungustað kom fram hjá þeim sjúklingum með gigtarsjúkdóma sem meðhöndlaðir voru með etanercepti en hjá þeim sem fengu lyfleysu, (36% gegn 9%). Aukaverkanirnar á stungustað komu venjulega fram á fyrsta mánuði meðferðar. Meðallengd aukaverkanna var um það bil 3-5 dagar. Í flestum tilfellum voru aukaverkanirnar sem komu fram í etanercept hópnum ekki meðhöndlaðar, en þeir sem voru meðhöndlaðir fengu í flestum tilfellum útvortis lyf svo sem barkstera, eða andhistamín til inntöku. Auk þess fengu sumir sjúklingarnir aukaverkanir, sem lýstu sér sem útbrot á nýjasta stungustaðnum og með samtímis svörum á eldri stungustöðum. Þessi viðbrögð voru venjulega skammvinn og endurtóku sig ekki á meðan á meðferðinni stóð.

Í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með skellupsoriasis, mynduðu um það bil 13,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með etanercepti viðbrögð á stungustað borið saman við 3,4% af lyfleysusjúklingum á fyrstu 12 vikum meðferðar.

Alvarlegar sýkingar

Í samanburðarrannsóknnum við lyfleysu kom ekki fram aukin tíðni alvarlegra sýkinga (sem leiddu til dauða, voru lífshættulegar eða kröfðust innlagnar á sjúkrahús eða sýklalyfja í æð). Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 6,3% iktsýkisjúklinga sem meðhöndlaðir voru í allt að 48 mánuði með etanercepti. Þær náðu yfir ígerð (á ýmsum stöðum), blóðeitrun, berkjubólgu, belgbólgu, húðbeðsbólgu, gallblöðrubólgu, niðurgang, sarpbólgu, grun um hjartaþelsbólgu, bólgur í meltingarvegi, lifrabólgu B, ristil, fótasár, sýkingar í munni, bein- og mergbólgu, eyrnabólgu (otitis), lífhimnubólgu, lungnabólgu, nýrna- og skjóðubólgu, sýklasótt, blóðeitrunarliðbólgu, skútabólgu, sýkingar í húð, sár á húð, þvagfærasýkingar, æðabólgu og sárasýkingar. Í tveggja ára rannsókninni þar sem borið var saman við virka meðferð, þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með etanercepti einu sér eða metótrexati einu sér eða etanercepti og metótrexati í samsettri meðferð, var tíðni alvarlegra sýkinga svipuð hjá öllum meðferðahópnum. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka að samsett meðferð með etanercepti og metótrexati geti tengst aukningu á tíðni sýkinga.

Enginn munur var á tíðni sýkinga hjá sjúklingum er meðhöndlaðir voru með etanercepti og sjúklingum sem fengu lyfleysu við skellupsoriasis í allt að 24 vikna samanburðarrannsóknnum með lyfleysu. Alvarlegar sýkingar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með etanercepti voru meðal annars húðbeðsbólga, maga- og garnabólga, lungnabólga, gallblöðrubólga, bein- og mergbólga, magabólga, botnlangabólga, fellsbólga af völdum *streptokokka*, vöðvaproti, sýklasóttarlost, sarpbólga og ígerð. Í tvíblindri og opinni rannsókn á sóragigt, tilkynnti einn sjúklingur um alvarlega sýkingu (lungnabólgu).

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og banvænar sýkingar við notkun etanercepts; meðal skráðra sjúkdómsvalda eru bakteríur, mýkóbakteríur (þar með taldar berklabakteríur), veirur og sveppir. Sumar sýkingarnar hafa komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð hófst með etanercepti hjá sjúklingum sem hafa verið með undirliggjandi ástand (t.d. sykursýki, hjartabilun, sögu um langvarandi sýkingar) til viðbótar við iktsýkina (sjá kafla 4.4). Meðferð með Benepali getur aukið dánartíðni hjá sjúklingum með sýklasótt.

Tilkynnt hefur verið um tækifærissýkingar í tengslum við etanercept, þar með talið ífarandi sveppa-, sníkjudýra- (þ.m.t. frumdýrasýkingar), veiru- (þ.m.t. ristill (herpes zoster)), bakteríu- (þ.m.t. *Listeria* og *Legionella*) og ódæmigerðar mýkóbakteríusýkingar. Í samansafni niðurstaðna úr klínískum rannsóknnum var heildar hlutfall tækifærissýkinga 0,09% hjá þeim 15.402 þátttakendum sem fengu etanercept. Þegar leiðrétt hefur verið fyrir hversu lengi sjúklingarnir höfðu notað lyfið var fjöldi slíkra tilvika 0,06 fyrir hver 100 sjúklingsár. Eftir markaðssetningu var um það bil helmingur af tilkynntum tækifærissýkingum á heimsvísu vegna ífarandi sveppasýkinga. Algengustu ífarandi sveppasýkingarnar sem tilkynnt var um voru m.a. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Meðal þeirra sjúklinga sem fengu tækifærissýkingu mátti rekja meira en helming dauðsfalla til djúprar sveppasýkingar. Meirihluti banvænna tilfella voru hjá sjúklingum með lungnabólgu af völdum *Pneumocystis*, ótilgreinda sveppasýkingu sem tók til alls líkamans og aspergillosis (sjá kafla 4.4).

Sjálfsmótefni

Sermi fullorðinna sjúklinga var prófað fyrir sjálfsmótefni við mismunandi tímapunnta. Af þeim iktsýkisjúklingum sem voru prófaðir fyrir kjarnamótefnum (ANA = antinuclear antibodies) var hlutfall

þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð ANA ($\geq 1:40$) herra í etanercept hópnum (11%) samanborið við lyfleysu hópinn (5%). Hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð tvíþátta DNA mótefni reyndist einnig herra við geislaónæmismælingu (15% þeirra sjúklinga sem fengu etanercept samanborið við 4% sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu) og með *Crithidia luciliae* prófi (3% sjúklinga sem fengu etanercept á móti engu tilfelli í lyfleysuhópnum). Aukning á fjölda þeirra sjúklinga sem mynduðu mótefni gegn anticardiolipini var svipuð í báðum hópum. Áhrif langtímameðferðar með etanercepti á myndun sjálfsnæmissjúkdóma er ekki þekkt.

Greint hefur verið frá örfáum sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum með iktarþátt, sem hafa myndað önnur sjálfsmótefni í tengslum við heilkenni rauðra úlfa eða útbrotum sem líkjast meðalbráðum húð- eða staðbundnum rauðum úlfum (subacute cutaneous lupus or discoid lupus) metið eftir klínískri framsetningu og vefjasýnum.

Blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)

Eftir markaðssetningu hafa verið skráð tilfelli af blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi sem sum hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.4).

Millivefslungnasjúkdómur

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,06% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms 0,47% (tíðni sjaldgæf). Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi eftir markaðssetningu lyfsins (þar með talið lungnabólgu og bandvefsaukningu í lungum), sem í sumum tilfellum hefur valdið dauða.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Í rannsóknum á fullorðnum, sjúklingum sem fengu samtímis meðhöndlun með etanercepti og anakinra, var tíðni alvarlegrar sýkingar hærri en hjá sjúklingum sem fengu etanercept eitt sér, 2% af sjúklingum (3/139) fengu daufkyrningafæð (neutropenia) (heildarfjöldi daufkyrninga $< 1.000/\text{mm}^3$). Einn sjúklingur með daufkyrningafæð fékk netjubólgu (cellulitis) sem lagaðist eftir innlögn á sjúkrahús (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Hækkuð lifrarensím

Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarensím hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,54% (tíðni sjaldgæfar). Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarensím 4,18% (tíðni algengar).

Sjálfsnæmislifrabólga

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrabólgu hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,02% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrabólgu 0,24% (tíðni sjaldgæf).

Börn

Aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt

Almennt voru aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt svipaðar hvað varðar tíðni og tegund og hjá fullorðnum sjúklingum. Fjallað er um mismun milli barna og fullorðinna ásamt öðrum sértækum íhugunarefnum í eftirfarandi málsgreinum.

Sýkingar sem sáust í klínískum tilraunum hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 2 til 18 ára voru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar og í samræmi við það sem algengt er að sjá hjá göngudeildarsjúklingum á barnsaldri. Alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars hlaupabóla með

einkenni um heilahimnubólgu án bakteríusýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga (sjá einnig kafla 4.4), botnlangabólga, maga- og garnabólga, þunglyndi/persónuleikatrufanir, sár á húð, vélindisbólga/magabólga, sýklasóttarlost af völdum streptókokka af flokki A, sykursýki af gerð I, sýking í mjúkvæf eða sýking eftir skurðaðgerð.

Í einni rannsókn hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára, fengu 43 af 69 börnum (62%) sýkingu meðan á 3 mánaða meðferð með etanercepti stóð yfir (hluti 1 í opinni rannsókn) og tíðni og alvarleiki á sýkingum var eins hjá 58 sjúklingum sem luku 12 mánaða opinni framhaldsmeðferð. Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt voru svipaðar og þær sem höfðu sést í klínískum rannsóknum á etanercepti hjá fullorðnum iktsýkisjúklingum og voru aukaverkanirnar flestar vægar. Tilkynningar um nokkrar aukaverkanir voru algengari hjá 69 sjúklingum með barnaliðagigt af óþekktum orsökum (juvenile idiopathic arthritis) sem fengu etanercept í 3 mánuði en hjá 349 fullorðnu sjúklingunum með iktsýki. Þar á meðal voru, höfuðverkur (19% sjúklinga, 1,7 atburður á meðferðarár), ógleði (9%, 1,0 atburður á meðferðarár), kviðverkir (19%, 0,74 atburðir á meðferðarár), og uppköst (13%, 0,74 atburðir á meðferðarár).

Greint var frá 4 tilfellum um stórátfrumuvirkjunarheilkenni (macrophage activation syndrome) í klínískum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Aukaverkanir hjá börnum með skellupsoriasis

Í 48 vikna rannsókn á 211 börnum á aldrinum 4 til 17 ára með skellupsoriasis, voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar og sáust í fyrri rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin skammtatakmarkandi eitrunaráhrif komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki. Stærsti skammturinn sem lagt var mat á var 32 mg/m² hleðsluskammtur gefinn í bláæð, sem fylgt var eftir með 16 mg/m² skammti sem gefinn var undir húð tvisvar sinnum í viku. Fyrir mistök gaf einn iktsýkisjúklingurinn sér 62 mg af etanercepti undir húð tvisvar í viku í 3 vikur án þess að fá neinar aukaverkanir. Móteitur gegn etanercepti er ekki þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf. TNF-alfa tálmar (Tumor necrosis factor alpha)
ATC-flokkur: L04AB01

Benepali er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Tumor necrosis factor (TNF) er áhrifamikil cytokín í bólguferli iktsýki. Hækkad gildi á TNF finnst einnig í liðvökva og sóraskekkjum hjá sjúklingum með sóragigt og í sermi og liðvökva sjúklinga með hryggigt. Í skellupsoriasis leiðir íferð bólgufruma, þar með talinna T-fruma, til hækkunar á TNF gildum í psoriasis skemmdum borið saman við gildi í heilbrigðri húð. Etanercept er samkeppnishemill við TNF um bindingu við sinn eigin frumuyfirborðsviðtaka og blokkar við það líffræðilega virkni TNF. TNF og lymfotóxin eru bólguörvandi cytokín sem bindast við tvo aðgreinda yfirborðsviðtaka: þ.e. 55-kílódalton (p55) og 75-kílódalton (p75) TNF viðtaka. Báðir TNF viðtakarnir koma fyrir sem himnubundnir og óbundnir. Talið er að óbundnu TNF viðtakarnir stjórni líffræðilegri virkni TNF.

TNF og lymfotóxin eru aðallega til sem einsleit þrennd og er líffræðileg virkni þeirra háð krossbindingu milli TNF yfirborðsviðtaka. Óbundnir tvenndarviðtakar eins og etanercept hafa meiri bindisækni við TNF heldur en einliða viðtakar og eru talsvert virkari samkeppnishemlar við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka þess. Auk þess þá hefur notkunin á immúnóglóbúlín Fc svæðinu sem samrunaþáttur í byggingu á tvenndarviðtökum í för með sér lengri helmingunartíma í sermi.

Verkunarháttur

Meingerð í liðum vegna iktsýki og hryggiktar og í húð vegna skellupsoriasis er að miklu leyti stjórnað af sameindum sem valda forstigi bólgu og eru tengdar með kerfi sem er stjórnað af TNF.

Verkunarmáti etanercepts er talinn vera samkeppnishömlun við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka TNF og kemur þannig í veg fyrir TNF-svörunina með því að gera TNF líffræðilega óvirkt. Etanercept getur einnig dregið úr líffræðilegri svörun sem stjórnast af öðrum sameindum (t.d. cýtókinar, viðloðunarsameindir eða próteínasar) sem örvast eða er stjórnað af TNF.

Verkun og öryggi

Þessi kafli kynnir niðurstöður úr fjórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum á iktsýki hjá fullorðnum, einni rannsókn hjá fullorðnum með sóragigt, einni rannsókn hjá fullorðnum með hryggikt, tveimur rannsóknum á fullorðnum með áslægan hryggbólgu sjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu, fjórum rannsóknum hjá fullorðnum með skellupsoriasis, þremur rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt og einni rannsókn á börnum með skellupsoriasis.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki

Lagt var mat á verkun etanercepts í tvíblindri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu. Lagt var mat á 234 fullorðna sjúklinga með virka iktsýki sem höfðu ekki svarað meðferð við a.m.k. einu en ekki fleiri en 4 sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Skammtar með 10 mg af etanercepti eða 25 mg af etanercepti eða lyfleysu voru gefnir undir húð tvisvar í viku í samfelld 6 mánuði. Niðurstöður úr þessari samanburðarrannsókn voru settar fram sem prósentuhlutfall (%) bata á iktsýkinni með því að nota ACR-(American College of Rheumatology) mælikvarða á svörun.

ACR 20 og 50 svörun var hærri eftir 3 og 6 mánuði í etanercept hópnum en í lyfleysuhópnum (ACR 20: etanercept 62% og 59%, lyfleysa 23% og 11% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð: ACR 50: etanercept 41% og 40%, lyfleysa 8% og 5% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð; $p < 0,01$ etanercept borið saman við lyfleysu á öllum tímapunktum fyrir bæði ACR 20 og ACR 50 svörun).

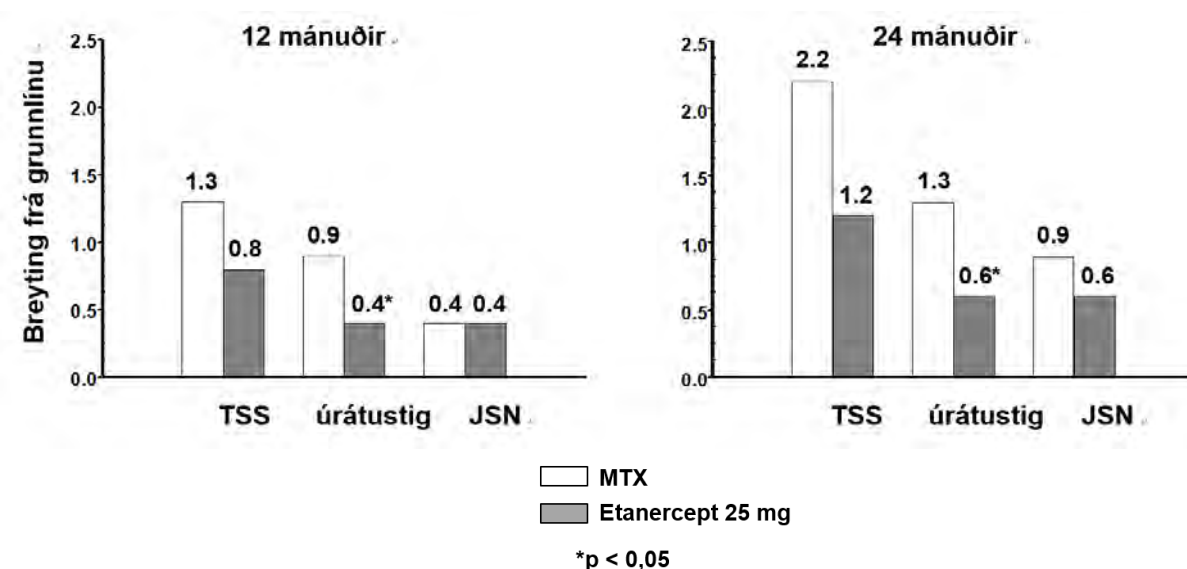
Um það bil 15% af þátttakendum sem fengu etanercept náðu ACR 70 svörun eftir 3 mánuði og 6 mánuði samanborið við minni en 5% þátttakenda í lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum í etanercept hópnum kom klínísk svörun venjulega fram 1 til 2 vikum eftir að meðferð hófst og næstum því allir höfðu svarað meðferð eftir 3 mánuði. Skammtaháð svörun kom fram, svörun við 10 mg skammtinum lá á milli svörunar við lyfleysu og við 25 mg skammtinum. Etanercept var marktækt betra en lyfleysa í öllum þáttum sem ACR mælikvarðinn tekur til, sem og öðrum þáttum iktsýki sem ACR tekur ekki tillit til, svo sem morgunstirðleika. Á þriggja mánaða fresti var spurningalisti lagður fyrir sjúklinga til að meta heilsu þeirra (HAQ, Health Assessment Questionnaire). Spurt var um fötlun, lífsprótt, geðheilsu, almennt heilsuástand og ýmsa heilsufarsþætti tengda iktsýki. Eftir 3 og 6 mánuði höfðu orðið framfarir hjá þátttakendum í etanercept hópnum í öllum undirflokkum HAQ í samanburði við þá höfðu lyfleysu.

Eftir að meðhöndlun með etanercepti var hætt, komu liðbólgu einkenni almennt fram innan mánaðar. Samkvæmt niðurstöðum úr opinni rannsókn, var sama svörun við etanercept hjá sjúklingum sem hófu meðferð að nýju eftir allt að 24 mánaða hlé og hjá sjúklingum sem höfðu fengið samfellda meðferð með etanercepti. Ending áframhaldandi svörunar hefur sést í allt að 10 ár í opinni framhaldsrannsókn, þegar sjúklingar fengu samfellda meðferð með etanercept.

Virgni etanercept var borin saman við metótrexat í slembiraðaðri samanburðar rannsókn með blindað mat á röntgenmyndum sem aðal endapunktur hjá, 632 fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (< 3 ára sjúkdómstími), sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður með metótrexati. Skammtar 10 eða 25 mg voru gefin undir húð, tvisvar í viku í allt að 24 mánuði. Skammtar af metótrexati voru frá 7,5 mg/viku og aukið smám saman upp í allt að 20 mg/viku á fyrstu 8 vikunum og meðferð var haldið áfram í allt að 24 mánuði. Bati var í samræmi við niðurstöður úr fyrri rannsóknum og hélst í allt að 24 mánuði og etanercept 25 mg byrjaði að verka innan tveggja vikna. Í upphafi var meðalútkoma úr HAQ spurningalistanum 1,4 – 1,5 sem gefur til kynna nokkra fötlun. Meðferð með etanercepti 25 mg sýndi verulegan bata eftir 12 mánuði, þar sem um 44% af sjúklingunum hafði náð eðlilegri heilsu miðað við svörun spurningalistans (minna en 0,5 stig á HAQ kvarða). Þessi bati hélst á seinna ári rannsóknarinnar.

Í rannsókninni voru liðbreytingar metnar með röntgen mynd og breytingar mældar sem TSS (Total Sharp Score), fleiður vegna bólgu og minnkað pláss milli liðamóta (JSN). Röntgenmyndir voru teknar af höndum/úlnliðum og fótum í upphafi og eftir 6,12 og 24 mánaða meðhöndlun. Skammtur af etanercepti 10 mg hafði ófrávikjanlega minni verkun á liðskemmdir en 25 mg skammtur. Etanercept 25 mg skammtur hafði marktækt meiri áhrif en metótrexat á úráttustig eftir bæði 12 og 24 mánuði meðferðar. Munurinn á TSS og minnkuðu liðbili var ekki tölfræðilega marktækur milli metótrexats og etanercepts 25 mg. Niðurstöður eru sýndar á mynd hér fyrir neðan.

Röntgenbreytingar: etanercept borið saman við metótrexat hjá sjúklingum með iktsýki í < 3 ár



Í annarri slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð voru bornir saman eftirfarandi þættir; klínísk virgni, öryggi og framvinda sjúkdóms eins og birtist á röntgenmynd hjá iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með etanercepti einu sér (25 mg tvisvar í viku), metótrexati einu sér (7,5 til 20 mg á viku, miðgildi 20 mg) eða bæði með etanercepti og metótrexati sem byrjað var að nota á sama tíma. Bornir voru saman 682 fullorðnir sjúklingar sem höfðu haft virka iktsýki frá 6 mánuðum til 20 ára (miðgildi 5 ár) og höfðu áður sýnt ófullnægjandi svörun við a.m.k. einu sjúkdómstemplandi gigtarlyfi, öðru en metótrexati.

Sjúklingahópurinn sem var samtímis meðhöndlaður með etanercepti og metótrexati hafði marktækt hærri ACR 20, ACR 50, ACR 70 svörun og framfarir metnar með DAS og HAQ gildum bæði eftir 24 og 52 vikur, en sjúklingar sem einungis fengu annað lyfið (sjá töflu hér að neðan). Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður etanercepts í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með etanercepti eða metótrexati.

Klínísk virkni eftir 12 mánuði: samanburður á etanercepti, metótrexati og samsettri meðferð með etanercepti og metótrexati hjá sjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár

Endapunktur		Metótrexat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metótrexat (n = 231)
ACR svörun ^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, Φ}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, Φ}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, Φ}
DAS	(Skor ^b) Upphaflegt mat	5,5	5,7	5,5
	(Skor ^b) Vika 52	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Rénun (remission) ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Grunngildi	1,7	1,7	1,8
	Vika 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Sjúklingar sem luku ekki 12 mánuðum í rannsókninni voru ekki taldir svara meðferð.

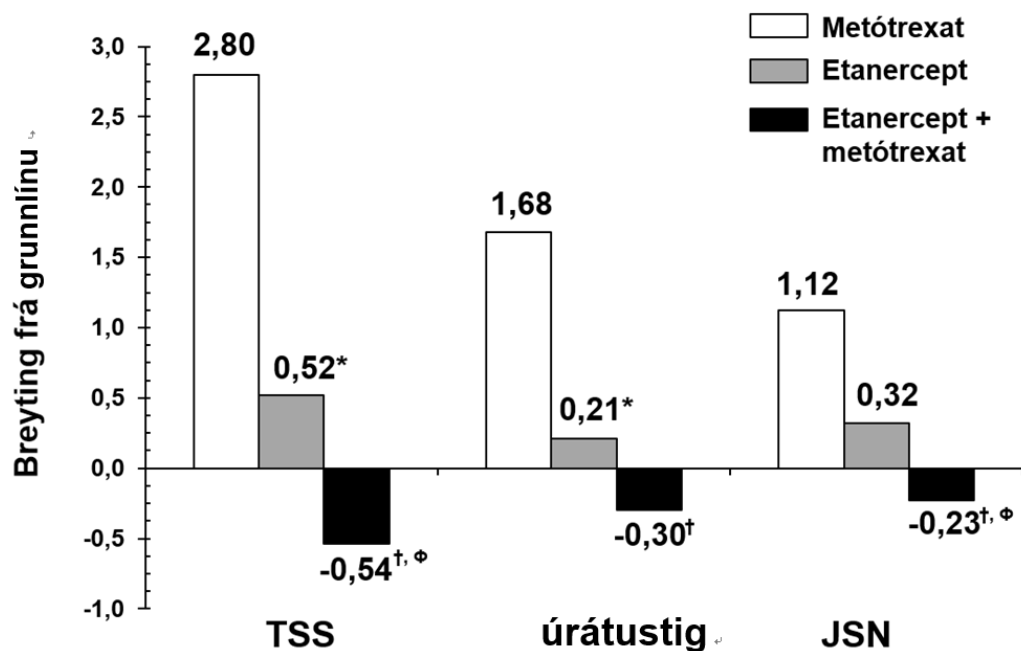
^b Gildi fyrir DAS (disease activity score) eru meðaltöl.

^c Rénun skilgreind sem DAS < 1,6.

Pör borin saman, p-gildi: † = p < 0,05 þegar etanercept + metótrexat eru borin saman við metótrexat
Φ = p < 0,05 þegar etanercept + metótrexat eru borin saman við etanercept.

Liðbreytingar metnar með röntgenmyndum eftir 12 mánuði voru marktækt minni hjá etanercept hópnum en hjá þeim sem tóku metótrexat, en meðhöndlun samtímis með báðum lyfjum var marktækt betri til að hægja á liðskemmdum en einlyfjameðferð með hvoru lyfi fyrir sig (sjá mynd að neðan).

Röntgenbreytingar: samanburður á etanercepti, metótrexati og samsettri meðferð með etanercepti og metótrexati hjá gigtarsjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár (niðurstöður fyrir 12 mánuði)



Pör borin saman, p-gildi: * = p < 0,05 etanercept borið saman við metótrexat, † = p < 0,05 etanercept + metótrexat borið saman við metótrexat og Φ = p < 0,05 etanercept + metótrexat borið saman við etanercept.

Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður etanercepts í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með etanercepti eða metótrexati. Á svipaðan hátt komu

yfirburðir etanercepts einlyfjameðferðar samanborið við metótrexat einlyfjameðferð einnig fram eftir 24 mánuði.

Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem svo að þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 24 mánuði, hærra hjá þeim sem fengu etanercept samtímis metótrexati en hjá þeim sem fengu etanercept eitt sér eða metótrexat eitt sér (62%, 50% og 36%, í sömu röð; $p < 0,05$). Munurinn á einlyfjameðferð með etanercepti og einlyfjameðferð með metótrexati var einnig marktækur ($p < 0,05$). Meðal þeirra sjúklinga í rannsókninni sem luku að fullu 24 mánaða meðferð var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði 78%, 70% og 61% í sömu röð.

Öryggi og verkun 50 mg etanercepts (tvær 25 mg inndælingar undir húð) gefið einu sinni í viku voru metin í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 420 sjúklingum með virka iktsýki. Í þessari rannsókn fengu 53 sjúklingar lyfleysu, 214 sjúklingar fengu 50 mg etanercept einu sinni í viku og 153 sjúklingar fengu 25 mg etanercept tvisvar í viku. Öryggi og verkun etanercepts sem gefið var á þessa tvo mismunandi vegu voru sambærileg hvað varðar áhrif á einkenni iktsýki eftir 8 vikur: gögn eftir 16 vikur sýndu hins vegar ekki fram á að aðferðirnar væru sambærilegar. Inndæling með einum skammti af 50 mg/ml af etanercepti jafngildir tveimur samtímis inndælingum af 25 mg/ml.

Fullorðnir sjúklingar með sóragigt

Verkun etanercepts var metin í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 205 sjúklingum með sóragigt. Sjúklingar voru á aldrinum 18 – 70 ára og með virka sóragigt (≥ 3 bólgur liðir og ≥ 3 aumur liðir) og með a.m.k. eina af eftirfarandi sjúkdómsmyndun: (1) gigt í miðjukjúku (DIP) til staðar; (2) fjölliðagigt (gigtarhnútar ekki til staðar en psoriasis til staðar); (3) skemmandi liðbólga (arthritis mutilans); (4) ósamhverf sóragigt, (5) hryggigt (spondylitis-like ankylosis). Sjúklingar höfðu einnig skellusóra með markhúðskemmdum ≥ 2 cm í þvermál.

Sjúklingar sem áður höfðu hlotið NSAID meðferð (86%), DMARDs (80%) og barkstera (24%). Sjúklingar á metótrexat meðferð (stöðugt í ≥ 2 mánuði) gátu haldið áfram á viðhaldsskammti þ.e.a.s. metótrexat ≤ 25 mg/ viku. Tvisvar í viku í 6 mánuði, var 25 mg skammtur af etanercepti eða lyfleysu gefinn undir húð (byggt á rannsóknum til að finna skammtastærð hjá sjúklingum með iktsýki). Við lok tvíblindu rannsóknarinnar gátu sjúklingar tekið þátt í langtíma opinni framhaldsrannsókn þannig að heildarlengd rannsóknar var allt að 2 ár.

Klínísk viðbrögð voru sýnd sem prósentuhlutfall sjúklinga sem náðu svörun 20, 50 og 70 skv. ACR og sem hlutfall þeirra sem sýndu bata skv. Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC). Samantekt á niðurstöðum má sjá í töflu hér á eftir.

Svörun hjá sóragigtarsjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu

Svörun við sóragigt		% sjúklinga	
		Lyfleysa n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Mánuður 3	15	59 ^b
	Mánuður 6	13	50 ^b
ACR 50	Mánuður 3	4	38 ^b
	Mánuður 6	4	37 ^b
ACR 70	Mánuður 3	0	11 ^b
	Mánuður 6	1	9 ^c
PsARC	Mánuður 3	31	72 ^b
	Mánuður 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanercept undir húð tvisvar í viku

^b $p < 0,001$, etanercept samanborið við lyfleysu

^c $p < 0,01$, etanercept samanborið við lyfleysu

Meðal sjúklinga með sóragigt sem fengu etanercept var klínísk svörun augljós við fyrstu endurkomu (4 vikur) og viðhélst allan meðferðartímann þ.e.a.s. í 6 mánuði. Etanercept var marktækt betra en lyfleysa í öllum mælingum á virkni sjúkdómsins ($p < 0,001$) og svörunin var svipuð hvort sem það var með eða án samtímis meðferð með metótrexati. Lífsgæði psoriasis sjúklinga voru metin á hverjum tímapunkti út frá fötlunarstuðli HAQ. Á hverjum tímapunkti var marktækur bati á fötlunarstigi hjá sjúklingum með sóragigt sem fengu meðferð með etanercepti, samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$).

Breytingar á röntgenmynd voru metnar í rannsókn á sóragigt. Í upphafi voru teknar röntgenmyndir af höndum og úlnliðum og síðan eftir 6, 12 og 24 mánuði. Breytingar á TSS (Total sharp score) eftir 12 mánuði sjást í töflunni hér að neðan. Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 12 mánuði, hærra hjá þeim sem fengu etanercept en hjá þeim sem fengu lyfleysu, (73% samanborið við 47% í sömu röð; $p \leq 0,001$). Áhrif etanercepts á versnun samkvæmt röntgenmynd, héldust hjá sjúklingum sem héldu áfram í meðferð á öðru ári. Í ljós kom að það hægðist á fjölíða liðskemmdum í útlímum hjá sjúklingum með sjúkdómseinkenni í mörgum samhverfum liðum.

Meðal (SF) árlegar breytingar á TSS frá upphafi

Tími	Lyfleysa (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Mánuður 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SF = staðalfrávik.

^a $p = 0,0001$.

Etanercept meðferð leiddi til bættrar hreyfigetu meðan á tvíblindu rannsókninni stóð og sá ávinningur hélst við langtímameðferð upp í 2 ár.

Ónógar sannanir eru fyrir virkni etanercepts hjá sjúklingum með liðsjúkdóm sem líkist hryggikt og psoriasis skemmandi liðbólgu (ankylosing spondylitis-like and arthritis mutilans psoriatic arthropathies) vegna þess hve fáir sjúklingar hafa verið rannsakaðir.

Engin rannsókn hefur verið gerð með 50 mg skammtaáætlun einu sinni í viku hjá sjúklingum með sóragigt. Staðfesting á verkun með gjöf einu sinni í viku hjá þessum sjúklingahópi er byggð á gögnum sjúklinga með hryggikt.

Fullorðnir sjúklingar með hryggikt

Verkun etanercepts við hryggikt var metin í þremur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum þar sem borin var saman gjöf 25 mg af etanercepti tvisvar í viku við lyfleysu. Heildarfjöldi sjúklinga sem tóku þátt var 401 sjúklingur og af þeim voru 203 meðhöndlaðir með etanercepti. Stærsta rannsóknin ($n = 277$) var gerð á sjúklingum á aldrinum 18-70 ára, sem höfðu virka hryggikt skilgreinda á sjónrænum kvarða (visual analogue scale) (VAS) með gildi ≥ 30 fyrir meðaltal af því hversu lengi morgunstirðleiki stóð yfir og hversu mikill hann var og VAS gildi ≥ 30 í a.m.k. tveimur af eftirfarandi þremur þáttum: heildarmat sjúklingsins; meðal VAS gildi fyrir bakverk að nóttu og heildarbakverk; meðaltal 10 spurninga á kvarða sem metur hryggikt (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Sjúklingar sem voru í meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, bólgueyðandi verkjalyfjum eða barksterum gátu haldið áfram þeirri meðferð á stöðugum skömmtum. Sjúklingar með stífa hryggjarliði í allri hryggjarsúlunni voru ekki teknir með í rannsóknina. Gefnir voru 25 mg skammtar af etanercepti (byggt á rannsókn til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki) eða lyfleysa, undir húð tvisvar í viku í 6 mánuði hjá 138 sjúklingum.

Aðalmælikvarði á verkun (ASAS 20) var $\geq 20\%$ framför í að minnsta kosti 3 af þeim 4 mengjum (domains) sem lágu til grundvallar við matið (heildarmat sjúklings, bakverkur, BASFI og bólгур) og að ekki hafði orðið eftirför í því mengi sem eftir var. Stuðst var við sömu skilyrði við ASAS 50 og 70 og miðaðvið 50% eða 70% framför.

Samanborið við lyfleysu leiddi meðhöndlun með etanercepti til marktæks bata skv. ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 strax eftir 2 vikna meðferð.

Svörun hjá hryggiktarsjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu

	% sjúklinga	
Svörun hjá hryggiktarsjúklingum	Lyfleysa n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 vikur	22	46 ^a
3 mánuðir	27	60 ^a
6 mánuðir	23	58 ^a
ASAS 50		
2 vikur	7	24 ^a
3 mánuðir	13	45 ^a
6 mánuðir	10	42 ^a
ASAS 70		
2 vikur	2	12 ^b
3 mánuðir	7	29 ^b
6 mánuðir	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanercept samanborið við lyfleysu

^b p = 0,002, etanercept samanborið við lyfleysu

Meðal sjúklinga með hryggikt sem fengu etanercept, var klínísk svörun greinileg við fyrstu endurkomu (2 vikur) og hélst í þá 6 mánuði sem rannsóknin stóð yfir. Svörun var svipuð hjá sjúklingum hvort sem þeir fengu samhliða meðferð í upphafi eða ekki.

Svipaðar niðurstöður fengust úr hinum hryggiktar rannsóknunum tveimur sem voru minni.

Í fjórðu rannsókninni voru öryggi og verkun 50 mg etanercepts (tveir 25 mg skammtar undir húð) sem gefið var einu sinni í viku, samanborið við 25 mg etanercept gefið tvisvar í viku, metið í tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 356 sjúklingum með virka hryggikt. Öryggi og verkun við gjöf 50 mg einu sinni í viku og 25 mg tvisvar í viku voru svipuð.

Fullorðnir sjúklingar með áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Rannsókn 1

Verkun etanercepts hjá sjúklingum með áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu (non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-AxSpa)) var metin í 12 vikna slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í rannsókninni var lagt mat á 215 fullorðna sjúklinga (aðlagð meðferðarþýði, *modified intent-to-treat population*) með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára að aldri), sem skilgreindir voru sem þeir sjúklingar sem uppfylltu skilyrði ASAS flokkunar á áslægum hryggbólusjúkdómi en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði sjúkdómsins. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID). Á tvíblinda tímabilinu fengu sjúklingar 50 mg etanercept einu sinni í viku eða lyfleysu í 12 vikur. Aðalmælikvarði á verkun (ASAS 40) var 40% framför í a.m.k. þremur af hinum fjórum flokkum ASAS og að ekki hafði orðið afturför í hinum flokkunum. Í kjölfar tvíblinda tímabilsins tók við opið tímabil, þar sem allir sjúklingar fengu etanercept 50 mg einu sinni í viku í allt að 92 vikur til viðbótar. Segulómun var gerð á spjaldlið og trygg til að meta bólgur við upphaf meðferðar og eftir 12 og 104 vikur.

Í samanburði við lyfleysu varð tölfræðilega marktæk framför skv. ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6 við meðferð með etanercepti. Marktæk framför kom einnig fram skv. ASAS sjúkdómshléi að hluta til (ASAS partial remission) og BASDAI 50. Niðurstöður í viku 12 koma fram í töflunni hér fyrir neðan.

Verkunarsvörun á nr-AxSpa í samanburðarrannsókn við lyfleysu: hlutfall sjúklinga sem náðu endapunktum

Tvíblind klínísk svörun í viku 12	Lyfleysa n = 106 til 109*	Etanercept n = 103 til 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS sjúkdómshlé að hluta til	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Hjá sumum sjúklingum fengust ekki fullkomin gögn fyrir hvern endapunkt

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: $p < 0,001$, ^b: $< 0,01$ og ^c: $< 0,05$ fyrir etanercept annars vegar og lyfleysu hins vegar

Í viku 12 var tölfræðilega marktæk framför í SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) skor fyrir spjaldlið samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu etanercept. Leiðrétt meðaltalsbreyting frá upphafsgildi var 3,8 fyrir sjúklinga sem fengu etanercept ($n = 95$) samanborið við 0,8 hjá þeim sem fengu lyfleysu ($n = 105$) ($p < 0,001$). Í viku 104 var meðaltalsbreyting frá upphafsgildi í SPARCC skori 4,64 fyrir spjaldlið ($n=153$) og 1,40 fyrir hrygg ($n=154$) samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu etanercept.

Hjá sjúklingum sem fengu etanercept var framför frá upphafsgildi fram í viku 12 marktækt meiri en hjá þeim sem fengu lyfleysu, samkvæmt flestum greiningum á heilsutengdum lífsgæðum og líkamlegri færni, þ.m.t. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score og SF-36 Physical Component Score.

Klínísk svörun hjá sjúklingum með nr-AxSpa sem fengu etanercept var greinileg við fyrstu skoðun (2 vikur) og var viðvarandi í meðferð sem stóð í 2 ár. Framfarir á heilsutengdum lífsgæðum og líkamsfærni héldust einnig við meðferð sem stóð í 2 ár. Engar nýjar öryggisupplýsingar komu fram á þessu 2 ára tímabili. Í viku 104 sýndi röntgenmynd á hrygg að sjúkdómurinn var kominn á annað stig báðum megin hjá 8 einstaklingum samkvæmt aðlöguðu New York Radiological Grade, sem bendir til áslægs hryggbólusjúkdóms.

Rannsókn 2

Í þessari fjölsetra, opinni 4. stigs, 3-tímabila rannsókn voru metin tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt og meðferð með etanercept hafin á ný hjá sjúklingum með virkan nr-AxSpa sem náðu viðunandi svörun (óvirkur sjúkdómur eins og skilgreint er með ASDAS-skori (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)) fyrir C-reactive prótein (CRP) lægra en 1,3) eftir 24 vikna meðferð.

209 fullorðnir sjúklingar með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára), skilgreindir sem þeir sjúklingar sem uppfylltu Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) flokkunarviðmið fyrir áslægan hryggbólusjúkdóm (en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði fyrir hryggikt), sem fengu jákvæðar niðurstöður í segulómsskoðun (virk bólga samkvæmt segulómsskoðun sem bendir sterklega til spjaldliðsbólgu í tengslum við hryggikt) og/eða jákvætt hsCRP (skilgreint sem mjög næmt C-reactive prótein [hsCRP] > 3 mg/l) og virk einkenni skilgreind með C-reactive prótein skori skv. ASDAS herra eða jafnt og 2,1 í skimunarheimsókn, fengu etanercept 50 mg vikulega í opinni rannsókn ásamt stöðugri meðhöndlun með bólgueyðandi gigtarlyfjum í ákjósanlegustu þolanlegu bólgueyðandi skömmtum í 24 vikur á 1. tímabilinu. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum. Í viku 24, voru 119 (57%) sjúklingar með óvirkan sjúkdóm og hófu þeir 2. tímabilið með 40-vikna fasa þar sem þeim var ekki gefið etanercept en þeir fengu áfram meðhöndlun með bólgueyðandi gigtarlyfjum. Aðalmælikvarði á virkni var endurkoma sjúkdómsins (skilgreint sem sökk skv. ASDAS herra eða jafnt og 2,1) innan 40 vikna eftir að meðferð með etanercept var hætt. Sjúklingar með endurkomu sjúkdóms fengu aftur meðferð með etanercept 50 mg vikulega í 12 vikur (3. tímabil).

Á 2. tímabilinu hækkaði hlutfall sjúklinga sem fengu ≥ 1 endurkomu úr 22% (25/112) í viku 4 í 67% (77/115) í viku 40. Í heild fengu 75% (86/115) sjúklinga endurkomu á einhverjum tíma innan 40 vikna eftir að meðferð með etanercept var hætt.

Lykilaukamarkmið rannsóknar 2 var að meta tíma fram að endurkomu eftir að meðferð með etanercept var hætt og auk þess að bera tíma fram að endurkomu saman við það sem kom fram hjá sjúklingum í rannsókn 1 sem uppfylltu þáttökuskilyrði fyrir fasann þar sem lyfjagjöf var hætt í rannsókn 2 en héldu áfram etanercept meðferð.

Miðgildistími fram að endurkomu eftir að meðferð með etanercept var hætt var 16 vikur (95% CI: 13-24 vikur). Færri en 25% sjúklinga í rannsókn 1 þar sem meðferð var ekki hætt fengu endurkomu á því sem jafngildir 40-vikum eins og á 2. tímabilinu í rannsókn 2. Tími fram að endurkomu var tölfraðilega marktækt styttri hjá einstaklingum sem hættu meðferð með etanercept (rannsókn 2) samanborið við einstaklinga sem fengu samfellda meðferð með etanercept (rannsókn 1), $p < 0,0001$.

Af þeim 87 sjúklingum sem tóku þátt í 3. tímabilinu og fengu aftur meðferð með etanercept 50 mg vikulega í 12 vikur, náðu 62% (54/87) aftur óvirkum sjúkdómi og 50% þeirra náðu því aftur innan 5 vikna (95% CI: 4-8 vikur).

Fullorðnir sjúklingar með skellupsoriasis

Etanercept er ráðlagt fyrir sjúklinga sem eru skilgreindir í kafla 4.1. Sjúklingar í markhópnum sem „hafa ekki svarað“ eru skilgreindir þannig að þeir hafi sýnt ófullnægjandi svörun (PASI < 50 eða PGA minna en gott) eða að sjúkdómurinn hafi versnað meðan á meðferð stóð þar sem gefnir voru fullnægjandi skammtar í nægjanlega langan tíma til að meta svörun með í það minnsta einni af þremur megin altækum meðferðum er taka til alls líkamans sem í boði eru.

Verkun etanercepts miðað við aðrar altækar meðferðir hjá sjúklingum með meðalsvæsin til svæsin psoriasis (sem svarar öðrum altækum meðferðum) hefur ekki verið metin með rannsóknum sem bera etanercept beint saman við aðrar altækar meðferðir. Í staðinn hefur öryggi og virkni etanercepts verið metið í fjórum slembuðum-, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Í öllum fjórum rannsóknunum var aðalendapunktur verkunar hlutfall sjúklinga með $\geq 75\%$ bata mælt með PASI kvarða (Psoriasis Area and Severity Index Score (PASI 75 svörun)) miðað við grunnildi eftir 12 vikna meðferð.

Rannsókn 1 var annars stigs rannsókn á sjúklingum með virkan en klínískt stöðugan skellupsoriasis sem náði til $\geq 10\%$ af líkamsyfirborði. Sjúklingarnir voru ≥ 18 ára. 112 sjúklingum var slembiraðað í hópa sem fengu etanercept 25 mg ($n = 57$) eða lyfleysu ($n = 55$) tvisvar í viku í 24 vikur.

Rannsókn 2 mat 652 sjúklinga með langvarandi skellupsoriasis og notað var sama viðmið til þess að velja sjúklinga og í rannsókn 1 að viðbættu því að gildi á PASI kvarða (psoriasissvæði og alvarleikagildi) varð að vera að lágmarki 10 þegar matið fór fram. Etanercept var gefið í skömmtunum 25 mg einu sinni í viku, 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg tvisvar í viku samfelld í 6 mánuði. Fyrstu 12 vikurnar á tvíblinda meðhöndlunartímabilinu fengu sjúklingar lyfleysu eða einn af áður nefndum þremur etanerceptskömmtum. Eftir 12 vikna meðhöndlun byrjuðu sjúklingar í lyfleysuhópnum að fá (25 mg tvisvar í viku) blint. Sjúklingar í hópnum þar sem var virk meðhöndlun héldu áfram í 24 vikur á þeim skammti sem þeir byrjuðu á í upphafi.

Rannsókn 3 náði yfir 583 sjúklinga og sjúklingar voru valdir inn á sama hátt og í rannsókn 2. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 25 mg eða 50 mg etanerceptskammt eða lyfleysu tvisvar í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 25 mg etanercept tvisvar í viku óblindað í 24 vikur í viðbót.

Rannsókn 4 náði yfir 142 sjúklinga sem valdir voru inn á svipaðan hátt og í rannsókn 2 og 3. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 50 mg etanerceptskammt eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 50 mg etanercept einu sinni í viku óblindað í 12 vikur í viðbót.

Eftir 12 vikur sýndu niðurstöður úr rannsókn 1 að marktækt fleiri sjúklingar voru með PASI 75 svörun í hópnum sem meðhöndlaður var með etanercept (30%) en í lyfleysu hópnum (2%) ($p < 0,0001$). Eftir 24 vikur höfðu 56% sjúklinganna í etanercepthópnum náð PASI 75 borið saman við 5% í lyfleysuhópnum. Mikilvægustu niðurstöður úr rannsóknum 2, 3 og 4 eru sýndar í töflu hér að neðan

Svörun hjá sjúklingum með psoriasis í rannsóknum 2, 3 og 4

Svörun (%)	Rannsókn 2					Rannsókn 3			Rannsókn 4		
	Lyfleysa	Etanercept				Lyfleysa	Etanercept		Lyfleysa	Etanercept	
		25 mg 2x viku		50 mg 2x viku			25 mg 2x viku	50 mg 2x viku		50 mg 1x viku	50 mg 1x viku
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193		n = 196	n = 196
	vika 12	vika 12	vika 24 ^a	vika 12	vika 24 ^a	vika 12	vika 12	vika 12	vika 12	vika 12	vika 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , hreint eða svo til hreint	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ borið saman við lyfleysu

^a Enginn tölfræðilegur samanburður við lyfleysu var gerður í viku 24 í rannsóknum 2 og 4 vegna þess að upphaflegi lyfleysuhópurinn fékk etanercept 25 mg tvisvar sinnum í viku eða 50 mg einu sinni frá viku 13 til 24.

^b Heildarmat húðlæknis (Dermatologist Static Global Assessment): Hreint eða svo til hreint er skilgreint sem 0 eða 1 á kvarðanum 0 til 5.

Meðal sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu etanercept kom fram marktæk svörun miðað við lyfleysu strax í fyrstu skoðun (2 vikur) og hélst hún í þær 24 vikur sem meðhöndlunin stóð yfir.

Í rannsókn 2 var einnig tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt, þar sem sjúklingar sem höfðu fengið bata á PASI um að minnsta kosti 50% í viku 24, voru látnir hætta meðferð. Fylgst var með sjúklingum eftir að meðferð var hætt, með tilliti til mikillar versnunar ($PASI \geq 150\%$ frá grunnlínu) og tíma fram að bakslagi (skilgreint sem minnkun um a.m.k. helming batans sem náðist frá grunnlínu til viku 24). Á tímabilinu sem lyfjagjöf var hætt, komu einkenni psoriasis smám saman til baka og var miðgildis tími bakslags sjúkdóms 3 mánuðir. Hvorki varð vart við afturkast sjúkdómsins né alvarlegar psoriasis-tengdar aukaverkanir. Vísbendingar voru um að endurmeðhöndlun með etanercepti hjá sjúklingum sem upphaflega svöruðu meðferð gæfi ávinning.

Af sjúklingunum í rannsókn 3 sem í upphafi var slembiraðað til að fá 50 mg tvisvar í viku og höfðu síðan fengið lækkaðan etanerceptskammt niður í 25 mg tvisvar í viku eftir 12 vikur héldu flestir (77%) PASI 75 svörun sinni í 36 vikur. Hjá sjúklingum sem fengu 25 mg tvisvar í viku yfir allt rannsóknartímabilið, hélt PASI 75 svörun áfram að aukast milli viku 12 og viku 36.

Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk etanercept í rannsókn 4 var með PASI 75 í viku 12 (38%), borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu (2%) ($p < 0,0001$). Sjúklingum sem fengu 50 mg einu sinni í viku alla rannsóknina, hélt áfram að batna og 71% náðu PASI 75 í viku 24.

Í langtíma (allt að 34 mánaða) opinni rannsókn þar sem etanercept var gefið án hlés, hélst klínísk svörun og öryggi var sambærilegt og í styttri rannsóknum.

Greining á gögnum úr klínískum rannsóknum sýndi engin lágmarkseinkenni sjúkdóms sem hjálpað gæti læknum að velja hentugasta skammt (tímabundinn eða langtíma). Því skal byggja val um tímabundna eða langtíma meðferð á mati læknis og þörfum einstakra sjúklinga.

Mótefni gegn etanercepti

Mótefni gegn etanercepti hafa fundist í sermi einstaklinga sem meðhöndlaðir voru með etanercepti. Þessi mótefni voru venjulega ekki hlutleysandi og skammvinn. Ekkert samhengi virðist vera á milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Lagt var mat á öryggi og verkun etanercepts í tveggja hluta rannsókn á 69 börnum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölleiðagerð og margs konar gerðir barnaliðagigtar (fjölleiðagigt, fáliðagigt, almenn upphafseinkenni). Sjúklingar á aldrinum 4 til 17 ára með meðal til svæsna sjálfvakta barnaliðagigt af fjölleiðagerð með óþol fyrir metótrexati tóku þátt í rannsókninni. Sjúklingar héldu áfram að taka staðlaðan skammt af bólgueyðandi lyfi (ekki stera) og/eða prednisoni ($< 0,2$ mg/kg/dag eða hámark 10 mg). Í fyrsta hluta rannsóknarinnar fengu allir sjúklingarnir 0,4 mg/kg (hámark 25 mg skammt) af etanercepti gefið undir húð tvisvar sinnum í viku. Í öðrum hluta rannsóknarinnar, var sjúklingum sem svöruðu klínískt á degi 90, slembiraðað í annaðhvort áframhaldandi meðferð með etanercepti eða lyfleysu í 4 mánuði og síðan var lagt mat á endurkomu sjúkdómsins. Lagt var mat á svörun með því að nota ACR Pedi 30, sem er skilgreint sem 30% bati í að minnsta kosti 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og 30% afturför í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildunum, þar með talið fjöldi bólginna liða, hreyfihömlun og alhliðamat læknis og sjúklings/foreldris, mat á starfshæfni og sökk. Endurkoma sjúkdóms var skilgreind sem 30% afturför í 3 af 6 JRA aðalviðmiðunargildum og 30% bati í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og í að minnsta kosti tveimur bólgnum liðum.

Í hluta 1 af rannsókninni, svöruðu 51 af 69 (74%) sjúklingum meðferð og héldu áfram í hluta 2 rannsóknarinnar. Í hluta 2, fengu 6 af 25 (24%) sjúklingum sem héldu áfram á etanercepti aftur einkenni samanborið við 20 af 26 (77%) í lyfleysuhópnum ($p = 0,007$). Miðgildi endurkomutíma sjúkdómsins var 116 dagar frá byrjun hluta 2 rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu etanercept en 28 dagar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sumir sjúklingar sem svöruðu meðferð á degi 90 og fóru inn í hluta 2 rannsóknarinnar og héldu áfram á etanercepti héldu áfram að batna frá þriðja mánuði fram yfir 7. mánuð meðan sjúklingar sem fengu lyfleysu urðu ekki betri.

Í opinni framhaldsrannsókn á öryggi lyfsins héldu 58 börn sem tekið höfðu þátt í fyrri rannsókninni (frá 4 ára aldri þegar þau hófu þátttöku) áfram að fá etanercept í allt að 10 ár. Tíðni alvarlegra aukaverkana og alvarlegra sýkinga jókst ekki við langtímanotkun.

Langtímaöryggi einlyfjameðferðar með etanercepti ($n = 103$), meðferðar með etanercepti ásamt metótrexati ($n = 294$) og einlyfjameðferðar með metótrexati ($n = 197$) var metið í allt að 3 ár í skrá yfir 594 börn á aldrinum 2 til 18 ára með sjálfvakta barnaliðagigt og voru 39 þeirra 2 til 3 ára. Í heild voru sýkingar algengari hjá sjúklingum sem fengu etanercept en hjá þeim sem aðeins fengu metótrexat (3,8% borið saman við 2%) og sýkingar sem tengdust notkun etanercepts voru alvarlegri.

Í annarri opinni rannsókn ($n = 127$), þar sem allir fengu sömu meðferð, fengu 60 sjúklingar með útbreidda fáliðagigt (extended oligoarthritis) (15 sjúklingar á aldrinum 2 til 4 ára, 23 sjúklingar á aldrinum 5 til 11 ára og 22 sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára), 38 sjúklingar með festumeinstengda liðagigt (enthesitis-related arthritis) (á aldrinum 12 til 17 ára) og 29 sjúklingar með sóragigt (á aldrinum 12 til 17 ára) etanercept í skömmtum sem námu 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) vikulega í 12 vikur. Meirihluti sjúklinga með hverja undirgerð sjálfvakinnar barnaliðagigtar náði ACR Pedi 30 viðmiðum og sýndi klínískar framfarir í viðbótarmælibreytum svo sem fjölda aumra liða og heildarmati læknis. Öryggissnið var sambærilegt og í öðrum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Af þeim 127 sjúklingum sem tóku þátt í aðalrannsókninni tóku 109 þátt í opnu framhaldsrannsókninni og var fylgt eftir í 8 ár til viðbótar í samtals allt að 10 ár. Í lok framhaldsrannsóknarinnar höfðu

84/109 (77%) sjúklingar lokið rannsókninni; 27 (25%) á meðan þeir voru að taka etanercept, 7 (6%) höfðu hætt meðferð vegna lítils/óvirks sjúkdóms; 5 (5%) höfðu byrjað aftur að nota etanercept eftir að hafa áður hætt meðferðinni og 45 (41%) höfðu hætt notkun etanercept (en voru áfram undir eftirliti); 25/109 (23%) sjúklinga hættu þátttöku í rannsókninni fyrir fullt og allt. Framförum á klínísku ástandi sem náðust í aðalrannsókninni var almennt viðhaldið með tilliti til allra endapunkta verkunar allt eftirlitstímabilið. Sjúklingar sem voru að taka etanercept gátu annaðhvort farið í valkvætt tímabil þar sem meðferðinni var hætt eða meðferðin var hafin á ný einu sinni meðan á framhaldsrannsókninni stóð, byggt á mat rannsakanda á klínískri svörun. 30 sjúklingar voru skráðir í tímabilið þar sem meðferð var hætt. Tilkynnt var að 17 sjúklingar voru með endurkomu (skilgreint sem $\geq 30\%$ versnun a.m.k. 3 af 6 ACR Pedi þáttum með $\geq 30\%$ framför hjá ekki fleiri en 1 af þeim 6 þáttum sem eftir eru og í að minnsta kosti 2 bólgnum liðum); miðgildistími fram að endurkomu eftir að notkun etanercept var hætt var 190 dagar. Hjá 13 sjúklingum var meðferð hafin á ný og miðgildistími fram að því að meðferð var hafin á ný frá því að meðferð var hætt var metinn 274 dagar. Vegna lítils gagnafjölda þarf að gæta varúðar við túlkun þessara niðurstaðna.

Öryggisnið var sambærilegt og í aðalrannsókninni.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem leggja mat á áhrif á áframhaldandi meðferð með etanercepti hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð eftir 3 mánuði. Ekki hafa heldur verið gerðar rannsóknir til að leggja mat á áhrif þess að minnka ráðlagða skammta af etanercepti eftir langtímanotkun lyfsins hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Börn með skellupsoriasis

Virgni etanercepts var metin með slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem 211 börn á aldrinum 4 -17 ára með meðalsvæsin til svæsin skellupsoriasis (skilgreint með sPGA stigafjölda ≥ 3 sem felur í sér $\geq 10\%$ af BSA (yfirborðsflatarmáli líkamans) og PASI ≥ 12). Hæfir sjúklingar voru þeir sem höfðu sögu um ljósameðferð, meðferð sem tók til alls líkamans eða fengu ekki viðunandi svörun með staðbundinni meðferð.

Sjúklingar fengu etanercept 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur. Fleiri sjúklingar sem slembiraðað var í etanercept hópin höfðu fengið jákvæða svörun í viku 12 (t.d. PASI 75) miðað við þá sem slembiraðað var í lyfleysuhópin.

Skellupsoriasis hjá börnum - niðurstöður eftir 12 vikur

	Etanercept 0,8 mg/kg einu sinni í viku (N = 106)	Lyfleysa (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „ekki til staðar“ eða „minniháttar“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Skammstöfun: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ miðað við lyfleysu.

Eftir 12 vikna tvíblindað meðferðartímabil fengu allir sjúklingar etanercept 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku í 24 vikur til viðbótar. Svörun sem sást á opna tímabilinu var svipuð þeirri sem sást á tvíblinda tímabilinu.

Á slembiröðuðu tímabili þar sem lyfjameðferð var hætt (randomised withdrawal period) fengu marktækt fleiri sjúklingar, sem var endurslembiraðað til að fá lyfleysu, sjúkdómsbakslog (tap á PASI 75 svörun) samanborið við sjúklinga sem var slembiraðað til að fá etanercept. Með áframhaldandi meðferð var svörun viðhaldið í allt að 48 vikur.

Langtímaöryggi og virgni etanercepts 0,8 mg/kg (allt að 50 mg) einu sinni í viku var metið í opinni framhaldsrannsókn á 181 barni með skellupsoriasis í allt að 2 ár umfram 48 vikna rannsóknartímabilið

sem lýst er hér að ofan. Langtímareynsla af etanercepti var almennt sambærileg við það sem sást í 48 vikna rannsókninni og engin ný öryggisatriði komu í ljós.

5.2 Lyfjahlvörf

Gildi etanercepts í sermi voru ákvörðuð með ELISA aðferð, sem einnig getur greint ELISA-næm umbrotsefni etanercepts.

Frásög

Etanercept frásogast hægt frá stungustað þegar það er gefið undir húð, hámarksþéttni næst 48 klst. eftir einstakan skammt. Nýting (absolute bioavailability) er 76%. Gert er ráð fyrir að styrkur í blóði við jafnvægi eftir gjöf lyfsins tvisvar í viku sé um það bil tvisvar sinnum hærri en eftir staka skammta. Hámarksþéttni í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum mældist að meðaltali $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, og flatarmálið undir blóðþéttiferli mældist $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{klst./ml}$ eftir gjöf staks 25 mg skammts af etanercepti undir húð.

Meðalþéttni í sermi við jafnvægi hjá iktsýkisjúklingum á meðferð með 50 mg etanercepts einu sinni í viku ($n = 21$) var $C_{\max}$ 2,4 mg/l, $C_{\min}$ 1,2 mg/l og AUC var $297 \text{ mg} \times \text{klst./l}$ og hjá iktsýkisjúklingum í meðferð með 25 mg etanercepti tvisvar í viku ($n = 16$) var $C_{\max}$ 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,4 mg/l og AUC var $316 \text{ mg} \times \text{klst./l}$. Í opinni, stakskammta víxlunarrannsókn (crossover study) á heilbrigðum sjálfboðaliðum í tveimur meðhöndlunarhópum kom fram að stök inndæling með etanercepti 50 mg/ml jafngildi tveimur samtímis inndælingum með 25 mg/ml.

Í þýðisrannsókn á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með hryggikt var AUC fyrir etanercept við jafnvægi $466 \mu\text{g} \times \text{klst./ml}$ fyrir 50 mg etanercepti einu sinni í viku og $474 \mu\text{g} \times \text{klst./ml}$ fyrir 25 mg tvisvar í viku.

Dreifing

Blóðþéttnikúrfa etanercepts er tvíveldisfallkúrfa. Dreifingarrúmmál eftir einstakan skammt af etanercepti er 7,6 l, á meðan dreifingarrúmmálið eftir endurtekna skammta er 10,4 l.

Brotthvarf

Etanercept skilst hægt út úr líkamanum. Helmingunartími er langur, u.þ.b. 70 klst. Úthreinsun er u.þ.b. 0,066 l/klst. hjá sjúklingum með iktsýki, aðeins minni en hjá heilbrigðum, en þar er hún 0,11 l/klst. Auk þess eru lyfjahlvörf etanercepts svipuð hjá iktsýkisjúklingum, hryggiktarsjúklingum og sjúklingum með skellupsoriasis.

Ekki er munur á lyfjahlvörfum hjá konum og körlum.

Línulegt samband

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif skammtastærðar á lyfjahlvörfin, en engar vísbendingar eru um mettun á útskilnaði á skammtabilinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þó útskilnaður á geislavirkni eigi sér stað með þvagi hjá sjúklingum og sjálfboðaliðum sem fengu geislamerkt etanercept, kom ekki í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun. Skert nýrnastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Skert lifrastarfsemi

Ekki kom í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða lifrabilun. Skert lifrastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Aldraðir

Áhrif aldurs á lyfjahvörf voru rannsökuð í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með greiningu á styrk etanercepts í sermi. Áætluð úthreinsun og dreifingarrúmmál hjá sjúklingum 65 til 87 ára voru svipuð og hjá sjúklingum yngri en 65 ára.

Börn

Sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt

Í klínískri rannsókn á etanercepti á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölleiðagerð, fengu 69 sjúklingar (á aldrinum 4 til 17 ára) 0,4 mg etanercept/kg tvisvar í viku í þrjá mánuði. Blóðþéttiferlar voru svipaðir og hjá fullorðnum iktsýkisjúklingum. Úthreinsun hjá yngstu börnunum (4 ára) var minni (meiri úthreinsun ef tekið er tillit til þyngdar) en hjá eldri börnum (12 ára) og fullorðnum. Líkan fyrir skammtastærðir gefur til kynna að eldri börn (á aldrinum 10-17 ára) muni sýna svipuð gildi í sermi og fullorðnir en yngri börnin muni sýna umtalsvert lægri gildi.

Börn með skellupsoriasis

Börn með skellupsoriasis (á aldrinum 4 -17 ára) fengu 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg á viku) af etanercept einu sinni í viku í allt að 48 vikur. Meðalþéttni lágstyrks í sermi við jafnvægi var á bilinu 1,6 til 2,1 µg/ml í vikum 12, 24 og 48. Þessi meðalþéttni hjá börnum með skellupsoriasis var svipuð þeirri þéttni sem kom fram hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (meðhöndlaðir með 0,4 mg/kg etanercept tvisvar í viku, að hámarki 50 mg á viku). Þessi meðalþéttni var svipuð þeirri sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis sem fengu 25 mg etanercept tvisvar í viku.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum til að meta eituráhrif af völdum etanercepts var ekki hægt að ákveða þann skammt sem orsakaði eituráhrif og ekki var hægt að sýna fram á eiturverkanir í einstökum líffærum. Niðurstöður úr fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna gefa til kynna að etanercept sé ekki skaðlegt fyrir erfðaeefni (non-genotoxic). Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum og staðlað mat á frjósemi og eiturverkunum þess eftir burð hafa ekki verið framkvæmdar þar sem hjá nagdýrunum mynduðust hlutleysandi mótefni.

Etanercept olli ekki dauðsföllum eða sýndi merki um eituráhrif í músunum eða rottum eftir stakan 2.000 mg/kg skammt gefinn undir húð eða stakan 1.000 mg/kg skammt í bláæð. Ekki var hægt að ákvarða þann skammt sem olli eituráhrifum eða sýna fram á að eituráhrif í einstökum marklíffærum hjá cynomolgus öpum sem fengu lyfjagjöf undir húð tvisvar í viku í 4 eða 26 vikur í röð, í skammti (15 mg/kg) sem leiddi til flatarmáls undir blóðþéttiferli (AUC), byggt á sermiþéttni, sem var meira en 27 sinnum meiri en hjá mönnum eftir ráðlagðan 25 mg skammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósa

Natríum klóríð

Natríum tvívetnisfosfat einhýdrat

Tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprauturnar og lyfjapennana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir að sprauta eða lyfjapenni hefur verið tekin úr kælinum skal bíða í um það bil 30 mínútur til að leyfa Benepali lausninni í sprautunni eða lyfjapennanum að ná stofuhita. Hitið ekki upp á neinn annan hátt. Eftir það er mælt með að nota lyfið strax.

Það má geyma Benepali við allt að 30°C í samfelldan tíma í allt að 31 dag; eftir það má ekki setja lyfið í kæli á ný. Farga á Benepali ef það er ekki notað innan 31 dags eftir að það er tekið úr kæli.

6.5 Gerð íláts og innihald

50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Litlaus áfyllt sprauta úr gleri (tegund I) með nál úr ryðfríu stáli, nálarhulstri úr gúmmí og gúmmíbullu sem inniheldur 0,98 ml af lausn.

Benepali fæst í pakkningum með 4 áfylltum sprautum og fjölpakkningum með 12 (3 pakkningum með 4) áfylltum sprautum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Áfylltur lyfjapenni sem inniheldur áfyllta sprautu með Benepali. Sprautan inni í lyfjapennanum er gerð úr glæru gleri af tegund 1 og er með nál úr ryðfríu stáli af sporvidd 27, nálarhulstri úr gúmmí og gúmmíbullu.

Benepali fæst í pakkningum með 4 áfylltum lyfjapennum og fjölpakkningum með 12 (3 pakkningum með 4) áfylltum lyfjapennum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Áður en Benepali er gefið ætti að leyfa Benepali einnota áfylltu sprautunni að ná stofuhita (um það bil 30 mínútur). Ekki ætti að fjarlægja nálarhulstrið á meðan áfyllta sprautan nær stofuhita. Lausnin skal vera tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða ljósgul og hún kann að innihalda litlar hálf gagnsæjar eða hvítar próteinagnir.

Leiðbeiningar um gjöf má sjá í kafla 7 í fylgiseðli, "Leiðbeiningar fyrir notkun".

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Áður en inndæling er gefin ætti að leyfa Benepali einnota áfyllta lyfjapennanum að ná stofuhita (um það bil 30 mínútur). Ekki ætti að fjarlægja nálarhulstrið á meðan áfyllti lyfjapenninn nær stofuhita. Ef lausnin er skoðuð gegnum gluggann á hún að vera tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða ljósgul og hún kann að innihalda litlar hálf gagnsæjar eða hvítar próteinagnir.

Ítarlegar leiðbeiningar um lyfjagjöf koma fram í fylgiseðlinum, kafla 7, „Leiðbeiningar fyrir notkun“.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14 janúar 2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. nóvember 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
 - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir notkun etanercepts í hverju aðildarlandi verður markaðsleyfishafi að gera samkomulag um innihald og snið fræðsluáætlunar, þ.m.t. samskiptamiðla, fyrirkomulag dreifingar og aðra þætti áætlunarinnar við þar til bær yfirvöld í landinu.

Fræðsluáætluninni er ætlað að draga úr hættu á alvarlegum sýkingum.

Markaðsleyfishafinn skal, í hverju aðildarríki þar sem etanercept er markaðssett, tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn sem gert er ráð fyrir að ávísi etanercepti hafi aðgang að/fái afhent eftirfarandi fræðsluefni:

Sjúklingakort

- Etanercept meðferð getur aukið hættu á sýkingu
- Teikn eða einkenni þessa öryggisatriðis og hvenær leita skuli til heilbrigðisstarfsmanns
- Tengiliðaupplýsingar þess sem ávísar etanercepti

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (25 mg ÁFYLLT SPRAUTA)

1. HEITI LYFS

Benepali 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
etanercept

2. VIRKT EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 25 mg af etanercepti.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni:
Súkrósa, natríum klóríð, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, vatn
fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

4 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Togið til að opna

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Upplýsingar um önnur geymsluskilyrði er að finna í fylgiseðli.

Fargist (dags.): _____

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1074/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Benepali 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR MEÐ 8 OG 24 EININGUM (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Benepali 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
etanercept

2. VIRKT EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 25 mg af etanercepti.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Súkrósa, natríum klóríð, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, vatn
fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

Fjölþakking: 8 (2 þakkingar með 4) áfylltar sprautur
Fjölþakking: 24 (6 þakkingar með 4) áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Upplýsingar um önnur geymsluskilyrði er að finna í fylgiseðli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1074/006 fjölpakkningar með 8 áfylltum sprautum (2 pakkningar með 4)

EU/1/15/1074/007 fjölpakkningar með 24 áfylltum sprautum (6 pakkningar með 4)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Benepali 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**MILLIASKJA Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Benepali 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
etanercept

2. VIRKT EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 25 mg af etanercepti.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Súkrósa, natríum klóríð, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, vatn
fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

4 áfylltar sprautur
Ekki má selja hluta fjölpakkningar sér

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Togið til að opna

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Upplýsingar um önnur geymsluskilyrði er að finna í fylgiseðli.

Fargist (dags.):_____

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1074/006 fjölpakkningar með 8 áfylltum sprautum (2 pakkningar með 4)

EU/1/15/1074/007 fjölpakkningar með 24 áfylltum sprautum (6 pakkningar með 4)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Benepali 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**INNRI ASKJA (25 mg, 2 ÁFYLLTAR SPRAUTUR) ÁN BLUE BOX****1. HEITI LYFS**

Benepali 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
etanercept

2. VIRKT EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 25 mg af etanercepti.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Súkrósa, natríum klóríð, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, vatn
fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

2 áfylltar sprautur
Ekki má selja hluta.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Opnið

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Upplýsingar um önnur geymsluskilyrði er að finna í fylgiseðli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**13. LOTUNÚMER**

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Benepali 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN (25 mg ÁFYLLT SPRAUTA)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Benepali 25 mg stungulyf
etanercept

s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

25 mg/0,5 ml

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (50 mg ÁFYLLT SPRAUTA)****1. HEITI LYFS**

Benepali 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
etanercept

2. VIRKT EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 50 mg af etanercepti.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni:
Súkrósa, natríum klóríð, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, vatn
fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

4 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Togið til að opna

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Upplýsingar um önnur geymsluskilyrði er að finna í fylgiseðli.

Fargist (dags.): _____

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1074/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Benepali 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU MEÐ 12 (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Benepali 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
etanercept

2. VIRKT EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 50 mg af etanercepti.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Súkrósa, natríum klóríð, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, vatn
fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

FjölpaKKning: 12 (3 pakkningar með 4) áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Upplýsingar um önnur geymsluskilyrði er að finna í fylgiseðli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1074/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Benepali 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**MILLIASKJA Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Benepali 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
etanercept

2. VIRKT EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 50 mg af etanercepti.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Súkrósa, natríum klóríð, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, vatn
fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

4 áfylltar sprautur
Ekki má selja hluta fjölpakkningar sér

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Togið til að opna

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Upplýsingar um önnur geymsluskilyrði er að finna í fylgiseðli.

Fargist (dags.):_____

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1074/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Benepali 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**INNRI ASKJA (50 mg, 2 ÁFYLLTAR SPRAUTUR) ÁN BLUE BOX****1. HEITI LYFS**

Benepali 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
etanercept

2. VIRKT EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 50 mg af etanercepti.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Súkrósa, natríum klóríð, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, vatn
fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

2 áfylltar sprautur
Ekki má selja hluta.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Opnið

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Upplýsingar um önnur geymsluskilyrði er að finna í fylgiseðli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**13. LOTUNÚMER**

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Benepali 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN (50 mg ÁFYLLT SPRAUTA)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Benepali 50 mg stungulyf
etanercept
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 mg/1 ml

6. ANNÆÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (50 mg ÁFYLLTUR LYFJAPENNI)****1. HEITI LYFS**

Benepali 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 50 mg af etanercepti.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Súkrósa, natríum klóríð, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, vatn
fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

4 áfylltir lyfjapennar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Togið til að opna

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið áfylltu lyfjapennana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Upplýsingar um önnur geymsluskilyrði er að finna í fylgiseðli.

Fargist (dags.): _____

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1074/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Benepali 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU MEÐ 12 (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Benepali 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 50 mg af etanercepti.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Súkrósa, natríum klóríð, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum fosfat heptahýdrat, vatn fyrir
stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

Fjölpaakkning: 12 (3 paakkningar með 4) áfylltir lyfjapennar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu lyfjapennana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Upplýsingar um önnur geymsluskilyrði er að finna í fylgiseðli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1074/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Benepali 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MILLIASKJA Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Benepali 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 50 mg af etanercepti.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Súkrósa, natríum klóríð, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, vatn
fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

4 áfylltir lyfjapennar
Ekki má selja hluta fjölpakkingar sér

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Togið til að opna

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu lyfjapennana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Upplýsingar um önnur geymsluskilyrði er að finna í fylgiseðli.

Fargist (dags.):_____

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1074/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Benepali 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**INNRI ASKJA (50 mg, 2 ÁFYLLTIR LYFJAPENNAR) ÁN BLUE BOX****1. HEITI LYFS**

Benepali 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 50 mg af etanercepti.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Súkrósa, natríum klóríð, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat, vatn
fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

2 áfylltir lyfjapennar
Ekki má selja hluta.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Opnið

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu lyfjapennana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Upplýsingar um önnur geymsluskilyrði er að finna í fylgiseðli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**13. LOTUNÚMER**

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Benepali 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN (50 mg ÁFYLLTUR LYFJAPENNI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Benepali 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
etanercept
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 mg/1 ml

6. ANNÆÐ

Sjúklingakort
Benepali
etanercept

Á þessu korti er að finna mikilvægar öryggisupplýsingar sem þér þarf að vera kunnugt um áður en þú færð Benepali og meðan á meðferð stendur með Benepali. Ef þú skilur ekki þessar upplýsingar skaltu biðja lækinn að útskýra þær fyrir þér.

- Sýndu þeim læknum sem koma að meðferð þinni og barnsins kortið.

Sýkingar

Benepali getur aukið hættu á sýkingum sem geta reynst alvarlegar.

- Þú ætti ekki að nota Benepali ef þú ert með sýkingu. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækinn.
- Ef þú færð einkenni sem benda til sýkingar, svo sem hita, þrálátan hósta, þyngdartap eða sljóleika, skaltu leita læknishjálpar tafarlaust.
- Þú ættir að gangast undir berklapróf. Biddu lækinn að skrá dagsetningar og niðurstöður síðustu berklaskimunar hér fyrir neðan:

Próf: _____	Próf: _____
Dagsetning: _____	Dagsetning: _____
Niðurstöður: _____	Niðurstöður: _____

- Biddu lækinn að skrá niður önnur lyf sem þú tekur sem kunna að auka hættu á sýkingu.

_____	_____
_____	_____
_____	_____

Aðrar upplýsingar (fylltu út)

Nafn sjúklings: _____

Nafn læknis: _____

Sími læknis: _____

- Hafðu þetta kort á þér í 2 mánuði eftir síðasta skammtinn af Benepali þar sem aukaverkanir kunna að koma fram eftir síðasta skammtinn af Benepali.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Benepali 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu etanercept

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá sjúklingakort, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og á meðan á Benepali meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá þér eða barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Benepali og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Benepali
3. Hvernig nota á Benepali
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Benepali
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar fyrir notkun (sjá bakhlið)

1. Upplýsingar um Benepali og við hverju það er notað

Benepali inniheldur virka efnið etanercept.

Benepali er lyf sem búið er til úr tveimur próteinum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteins í líkamanum sem veldur bólgu. Benepali verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

Hægt er að nota Benepali hjá fullorðnum (18 ára og eldri) við meðferð á:

- meðal svæsinni til svæsinni **iktsýki**;
- **sóragigt**;
- svæsum **áslægum hryggbólgu sjúkdómi**, þ.m.t. **hryggigt**;
- meðal svæsum til svæsum **skellupsoriasis**.

Benepali er yfirleitt notað þegar aðrar mikið notaðar meðferðir hafa verið án fullnægjandi árangurs eða henta ekki.

Benepali er venjulega notað í samsettri meðferð með metótrexati við **iktsýki**, þó svo einnig sé hægt að nota það eitt sér ef metótrexat meðferð hentar ekki. Hvort sem það er notað eitt sér eða ásamt metótrexati, getur Benepali dregið úr liðskemmdum af völdum sjúkdómsins og aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með **sóragigt** í mörgum liðum, getur Benepali aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með **marga samhverfa sársaukafulla eða bólgu liði** (t.d. hendur, úlnliðir og fætur), getur Benepali hægt á skemmdum á liðum vegna sjúkdómsins.

Benepali er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglingum:

- Eftirtaldar gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:
 - Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira.
 - Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira.
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki.
- Svæsinn skellupsoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira og sem ekki hafa fengið næga svörun með (eða geta ekki notað) ljósameðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota Benepali

Ekki má nota Benepali

- ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með, eruð með **ofnæmi fyrir etanercepti** eða einhverju öðru **innihaldsefni lyfsins** (talin upp í kafla 6); Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af Benepali og hafa samband við lækni strax.
- ef þú eða barnið eruð með eða eigið á hættu að fá **alvarlega blóðsýkingu** sem kölluð er blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef þú eða barnið hafið **einhvers konar sýkingu**. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Benepali er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef þú eða barnið fáið ofnæmisviðbrögð eins og þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleika, sundl eða útbrot, sprautaðu þig ekki með meira af Benepali og hafðu strax samband við læknum.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef þú eða barnið fáið sýkingu eða eruð að fara í stóra skurðaðgerð, gæti læknum viljað fylgjast með Benepali meðferðinni.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið hafið átt það til að fá endurteknar sýkingar eða ert með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið hafið nýlega ferðast út fyrir Evrópu. Ef þú eða barnið sýnið merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldaþroll eða hósta skaltu strax hafa samband við læknum. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með hvort þú eða barnið fáið sýkingu eftir að þú hættir að nota Benepali.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Benepali, verður læknirinn að athuga hvort þú hefur einkenni um berkla, áður en þú byrjar á meðferð með Benepali. Það getur falið í sér nákvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjóstholi og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófana á að skrá á sjúklingakortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú eða barnið hafið fengið berkla, eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur sótthiti) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja læknum frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu B eða hafið einhvern tímann fengið hana. Læknirinn á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en þú eða barnið hefjið meðferð með Benepali. Meðferð með Benepali getur leitt til

endurvakningar á lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun Benepali.

- **Lifrabólga C:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu C. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með Benepali meðferðinni ef til þess kemur að sýkingin versni.
- **Truflanir á blóðmynd:** Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú eða barnið hafið einhver merki eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölvu. Slík einkenni geta bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva Benepali meðferðina.
- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með MS sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugabrota (bólur í augntaugum) eða þverrofsmænubólgu (sérstök tegund bólgu í mænu). Læknirinn mun ákvarða hvort Benepali sé ákjósanleg meðferð.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sjúkdómssögu um hjartabilun, þar sem gæta þarf varúðar við notkun á Benepali við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins) eða annars konar krabbamein áður en þú færð Benepali. Sjúklingar með svæsna iktsýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið í meiri hættu en almennt er á að fá eitilæxli. Börn og fullorðnir sem taka Benepali geta verið í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða annars konar krabbamein. Sum börn og ungmenni sem hafa fengið etanercept eða önnur lyf sem verka á sama hátt og etanercept hafa fengið krabbamein, þar með talda óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða. Sumir sjúklingar sem fá Benepali hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá þér eða barninu.
- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð útsett fyrir hlaupabólu meðan á Benepali meðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvort beita skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota Benepali við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú eða barnið í umsjá þinni hafið sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegener hnúðabólgu:** Benepali er ekki ætlað til notkunar á Wegener hnúðabólgu, sjaldgæfum bólgusjúkdómi. Ef þú eða barnið sem er í þinni umsjá eruð með Wegener hnúðabólgu, hafðu samband við lækinn.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sykursýki eða takið lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að þú eða barnið þurfið minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan Benepali er notað.
- **Bólusetningar:** Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa meðan á meðferð stendur með Benepali. Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú eða barnið eruð bólusett.

Börn og unglingar

Benepali er ekki ætlað til notkunar handa börnum og unglingum sem vega minna en 62,5 kg.

- **Bólusetning:** Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar Benepali. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa á meðan á Benepali meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni áður en þú eða barnið eruð bólusett.

Yfirleitt á ekki að nota Benepali hjá börnum með fjölíðagigt eða marglíðagigt yngri en 2 ára eða sem vega minna en 62,5 kg, hjá börnum með festumeinstengda líðagigt eða sóragigt yngri en 12 ára eða sem vega minna en 62,5 kg eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára eða sem vega minna en 62,5 kg.

Notkun annarra lyfja samhliða Benepali

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talið anakinra, abatacept eða súlfasalazín).

Þú eða barnið skulið **ekki nota** Benepali með lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota viðeigandi getnaðarvörn til þess að forðast þungun meðan á meðferð stendur með Benepali og í þrjár vikur eftir að meðferð er hætt.

Aðeins skal nota Benepali meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur.

Ef þú hefur fengið Benepali meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýkingarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir hafði fengið etanercept á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið etanercept eða svipuð lyf (TNF-hemla) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í annarri rannsókn kom engin aukin hættu á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið etanercept á meðgöngu. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið. Talaðu við lækinn ef þú vilt hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Benepali stendur. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðrum heilbrigðisstarfsmönnum um notkun Benepali á meðgöngu og meðan á brjóstagjöf stendur áður en ungbarnið fær eitthvert bóluefni.

Akstur og notkun véla

Engar upplýsingar liggja fyrir um það hvort notkun Benepali hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Benepali inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 25 mg, það er að segja nær laust við natríum.

3. Hvernig nota á Benepali

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Benepali of mikil eða lítil.

Notkun fyrir fullorðna (18 ára og eldri)

Iktisýki, sóragigt og áslægur hryggbólusjúkdómur, þ.m.t. hrygggigt

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku sem inndæling undir húð. Læknir gæti þó ákveðið aðra tíðni á inndælingu Benepali.

Skellupsoriasis

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Einnig getur verið að þér séu gefin 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur og síðan 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú átt að nota Benepali og hvort þörf er á endurmeðhöndlun byggt á svörum þinni. Ef Benepali hefur ekki haft neina virkni hjá þér eftir 12 vikna meðferð, getur verið að læknirinn hætti meðhöndlun með þessu lyfi.

Notkun handa börnum og unglingum

Skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglinginn er háð líkamsþyngd og sjúkdómnum.

Læknirinn mun ákveða réttan skammt fyrir barnið og ávísa viðeigandi styrk af etanercepti.

Börnum sem vega 62,5 kg eða meira má skammta 25 mg gefin tvisvar í viku eða 50 mg gefin einu sinni í viku með áfylltri sprautu eða áfylltum penna með föstum skammti.

Önnur etanercept lyf eru fáanleg í lyfjaformum sem henta fyrir börn.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölleiðagigt eða margleiðagigt frá 2 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira, eða festumeinstengda leiðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira, er 25 mg gefin tvisvar í viku eða 50 mg gefin einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira, er 50 mg og á að gefa einu sinni í viku. Hafi Benepali engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti lækinn ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

Læknirinn mun gefa þér ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og mælingu á hæfilegum skammti.

Lyfjagjöf og íkomuleið

Benepali er gefið með því að sprauta því undir húð (til notkunar undir húð).

Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að sprauta Benepali eru gefnar í kafla 7 “Leiðbeiningar fyrir notkun”. Ekki skal blanda Benepali lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrifa í dagbók hvaða vikudaga á að nota Benepali.

Ef notaður er stærri skammtur Benepali en mælt er fyrir um

Ef þú notaðir meira af Benepali en mælt er fyrir um (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skalt þú **tala strax við lækni eða lyfjafræðing**. Taktu alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Benepali

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta honum um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir, en þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að nota lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrr en komið er að næsta skammti á ekki að tvöfalda skammt (tveir skammtar sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Benepali

Einkenni geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmi

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, skal ekki nota meira Benepali. **Segðu læknum strax frá því eða farðu á næstu bráðamóttöku.**

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Þroti í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Taugaóstyrkur eða kvíði, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/eða hitatilfinning
- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphleyptir rauðir eða föllir húðfleckir oft með kláða)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofanefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða gagnvart Benepali, svo þú skalt leita strax læknishjálp.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju af eftirfarandi, getur þú eða barnið þurft á bráðri læknishjálp að halda.

- Merki um **alvarlega sýkingu** (þ.m.t. lungnabólgu, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar og blóðsýkingu) eins og hár hiti, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt,

- viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum;
- Merki um **truflun á blóðmynd** eins og blæðingar, marblettir eða fölvi;
- Merki um **taugatruflanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti;
- Merki um **hjärtabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreyta eða mæði við áreynslu, bólgnir ökkjar, tilfinning um fyllingu í hálsi eða kvið, mæði eða hósti að nóttu, blámi á nögglum eða vörum;
- Merki um **krabbamein**: Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. húð og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir gerð þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útvöxtur í húð;
- Merki um **sjálfsöfnæmisviðbrögð** (þar sem mótefni myndast sem geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón;
- Merki um rauða úlfa (lupus) eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið- eða vöðvaverkir eða þreyta;
- Merki um **bólgu í æðum** svo sem verkur, hiti, roði eða hiti í húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef einhver af ofangreindum einkennum koma fram, segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Aðrar aukaverkanir

Meðal þekktra aukaverkana Benepali eru eftirtaldar og þær algengustu eru taldar fyrst:

- Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Sýkingar (þar með talið kvef, skútabólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð); sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga) (koma sjaldnar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar; sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur nýlega verið notaður); og höfuðverkur.
- Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Öfnæmisviðbrögð; hiti; útbrot; kláði; mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (sjálfsmótefnamyndun).
- Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði (upphleyptir rauðir eða föllir húðflekki oft með kláða); augnbólga; psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkuð lifrarsím (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarsíma algeng); krampar eða verkir í kviðarholi, niðurgangur, þyngdartap eða blóð í hægðum (merki um þarmasjúkdóm).
- Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
Alvarleg öfnæmisviðbrögð (þar með taldar alvarlegar staðbundnar bólgur í húð og öngljóð); eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun á blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafeð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum (sjóntaugarþroti) eða þverrofsmænubólgu (sérstök gerð bólgu í mænu); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (einkenni geta meðal annars verið viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blóðrumyndunar og flögnun húðarinnar; bólga í lifur fyrir tilstilli eigin ónæmiskerfis (sjálfsónæmislifrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðnin sjaldgæf); ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki); bólga eða bandvefsmýndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexati er tíðni

bólgu eða bandvefsmyndunar í lungum sjaldgæf); húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); tækifærissýkingar (á borð við berkla og aðrar sýkingar sem koma fram þegar varnir líkamans gegn sjúkdómum minnka); regnbogaroði (húðútbrot ásamt bólgumyndun); æðabólga í húð (bólga í æðum húðarinnar); taugaskemmdir, þ.m.t. Guillain-Barré heilkenni (alvarlegur sjúkdómur sem getur haft áhrif á öndun og skemmt líffæri líkamans); skemmdir á örsmáum síum í nýrunum sem leiða til lélegrar nýrnastarfsemi (nýrnahnoðrabólga).

- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum) Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur; eitrunardreplosi húðþekju (lífshættulegur húðsjúkdómur).
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) Bjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); Kaposi-sarkmein (mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir; ofvirkjun hvítra blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni); endurvakning lifrabólgu B (sýking í lifur). Versnun á einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þróttleysi ásamt húðútbrotum); listería (bakteríusýking).

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglingum er svipuð því sem lýst er hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Benepali

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og umbúðum áfylltu sprautunnar á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir að sprautan hefur verið tekin úr kælinum skal **bíða í um það bil 30 mínútur til að leyfa Benepali lausninni í sprautunni að ná stofuhita**. Hitið ekki upp á neinn annan hátt. Eftir það er mælt með að nota lyfið strax.

Hægt að geyma Benepali utan kælskáps við hitastig að hámarki allt að 30°C í eitt skipti í allt að 31 dag; eftir það á ekki að geyma lyfið í kæli á ný. Farga á Benepali ef það er ekki notað innan 31 dags eftir að það var tekið úr kæli. Mælt er með því að skrá dagsetninguna sem Benepali er tekið úr kæli og dagsetninguna sem á að farga Benepali (ekki seinna en 31 degi eftir að lyfið er tekið úr kæli).

Skoðið lausnina í sprautunni. Hún á að vera tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða ljósgul og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálf gagnsæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit Benepali. Ekki skal nota lyfið ef það er upplitað eða skýjað eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitaðu til lyfjafræðings ef þú hefur áhyggjur af útliti lausnarinnar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Benepali inniheldur

- Virka innihaldsefnið er etanercept. Hver áfyllt sprauta, inniheldur 25 mg af etanercepti.
- Önnur innihaldsefni eru: súkrósi, natríum klóríð, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „Benepali inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Benepali og pakkingastærðir

Benepali er afhent sem áfyllt sprauta með tærri eða örlítið ópallýsandi, litlausri eða ljósgulri lausn (stungulyf).

Benepali fæst í pakkingum með 4 áfylltum sprautum, fjölpakkingum með 2 öskjum, sem hvor inniheldur 4 áfylltar sprautur, og fjölpakkingum með 6 öskjum, sem hver inniheldur 4 áfylltar sprautur. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Leiðbeiningar fyrir notkun

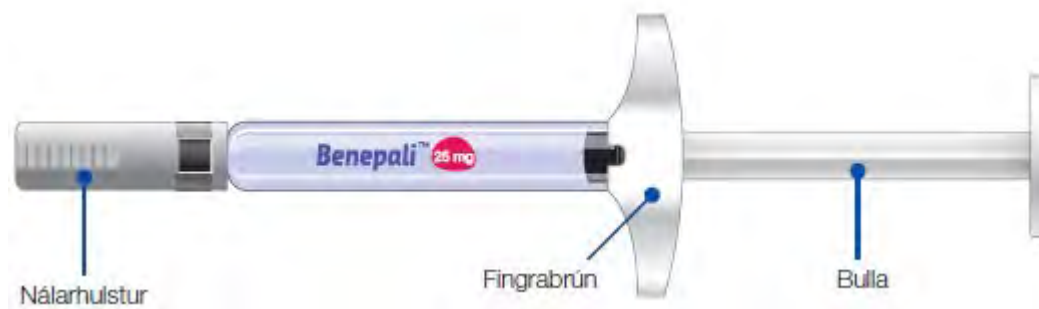
Lestu Leiðbeiningar fyrir notkun áður en notkun Benepali er hafin og í hvert skipti sem lyfinu er ávísað á ný. Hugsanlega hafa bæst við upplýsingar.

- **Ekki** reyna að gefa sjálf/ur inndælingu nema læknirinn eða hjúkrunarfræðingur hafi sýnt þér hvernig gefa skuli inndælingu.

Stök áfyllt sprauta inniheldur einn 25 mg skammt af Benepali.

Veldu vel upplýstan, hreinan flöt og safnaðu saman öllum þeim búnaði sem þú þarft á að halda:

- **Ný áfyllt sprauta með Benepali**



- o **Ekki** hrista áfylltu sprautuna.

Fylgir ekki með pakkningunni:

- **1 sprittþurrka, grisja og plástur**



- **Ílát fyrir beitt áhöld**



A. Áður en byrjað er

1. Skoðið áfylltu sprautuna:

Athugið fyrningardagsetninguna á áletrun áfylltu sprautunnar.

- **Ekki** nota áfylltu sprautuna eftir fyrningardagsetninguna.
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið á hart yfirborð. Innri hlutar sprautunnar kunna að hafa brotnað.
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef nálarhulstrið vantar eða það er ekki tryggilega fest.

2. Skoðið lausnina:

Skoðið lyfið í áfylltu sprautunni.

Lyfið á að vera tært eða örlítið ópallýsandi, litlaust eða ljósgult og það kann að innihalda litlar hvítar eða hálf gagnsæjar próteinagnir.

- **Ekki má** nota lausnina ef hún er upplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar.

3. Látið lyfið ná stofuhita:

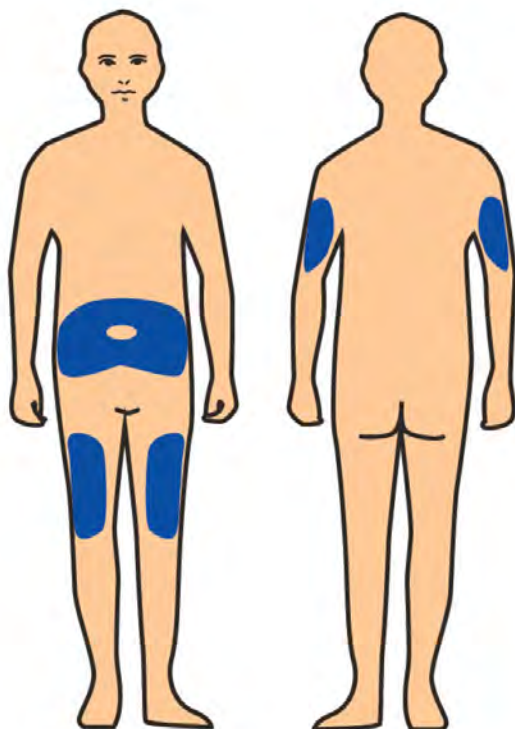
Takið eina áfyllta sprautu úr kæli og látið liggja við stofuhita í a.m.k. 30 mínútur fyrir

inndælingu.

Þetta er mikilvægt til þess að auðveldara og þægilegra sé að sprauta lyfinu.

- **Ekki** skal fjarlægja nálarhulstrið fyrr en þú ert reiðubúin/n til inndælingar.
- **Ekki** skal nota hitagjafa, svo sem örbylgjuofn eða heitt vatn, til þess að hita Benepali.

4. Veljið inndælingarstað:



Að framan

Að aftan

Áfyllta sprautan með Benepali er til inndælingar undir húð. Gefa skal inndælingu í læri, kvið eða afturhluta upphandleggs (sjá mynd vinstra megin).

Skiptu um stungustað fyrir hverja nýja inndælingu

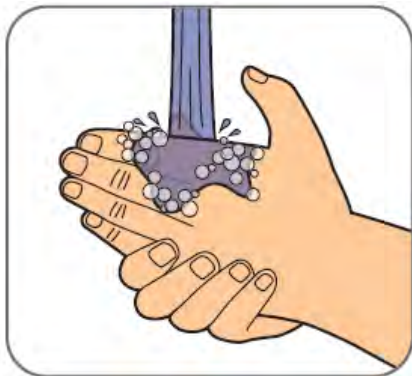
Ef þú sprautar í kvið skaltu velja stað sem er að minnsta kosti 5 cm frá nafla.

- Gefðu **ekki** lyfið á stað þar sem húðin er rauð, hörð, marin eða aum.
- Gefðu **ekki** lyfið á svæði með örum eða sliti.

Ef þú ert með psoriasis, skaltu **ekki** sprauta beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti, eða sár.

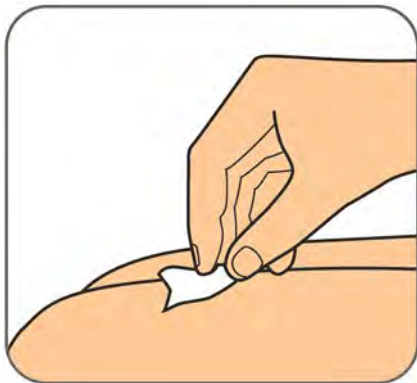
B. Inndælingarskref

Skref 1:



Þvoðu hendurnar með sápu og vatni.

Skref 2:

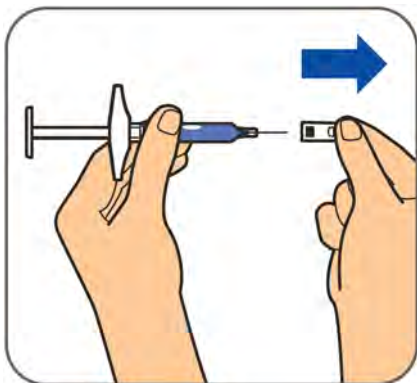


Strjúktu húðina á inndælingarstaðnum með sprittþurrku.

Sjá „Veljið inndælingarstað“ hvað varðar leiðbeiningar um val á inndælingarstað.

- Snertu **ekki** aftur þetta svæði fyrr en búið er að gefa lyfið.

Skref 3:



Togið nálarhulstrið beint af og fleygið því í ruslafötu eða ílát fyrir beitt áhöld.

Sjá „Veljið inndælingarstað“ hvað varðar leiðbeiningar um val á inndælingarstað.

- **Ekki** snúa nálarhulstrinu eða beygja það þegar það er fjarlægt þar sem það kann að skemma nálina.
- **Ekki** snerta bullupinnann þegar nálarhulstrið er fjarlægt.
- **Setjið aldrei hulstrið aftur á nálina.**

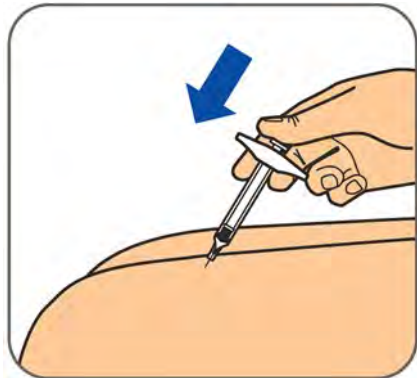
Skref 4:



Klíptu varlega í húðflipa á hreinsuðum inndælingarstað. Haltu áfylltu sprautunni við 45 gráðu horn gagnvart húðinni. Þrýstu nálinni alveg inn í húðina með snöggri hreyfingu.

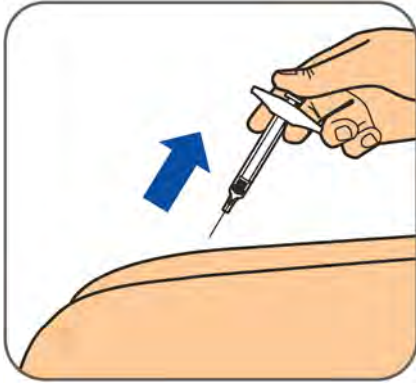
Þú getur sleppt húðinni sem klipið er í þegar nálinni hefur verið stungið alveg inn.

Skref 5:



Þrýstu varlega á stimpilinn til þess að sprauta inn allri Benepali lausninni.

Skref 6:



Þegar sprautan hefur verið tæmd skaltu fjarlægja nálina úr húðinni og gættu þess vandlega að halda henni í sömu stöðu og við inndælinguna.

- **Aldrei** skal setja lokið aftur á nálina. Slíkt getur leitt til áverka af völdum nálarstungu.

Förgun:



Farga skal nálinni í heilu lagi í samþykkt ílát fyrir beitt áhöld.

Fáðu leiðbeiningar hjá heilbrigðisaðila um það hvernig rétt sé að farga íláti fyrir beitt áhöld. Hægt er að kaupa ílát fyrir beitt áhöld í næsta apóteki.

- **Ekki** fleygja íláti fyrir beitt áhöld í heimilisrusl.
- **Ekki** endurvinnna.
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna með Benepali aftur.
- **Geymdu alltaf ílátið þar sem börn hvorki ná til né sjá.**

C. Umönnun á inndælingarstað

Ef smá blæðing á sér stað má þrýsta grisju yfir stungustaðinn.

- **Ekki** nudda stungustaðinn.

Ef þörf er á, má setja plástur á stungustaðinn.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Benepali 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu etanercept

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá sjúklingakort, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og á meðan á Benepali meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá þér eða barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Benepali og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Benepali
3. Hvernig nota á Benepali
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Benepali
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar fyrir notkun (sjá bakhlið)

1. Upplýsingar um Benepali og við hverju það er notað

Benepali inniheldur virka efnið etanercept.

Benepali er lyf sem búið er til úr tveimur próteinum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteins í líkamanum sem veldur bólgu. Benepali verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

Hægt er að nota Benepali hjá fullorðnum (18 ára og eldri) við meðferð á:

- meðal svæsinni til svæsinni **iktsýki**;
- **sóragigt**;
- svæsum **áslægum hryggbólgu sjúkdómi**, þ.m.t. **hryggigt**;
- meðal svæsum til svæsum **skellupsoriasis**.

Benepali er yfirleitt notað þegar aðrar mikið notaðar meðferðir hafa verið án fullnægjandi árangurs eða henta ekki.

Benepali er venjulega notað í samsettri meðferð með metótrexati við **iktsýki**, þó svo einnig sé hægt að nota það eitt sér ef metótrexat meðferð hentar ekki. Hvort sem það er notað eitt sér eða ásamt metótrexati, getur Benepali dregið úr liðskemmdum af völdum sjúkdómsins og aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með **sóragigt** í mörgum liðum, getur Benepali aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með **marga samhverfa sársaukafulla eða bólgu liði** (t.d. hendur, úlnliðir og fætur), getur Benepali hægt á skemmdum á liðum vegna sjúkdómsins.

Benepali er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglingum:

- Eftirtaldar gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:
 - Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira.
 - Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira.
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki.
- Svæsinn skellupsoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira og sem ekki hafa fengið næga svörun með (eða geta ekki notað) ljósameðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota Benepali

Ekki má nota Benepali

- ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með, eruð með **ofnæmi fyrir etanercepti** eða einhverju öðru **innihaldsefni lyfsins** (talin upp í kafla 6); Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af Benepali og hafa samband við lækni strax.
- ef þú eða barnið eruð með eða eigið á hættu að fá **alvarlega blóðsýkingu** sem kölluð er blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef þú eða barnið hafið **einhvers konar sýkingu**. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Benepali er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef þú eða barnið fáið ofnæmisviðbrögð eins og þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleika, sundl eða útbrot, sprautaðu þig ekki með meira af Benepali og hafðu strax samband við læknum.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef þú eða barnið fáið sýkingu eða eruð að fara í stóra skurðaðgerð, gæti læknum viljað fylgjast með Benepali meðferðinni.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið hafið átt það til að fá endurteknar sýkingar eða ert með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið hafið nýlega ferðast út fyrir Evrópu. Ef þú eða barnið sýnið merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldaþroll eða hósta skaltu strax hafa samband við læknum. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með hvort þú eða barnið fáið sýkingu eftir að þú hættir að nota Benepali.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Benepali, verður læknirinn að athuga hvort þú hefur einkenni um berkla, áður en þú byrjar á meðferð með Benepali. Það getur falið í sér nákvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjóstholi og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófana á að skrá á sjúklingakortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú eða barnið hafið fengið berkla, eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur sótthiti) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja læknum frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu B eða hafið einhvern tímann fengið hana. Læknirinn á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en þú eða barnið hefjið meðferð með Benepali. Meðferð með Benepali getur leitt til

endurvakningar á lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun Benepali.

- **Lifrabólga C:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu C. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með Benepali meðferðinni ef til þess kemur að sýkingin versni.
- **Truflanir á blóðmynd:** Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú eða barnið hafið einhver merki eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölvu. Slík einkenni geta bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva Benepali meðferðina.
- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með MS sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugapöta (bólur í augntaugum) eða þverrofsmænubólgu (sérstök tegund bólgu í mænu). Læknirinn mun ákvarða hvort Benepali sé ákjósanleg meðferð.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sjúkdómssögu um hjartabilun, þar sem gæta þarf varúðar við notkun á Benepali við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins) eða annars konar krabbamein áður en þú færð Benepali. Sjúklingar með svæsna iktsýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið í meiri hættu en almennt er á að fá eitilæxli. Börn og fullorðnir sem taka Benepali geta verið í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða annars konar krabbamein. Sum börn og ungmenni sem hafa fengið etanercept eða önnur lyf sem verka á sama hátt og etanercept hafa fengið krabbamein, þar með talda óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða. Sumir sjúklingar sem fá Benepali hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá þér eða barninu.
- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð útsett fyrir hlaupabólu meðan á Benepali meðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvort beita skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota Benepali við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú eða barnið í umsjá þinni hafið sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegener hnúðabólgur:** Benepali er ekki ætlað til notkunar á Wegener hnúðabólgu, sjaldgæfum bólgusjúkdómi. Ef þú eða barnið sem er í þinni umsjá eruð með Wegener hnúðabólgu, hafðu samband við lækinn.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sykursýki eða takið lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að þú eða barnið þurfið minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan Benepali er notað.
- **Bólusetningar:** Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa meðan á meðferð stendur með Benepali. Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú eða barnið eruð bóluset.

Börn og unglingar

Benepali er ekki ætlað til notkunar handa börnum og unglingum sem vega minna en 62,5 kg.

- **Bólusetning:** Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar Benepali. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa á meðan á Benepali meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni áður en þú eða barnið eruð bóluset.

Yfirleitt á ekki að nota Benepali hjá börnum með fjölíðagigt eða marglíðagigt yngri en 2 ára eða sem vega minna en 62,5 kg, hjá börnum með festumeinstengda líðagigt eða sóragigt yngri en 12 ára eða sem vega minna en 62,5 kg eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára eða sem vega minna en 62,5 kg.

Notkun annarra lyfja samhliða Benepali

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talið anakinra, abatacept eða súlfasalazín).

Þú eða barnið skulið **ekki nota** Benepali með lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota viðeigandi getnaðarvörn til þess að forðast þungun meðan á meðferð stendur með Benepali og í þrjár vikur eftir að meðferð er hætt.

Aðeins skal nota Benepali meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur.

Ef þú hefur fengið Benepali meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýkingarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir hafði fengið etanercept á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið etanercept eða svipuð lyf (TNF-hemla) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í annarri rannsókn kom engin aukin hættu á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið etanercept á meðgöngu. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið. Talaðu við lækinn ef þú vilt hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Benepali stendur. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðrum heilbrigðisstarfsmönnum um notkun Benepali á meðgöngu og meðan á brjóstagjöf stendur áður en ungbarnið fær eitthvert bóluefni.

Akstur og notkun véla

Engar upplýsingar liggja fyrir um það hvort notkun Benepali hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Benepali inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 50 mg, það er að segja nær laust við natríum.

3. Hvernig nota á Benepali

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Benepali of mikil eða lítil.

Notkun fyrir fullorðna (18 ára og eldri)

Iktisýki, sóragigt og áslægur hryggbólusjúkdómur, þ.m.t. hryggikt

Venjulegur skammtur er 50 mg einu sinni í viku sem inndæling undir húð. Læknir gæti þó ákveðið aðra tíðni á inndælingu Benepali.

Skellupsoriasis

Venjulegur skammtur er 50 mg einu sinni í viku.

Einnig getur verið að þér séu gefin 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur og síðan 50 mg einu sinni í viku.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú átt að nota Benepali og hvort þörf er á endurmeðhöndlun byggt á svörum þinni. Ef Benepali hefur ekki haft neina virkni hjá þér eftir 12 vikna meðferð, getur verið að læknirinn hætti meðhöndlun með þessu lyfi.

Notkun handa börnum og unglingum

Skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglinginn er háð líkamsþyngd og sjúkdómnum.

Læknirinn mun ákveða réttan skammt fyrir barnið og ávísar viðeigandi styrk af etanercepti.

Börnum sem vega 62,5 kg eða meira má skammta 25 mg gefin tvisvar í viku eða 50 mg gefin einu sinni í viku með áfylltri sprautu eða áfylltum penna með föstum skammti.

Önnur etanercept lyf eru fáanleg í lyfjaformum sem henta fyrir börn.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölleiðagigt eða margleiðagigt frá 2 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira, eða festumeinstengda leiðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira, er 25 mg gefin tvisvar í viku eða 50 mg gefin einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira, er 50 mg og á að gefa einu sinni í viku. Hafi Benepali engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti lækinn ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

Læknirinn mun gefa þér ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og mælingu á hæfilegum skammti.

Lyfjagjöf og íkomuleið

Benepali er gefið með því að sprauta því undir húð (til notkunar undir húð).

Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að sprauta Benepali eru gefnar í kafla 7 “Leiðbeiningar fyrir notkun”. Ekki skal blanda Benepali lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrifa í dagbók hvaða vikudaga á að nota Benepali.

Ef notaður er stærri skammtur Benepali en mælt er fyrir um

Ef þú notaðir meira af Benepali en mælt er fyrir um (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skalt þú **tala strax við lækni eða lyfjafræðing**. Taktu alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Benepali

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta honum um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir, en þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að nota lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrr en komið er að næsta skammti á ekki að tvöfalda skammt (tveir skammtar sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Benepali

Einkenni geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmi

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, skal ekki nota meira Benepali. **Segðu læknum strax frá því eða farðu á næstu bráðamóttöku.**

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Þroti í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Taugaóstyrkur eða kvíði, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/eða hitatilfinning
- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphleyptir rauðir eða föllir húðfleckir oft með kláða)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofanefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða gagnvart Benepali, svo þú skalt leita strax læknishjálp.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju af eftirfarandi, getur þú eða barnið þurft á bráðri læknishjálp að halda.

- Merki um **alvarlega sýkingu** (þ.m.t. lungnabólgu, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar og

blóðsýkingu) eins og hár hiti, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt, viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum;

- Merki um **truflun á blóðmynd** eins og blæðingar, marblettir eða fölví;
- Merki um **taugatruflanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti;
- Merki um **hjärtabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreyta eða mæði við áreynslu, bólgur ökkla, tilfinning um fyllingu í hálsi eða kvið, mæði eða hósti að nóttu, blámi á nögglum eða vörum;
- Merki um **krabbamein**: Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. húð og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir gerð þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útvöxtur í húð;
- Merki um **sjálfsöfnæmisviðbrögð** (þar sem mótefni myndast sem geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón;
- Merki um rauða úlfa (lupus) eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið- eða vöðvaverkir eða þreyta;
- Merki um **bólgu í æðum** svo sem verkur, hiti, roði eða hiti í húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef einhver af ofangreindum einkennum koma fram, segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Aðrar aukaverkanir

Meðal þekktra aukaverkana Benepali eru eftirtaldir og þær algengustu eru taldir fyrst:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Sýkingar (þar með talið kvef, skútabólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð); sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga) (koma sjaldnar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar; sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur nýlega verið notaður); og höfuðverkur.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Öfnæmisviðbrögð; hiti; útbrot; kláði; mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (sjálfsmótefnamyndun).
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði (upphleyptir rauðir eða föllir húðflekki oft með kláða); augnbólga; psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkuð lifrarendím (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarendíma algeng); krampar eða verkir í kviðarholi, niðurgangur, þyngdartap eða blóð í hægðum (merki um þarmasjúkdóm).
- **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
Alvarleg öfnæmisviðbrögð (þar með taldir alvarlegar staðbundnar bólgur í húð og önghljóð); eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun á blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafeð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum (sjóntaugarproti) eða þverrofsmænuþólgu (sérstök gerð bólgur í mænu); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (einkenni geta meðal annars verið viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blóðrúmyndunar og flögnun húðarinnar; bólga í lifur fyrir tilstilli eigin ónæmiskerfis (sjálfsonæmislifrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðin sjaldgæf); ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki); bólga eða

bandvefsmýndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexati er tíðni bólgu eða bandvefsmýndunar í lungum sjaldgæf); húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); tækifærissýkingar (á borð við berkla og aðrar sýkingar sem koma fram þegar varnir líkamans gegn sjúkdómum minnka); regnbogaroði (húðútbrot ásamt bólgumyndun); æðabólga í húð (bólga í æðum húðarinnar); taugaskemmdir, þ.m.t. Guillain-Barré heilkenni (alvarlegur sjúkdómur sem getur haft áhrif á öndun og skemmt líffæri líkamans); skemmdir á örsmáum síum í nýrunum sem leiða til lélegrar nýrnastarfsemi (nýrnahnoðrabólga).

- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum) Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur; eitrunardreplosi húðþekju (lífshættulegur húðsjúkdómur).
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) Bjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); Kaposi-sarkmein (mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir; ofvirkjun hvítra blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni); endurvakning lifrabólgu B (sýking í lifur). Versnun á einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þröttleysi ásamt húðútbrotum); listería (bakteríusýking).

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglingum er svipuð því sem lýst er hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Benepali

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og umbúðum áfylltu sprautunnar á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir að sprautan hefur verið tekin úr kælinum skal **bíða í um það bil 30 mínútur til að leyfa Benepali lausninni í sprautunni að ná stofuhita**. Hitið ekki upp á neinn annan hátt. Eftir það er mælt með að nota lyfið strax.

Hægt að geyma Benepali utan kælikáps við hitastig að hámarki allt að 30°C í eitt skipti í allt að 31 dag; eftir það á ekki að geyma lyfið í kæli á ný. Farga á Benepali ef það er ekki notað innan 31 dags eftir að það var tekið úr kæli. Mælt er með því að skrá dagsetninguna sem Benepali er tekið úr kæli og dagsetninguna sem á að farga Benepali (ekki seinna en 31 degi eftir að lyfið er tekið úr kæli).

Skoðið lausnina í sprautunni. Hún á að vera tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða ljósgul og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálf gagnsæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit Benepali. Ekki skal nota lyfið ef það er upplitað eða skýjað eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitaðu til lyfjafræðings ef þú hefur áhyggjur af útliti lausnarinnar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Benepali inniheldur

- Virka innihaldsefnið er etanercept. Hver áfyllt sprauta, inniheldur 50 mg af etanercepti.
- Önnur innihaldsefni eru: súkrósi, natríum klóríð, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „Benepali inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Benepali og pakkingastærðir

Benepali er afhent sem áfyllt sprauta með tærri eða örlítið ópallýsandi, litlausri eða ljósgulri lausn (stungulyf).

Benepali fæst í pakkingum með 4 áfylltum sprautum og fjölpakkingum með 3 öskjum sem hver inniheldur 4 áfylltar sprautur. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærðurÍtarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Leiðbeiningar fyrir notkun

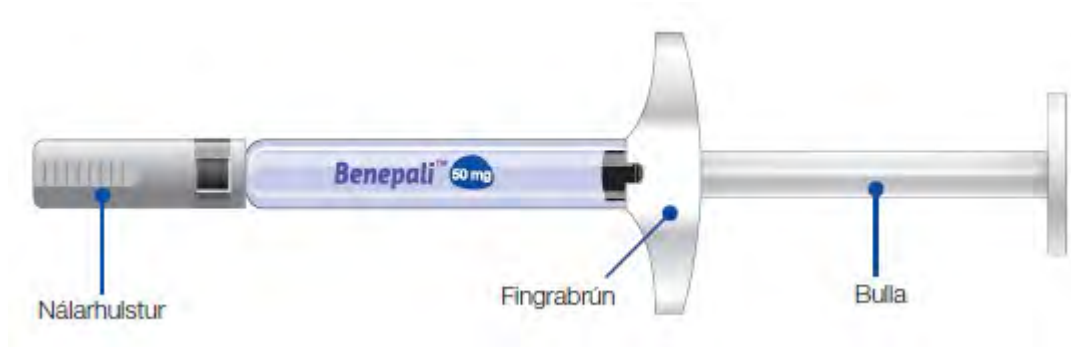
Lestu Leiðbeiningar fyrir notkun áður en notkun Benepali er hafin og í hvert skipti sem lyfinu er ávísað á ný. Hugsanlega hafa bæst við upplýsingar.

- **Ekki** reyna að gefa sjálf/ur inndælingu nema læknirinn eða hjúkrunarfræðingur hafi sýnt þér hvernig gefa skuli inndælingu.

Stök áfyllt sprauta inniheldur einn 50 mg skammt af Benepali.

Veldu vel upplýstan, hreinan flöt og safnaðu saman öllum þeim búnaði sem þú þarft á að halda:

- **Ný áfyllt sprauta með Benepali**



- o **Ekki** hrista áfylltu sprautuna.

Fylgir ekki með pakkningunni:

- **1 sprittþurrka, grisja og plástur**



- **Ílát fyrir beitt áhöld**



A. Áður en byrjað er

1. Skoðið áfylltu sprautuna:

Athugið fyrningardagsetninguna á áletrun áfylltu sprautunnar.

- **Ekki** nota áfylltu sprautuna eftir fyrningardagsetninguna.
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið á hart yfirborð. Innri hlutar sprautunnar kunna að hafa brotnað.
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef nálarhulstrið vantar eða það er ekki tryggilega fest.

2. Skoðið lausnina:

Skoðið lyfið í áfylltu sprautunni.

Lyfið á að vera tært eða örlítið ópallýsandi, litlaust eða ljósgult og það kann að innihalda litlar hvítar eða hálfagnsæjar próteinagnir.

- **Ekki má** nota lausnina ef hún er upplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar.

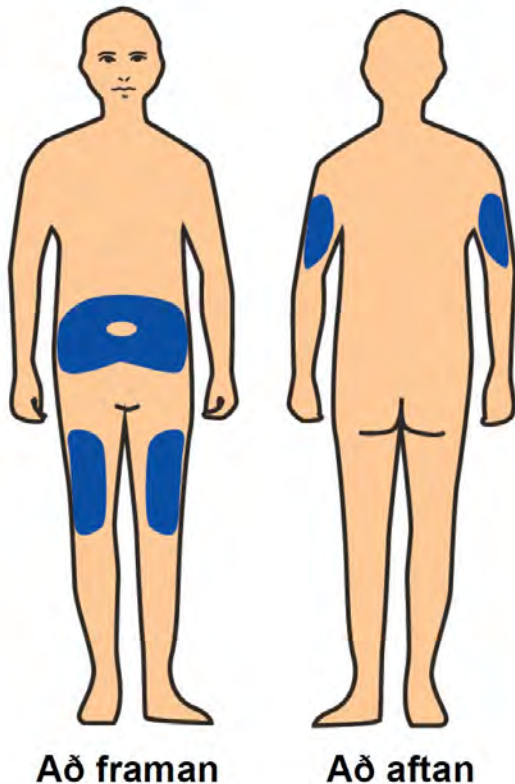
3. Látið lyfið ná stofuhita:

Takið eina áfyllta sprautu úr kæli og látið liggja við stofuhita í a.m.k. 30 mínútur fyrir inndælingu.

Þetta er mikilvægt til þess að auðveldara og þægilegra sé að sprauta lyfinu.

- **Ekki** skal fjarlægja nálarhulstrið fyrr en þú ert reiðubúin/n til inndælingar.
- **Ekki** skal nota hitagjafa, svo sem örbylgjuofn eða heitt vatn, til þess að hita Benepali.

4. Veljið inndælingarstað:



Áfyllta sprautan með Benepali er til inndælingar undir húð. Gefa skal inndælingu í læri, kvið eða afturhluta upphandleggs (sjá mynd vinstra megin).

Skiptu um stungustað fyrir hverja nýja inndælingu

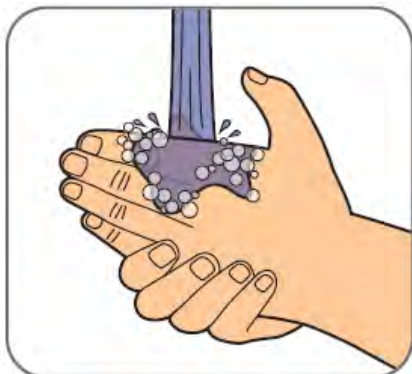
Ef þú sprautar í kvið skaltu velja stað sem er að minnsta kosti 5 cm frá nafla.

- Gefðu **ekki** lyfið á stað þar sem húðin er rauð, hörð, marin eða aum.
- Gefðu **ekki** lyfið á svæði með örum eða sliti.

Ef þú ert með psoriasis, skaltu **ekki** sprauta beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti, eða sár.

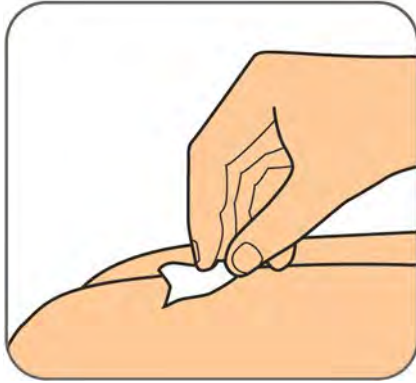
B. Inndælingarskref

Skref 1:



Þvoðu hendurnar með sápu og vatni.

Skref 2:

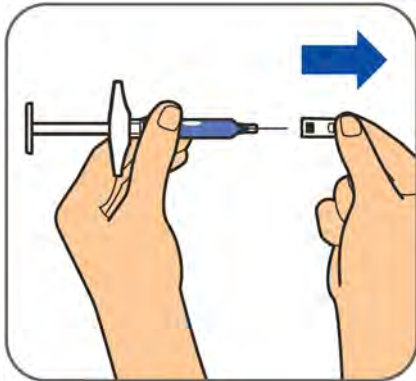


Strjúktu húðina á inndælingarstaðnum með sprittþurrku.

Sjá „Veljið inndælingarstað“ hvað varðar leiðbeiningar um val á inndælingarstað.

- Snertu **ekki** aftur þetta svæði fyrr en búið er að gefa lyfið.

Skref 3:



Togið nálarhulstrið beint af og fleygið því í ruslafötu eða ílát fyrir beitt áhöld.

Sjá „Veljið inndælingarstað“ hvað varðar leiðbeiningar um val á inndælingarstað.

- **Ekki** snúa nálarhulstrinu eða beygja það þegar það er fjarlægt þar sem það kann að skemma nálina.
- **Ekki** snerta bullupinnann þegar nálarhulstrið er fjarlægt.
- **Setjið aldrei hulstrið aftur á nálina.**

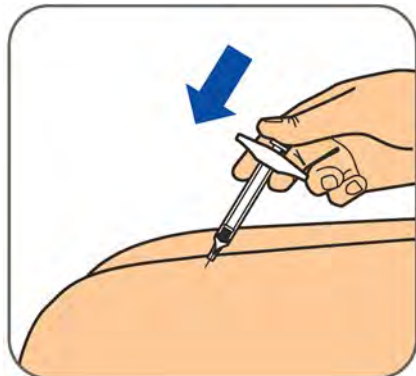
Skref 4:



Klíptu varlega í húðflipa á hreinsuðum inndælingarstað. Haltu áfylltu sprautunni við 45 gráðu horn gagnvart húðinni. Þrýstu nálinni alveg inn í húðina með snöggri hreyfingu.

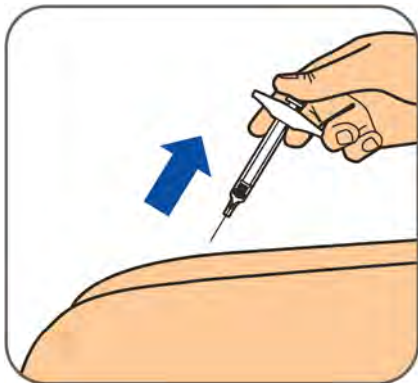
Þú getur sleppt húðinni sem klipið er í þegar nálinni hefur verið stungið alveg inn.

Skref 5:



Þrýstu varlega á stimpilinn til þess að sprauta inn allri Benepali lausninni.

Skref 6:



Þegar sprautan hefur verið tæmd skaltu fjarlægja nálina úr húðinni og gættu þess vandlega að halda henni í sömu stöðu og við inndælinguna.

- **Aldrei** skal setja lokið aftur á nálina. Slíkt getur leitt til áverka af völdum nálarstungu.

Förgun:



Farga skal nálinni í heilu lagi í samþykkt ílát fyrir beitt áhöld.

Fáðu leiðbeiningar hjá heilbrigðisaðila um það hvernig rétt sé að farga íláti fyrir beitt áhöld. Hægt er að kaupa ílát fyrir beitt áhöld í næsta apóteki.

- **Ekki** fleygja íláti fyrir beitt áhöld í heimilisrusl.
- **Ekki** endurvinnna.
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna með Benepali aftur.
- **Geymdu alltaf ílátið þar sem börn hvorki ná til né sjá.**

C. Umönnun á inndælingarstað

Ef smá blæðing á sér stað má þrýsta grisju yfir stungustaðinn.

- **Ekki** nudda stungustaðinn.

Ef þörf er á, má setja plástur á stungustaðinn.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Benepali 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna etanercept

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá sjúklingakort, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og á meðan á Benepali meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá þér eða barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Benepali og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Benepali
3. Hvernig nota á Benepali
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Benepali
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar fyrir notkun (sjá bakhlið)

1. Upplýsingar um Benepali og við hverju það er notað

Benepali inniheldur virka efnið etanercept.

Benepali er lyf sem búið er til úr tveimur próteinum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteins í líkamanum sem veldur bólgu. Benepali verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

Hægt er að nota Benepali hjá fullorðnum (18 ára og eldri) við meðferð á:

- meðal svæsinni til svæsinni **iktsýki**;
- **sóragigt**;
- svæsum **áslægum hryggbólgu sjúkdómi**, þ.m.t. **hryggigt**;
- meðal svæsum til svæsum **skellupsoriasis**.

Benepali er yfirleitt notað þegar aðrar mikið notaðar meðferðir hafa verið án fullnægjandi árangurs eða henta ekki.

Benepali er venjulega notað í samsettri meðferð með metótrexati við **iktsýki**, þó svo einnig sé hægt að nota það eitt sér ef metótrexat meðferð hentar ekki. Hvort sem það er notað eitt sér eða ásamt metótrexati, getur Benepali dregið úr liðskemmdum af völdum sjúkdómsins og aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með **sóragigt** í mörgum liðum, getur Benepali aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með **marga samhverfa sársaukafulla eða bólgu liði** (t.d. hendur, úlnliðir og fætur), getur Benepali hægt á skemmdum á liðum vegna sjúkdómsins.

Benepali er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglingum:

- Eftirtaldir gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:
 - Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira.
 - Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira.
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki.
- Svæsinn skellupsoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira og sem ekki hafa fengið næga svörun með (eða geta ekki notað) ljósameðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota Benepali

Ekki má nota Benepali

- ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með, eruð með **ofnæmi fyrir etanercepti** eða einhverju öðru **innihaldsefni lyfsins** (talin upp í kafla 6); Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af Benepali og hafa samband við lækni strax.
- ef þú eða barnið eruð með eða eigið á hættu að fá **alvarlega blóðsýkingu** sem kölluð er blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef þú eða barnið hafið **einhvers konar sýkingu**. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækningum áður en Benepali er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef þú eða barnið fáið ofnæmisviðbrögð eins og þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleika, sundl eða útbrot, sprautaðu þig ekki með meira af Benepali og hafðu strax samband við lækninginn.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef þú eða barnið fáið sýkingu eða eruð að fara í stóra skurðaðgerð, gæti lækningurinn viljað fylgjast með Benepali meðferðinni.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu lækningnum frá því ef þú eða barnið hafið átt það til að fá endurteknar sýkingar eða ert með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu lækningnum frá því ef þú eða barnið hafið nýlega ferðast út fyrir Evrópu. Ef þú eða barnið sýnið merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldaþroll eða hósta skaltu strax hafa samband við lækninginn. Lækningurinn getur ákveðið að fylgjast með hvort þú eða barnið fáið sýkingu eftir að þú hættir að nota Benepali.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Benepali, verður lækningurinn að athuga hvort þú hefur einkenni um berkla, áður en þú byrjar á meðferð með Benepali. Það getur falið í sér nákvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjóstholi og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófana á að skrá á sjúklingakortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir lækningnum frá því ef þú eða barnið hafið fengið berkla, eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur sótthiti) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja lækningnum frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu lækningnum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu B eða hafið einhvern tímann fengið hana. Lækningurinn á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en þú eða barnið hefjið meðferð með Benepali. Meðferð með Benepali getur leitt til endurvakningar á lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun Benepali.

- **Lifrabólga C:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu C. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með Benepali meðferðinni ef til þess kemur að sýkingin versni.
- **Truflanir á blóðmynd:** Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú eða barnið hafið einhver merki eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölva. Slík einkenni geta bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva Benepali meðferðina.
- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með MS sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugaþrota (bólur í augntaugum) eða þverrofsmænubólgu (sérstök tegund bólgu í mænu). Læknirinn mun ákvarða hvort Benepali sé ákjósanleg meðferð.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sjúkdómssögu um hjartabilun, þar sem gæta þarf varúðar við notkun á Benepali við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins) eða annars konar krabbamein áður en þú færð Benepali. Sjúklingar með svæna iktsýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið í meiri hættu en almennt er á að fá eitilæxli. Börn og fullorðnir sem taka Benepali geta verið í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða annars konar krabbamein. Sum börn og ungmenni sem hafa fengið etanercept eða önnur lyf sem verka á sama hátt og etanercept hafa fengið krabbamein, þar með talda óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða. Sumir sjúklingar sem fá Benepali hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá þér eða barninu.
- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð útsett fyrir hlaupabólu meðan á Benepali meðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvort beita skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota Benepali við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú eða barnið í umsjá þinni hafið sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegener hnúðabólgur:** Benepali er ekki ætlað til notkunar á Wegener hnúðabólgu, sjaldgæfum bólgusjúkdómi. Ef þú eða barnið sem er í þinni umsjá eruð með Wegener hnúðabólgu, hafðu samband við lækinn.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sykursýki eða takið lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að þú eða barnið þurfið minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan Benepali er notað.
- **Bólusetningar:** Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa meðan á meðferð stendur með Benepali. Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú eða barnið eruð bólusett.

Börn og unglingar

Benepali er ekki ætlað til notkunar handa börnum og unglingum sem vega minna en 62,5 kg.

- **Bólusetning:** Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar Benepali. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa á meðan á Benepali meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni áður en þú eða barnið eruð bólusett.

Yfirleitt á ekki að nota Benepali hjá börnum með fjölíðagigt eða marglíðagigt yngri en 2 ára eða sem vega minna en 62,5 kg, hjá börnum með festumeinstengda líðagigt eða sóragigt yngri en 12 ára eða sem vega minna en 62,5 kg eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára eða sem vega minna en 62,5 kg.

Notkun annarra lyfja samhliða Benepali

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talið anakinra, abatacept eða súlfasalazín).

Þú eða barnið skulið **ekki nota** Benepali með lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota viðeigandi getnaðarvörn til þess að forðast þungun meðan á meðferð stendur með Benepali og í þrjár vikur eftir að meðferð er hætt.

Aðeins skal nota Benepali meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur.

Ef þú hefur fengið Benepali meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýkingarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir hafði fengið etanercept á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið etanercept eða svipuð lyf (TNF-hemla) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í annarri rannsókn kom engin aukin hættu á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið etanercept á meðgöngu. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið. Talaðu við lækinn ef þú vilt hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Benepali stendur. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðrum heilbrigðisstarfsmönnum um notkun Benepali á meðgöngu og meðan á brjóstagjöf stendur áður en ungbarnið fær eitthvert bóluefni.

Akstur og notkun véla

Engar upplýsingar liggja fyrir um það hvort notkun Benepali hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Benepali inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 50 mg, það er að segja nær laust við natríum.

3. Hvernig nota á Benepali

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Benepali of mikil eða lítil.

Notkun fyrir fullorðna (18 ára og eldri)

Iktsýki, sóragigt og áslægur hryggbólgujúkdómur, þ.m.t. hryggikt

Venjulegur skammtur er 50 mg einu sinni í viku sem inndæling undir húð.

Læknir gæti þó ákveðið aðra tíðni á inndælingu Benepali.

Skellupsoriasis

Venjulegur skammtur er 50 mg einu sinni í viku.

Einnig getur verið að þér séu gefin 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur og síðan 50 mg einu sinni í viku.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú átt að nota Benepali og hvort þörf er á endurmeðhöndlun byggt á svörum þinni. Ef Benepali hefur ekki haft neina virkni hjá þér eftir 12 vikna meðferð, getur verið að læknirinn hætti meðhöndlun með þessu lyfi.

Notkun handa börnum og unglingum

Skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglinginn er háð líkamsþyngd og sjúkdómnum.

Læknirinn mun ákveða réttan skammt fyrir barnið og ávísa viðeigandi styrk af etanercepti. Börnum sem vega 62,5 kg eða meira má skammta 25 mg gefin tvisvar í viku eða 50 mg gefin einu sinni í viku með áfylltri sprautu eða áfylltum penna með föstum skammti.

Önnur etanercept lyf eru fáanleg í lyfjaformum sem henta fyrir börn.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölleiðagigt eða margleiðagigt frá 2 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira, eða festumeinstengda leiðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira, er 25 mg gefin tvisvar í viku eða 50 mg gefin einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri sem vega 62,5 kg eða meira, er 50 mg og á að gefa einu sinni í viku. Hafi Benepali engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti lækurinn ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

Læknirinn mun gefa þér ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og mælingu á hæfilegum skammti.

Lyfjagjöf og íkomuleið

Benepali er gefið með því að sprauta því undir húð (til notkunar undir húð).

Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að sprauta Benepali eru gefnar í kafla 7 “Leiðbeiningar fyrir notkun”. Ekki skal blanda Benepali lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrifa í dagbók hvaða vikudaga á að nota Benepali.

Ef notaður er stærri skammtur Benepali en mælt er fyrir um

Ef þú notaðir meira af Benepali en mælt er fyrir um (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skalt þú **tala strax við lækni eða lyfjafræðing**. Taktu alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Benepali

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta honum um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir, en þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að nota lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrr en komið er að næsta skammti á ekki að tvöfalda skammt (tveir skammtar sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Benepali

Einkenni geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmi

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, skal ekki nota meira Benepali. **Segðu læknum strax frá því eða farðu á næstu bráðamóttöku.**

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Þroti í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Taugaóstyrkur eða kvíði, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/eða hitatilfinning
- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphleyptir rauðir eða föllir húðfleckir oft með kláða)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofanefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða gagnvart Benepali, svo þú skalt leita strax læknishjálp.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju af eftirfarandi, getur þú eða barnið þurft á bráðri læknishjálp að halda.

- Merki um **alvarlega sýkingu** (þ.m.t. lungnabólgu, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar og blóðsýkingu) eins og hár hiti, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt,

- viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum;
- Merki um **truflun á blóðmynd** eins og blæðingar, marblettir eða fölvi;
- Merki um **taugatruflanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti;
- Merki um **hjärtabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreyta eða mæði við áreynslu, bólgnir ökkjar, tilfinning um fyllingu í hálsi eða kvið, mæði eða hósti að nóttu, blámi á nögglum eða vörum;
- Merki um **krabbamein**: Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. húð og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir gerð þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útvöxtur í húð;
- Merki um **sjálfsöfnæmisviðbrögð** (þar sem mótefni myndast sem geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón;
- Merki um rauða úlfa (lupus) eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið- eða vöðvaverkir eða þreyta;
- Merki um **bólgu í æðum** svo sem verkur, hiti, roði eða hiti í húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef einhver af ofangreindum einkennum koma fram, segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Aðrar aukaverkanir

Meðal þekktra aukaverkana Benepali eru eftirtaldar og þær algengustu eru taldar fyrst:

- Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Sýkingar (þar með talið kvef, skútabólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð); sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga) (koma sjaldnar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar; sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur nýlega verið notaður); og höfuðverkur.
- Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Öfnæmisviðbrögð; hiti; útbrot; kláði; mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (sjálfsmótefnamyndun).
- Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði (upphleyptir rauðir eða föllir húðflekki oft með kláða); augnbólga; psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkuð lifrarsím (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarsíma algeng); krampar eða verkir í kviðarholi, niðurgangur, þyngdartap eða blóð í hægðum (merki um þarmasjúkdóm).
- Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
Alvarleg öfnæmisviðbrögð (þar með taldar alvarlegar staðbundnar bólgur í húð og öngljóð); eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun á blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafeð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum (sjóntaugarþroti) eða þverrofsmænubólgu (sérstök gerð bólgu í mænu); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (einkenni geta meðal annars verið viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blóðrumyndunar og flögnun húðarinnar; bólga í lifur fyrir tilstilli eigin ónæmiskerfis (sjálfsónæmislifrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðnin sjaldgæf); ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki); bólga eða bandvefsmýndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexati er tíðni

bólgu eða bandvefsmyndunar í lungum sjaldgæf); húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); tækifærissýkingar (á borð við berkla og aðrar sýkingar sem koma fram þegar varnir líkamans gegn sjúkdómum minnka); regnbogaroði (húðútbrot ásamt bólgumyndun); æðabólga í húð (bólga í æðum húðarinnar); taugaskemmdir, þ.m.t. Guillain-Barré heilkenni (alvarlegur sjúkdómur sem getur haft áhrif á öndun og skemmt líffæri líkamans); skemmdir á örsmáum síum í nýrunum sem leiða til lélegrar nýrnastarfsemi (nýrnahnoðrabólga).

- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum) Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur; eitrunardreplosi húðþekju (lífshættulegur húðsjúkdómur).
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) Bjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); Kaposi-sarkmein (mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir; ofvirkjun hvítra blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni); endurvakning lifrabólgu B (sýking í lifur). Versnun á einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þróttleysi ásamt húðútbrotum); listería (bakteríusýking).

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglingum er svipuð því sem lýst er hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Benepali

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á umbúðum áfyllta lyfjapennans á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu lyfjapennana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir að áfyllti lyfjapenninn hefur verið tekin úr kælinum skal **bíða í um það bil 30 mínútur til að leyfa Benepali lausninni í lyfjapennanum að ná stofuhita**. Hitið ekki upp á neinn annan hátt. Eftir það er mælt með að nota lyfið strax.

Hægt að geyma Benepali utan kælskáps við hitastig að hámarki allt að 30°C í eitt skipti í allt að 31 dag; eftir það á ekki að geyma lyfið í kæli á ný. Farga á Benepali ef það er ekki notað innan 31 dags eftir að það var tekið úr kæli. Mælt er með því að skrá dagsetninguna sem Benepali er tekið úr kæli og dagsetninguna sem á að farga Benepali (ekki seinna en 31 degi eftir að lyfið er tekið úr kæli).

Skoðið lausnina í lyfjapennanum með því að skoða gegnsægja gluggann. Lausnin á að vera tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða ljósgul og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálfagnsæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit Benepali. Ekki skal nota lyfið ef það er upplitað eða skýjað eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitaðu til lyfjafræðings ef þú hefur áhyggjur af útliti lausnarinnar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Benepali inniheldur

- Virka innihaldsefnið er etanercept. Hver áfylltur lyfjapenni, inniheldur 50 mg af etanercepti.
- Önnur innihaldsefni eru: súkrósi, natríum klóríð, natríum tvívetnisfosfat einhýdrat, tvínatríum vetnisfosfat heptahýdrat og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „Benepali inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Benepali og pakkingastærðir

Benepali er afhent sem stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (stungulyf, lausn). Lyfjapenninn inniheldur tært eða örlítið ópallýsandi, litlaust eða ljósgult stungulyf, lausn (stungulyf).

Benepali fæst í pakkingum með 4 áfylltum lyfjapennum og fjölpakkingum með 3 öskjum sem hver inniheldur 4 áfyllta lyfjapenna. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærðurÍtarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Leiðbeiningar fyrir notkun

Lestu Leiðbeiningar fyrir notkun áður en notkun Benepali er hafin og í hvert skipti sem lyfinu er ávísað á ný. Hugsanlega hafa bæst við upplýsingar.

- **Ekki** reyna að gefa sjálf/ur inndælingu nema lækinn eða hjúkrunarfræðingur hafi sýnt þér hvernig gefa skuli inndælingu.

Stakur áfylltur lyfjapenni inniheldur einn 50 mg skammt af Benepali.

Veldu vel upplýstan, hreinan flöt og safnaðu saman öllum þeim búnaði sem þú þarft á að halda:

- **Nýr áfylltur lyfjapenni með Benepali**



- **Ekki** hrista áfyllta lyfjapennann.

Fylgir ekki með pakkningunni:

- **1 sprittþurrka, grisja og plástur**



- **Ílát fyrir beitt áhöld**



A. Áður en byrjað er

1. Skoðið áfyllta lyfjapennann:

Athugið fyrningardagsetninguna á áletrun áfyllta lyfjapennans.

- **Ekki** nota áfyllta lyfjapennann eftir fyrningardagsetninguna.
- **Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef hann hefur dottið á hart yfirborð. Innri hlutar lyfjapennans kunna að hafa brotnað.
- **Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef nálarhulstrið vantar eða það er ekki tryggilega fest.

2. Skoðið lausnina:

Skoðið lyfið í gegnum gluggann.

Lyfið á að vera tært eða örlítið ópallýsandi, litlaust eða ljósgult og það kann að innihalda litlar hvítar eða hálfagnsæjar próteinagnir.

- **Ekki** má nota lausnina ef hún er upplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar.

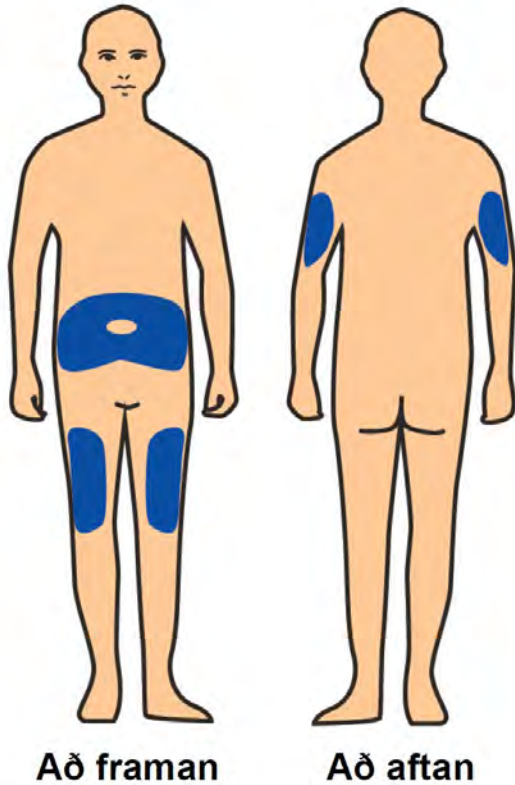
3. Látið lyfið ná stofuhita:

Takið einn áfylltan lyfjapenna úr öskjunni sem geymd er í kæli og látið liggja við stofuhita í a.m.k. 30 mínútur fyrir inndælingu.

Þetta er mikilvægt til þess að auðveldara og þægilegra sé að sprauta lyfinu.

- **Ekki** skal fjarlægja nálarlokið fyrr en þú ert reiðubúin/n til inndælingar.
- **Ekki** skal nota hitagjafa, svo sem örbylgjuofn eða heitt vatn, til þess að hita Benepali.

4. Veljið inndælingarstað:



Áfyllti lyfjapenninn með Benepali er til inndælingar undir húð. Gefa skal inndælingu í læri, kvið eða afturhluta upphandlegs (sjá mynd vinstra megin).

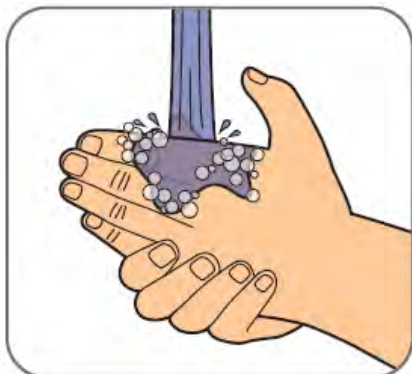
Skiptu um stungustað fyrir hverja nýja inndælingu.

Ef þú sprautar í kvið skaltu velja stað sem er að minnsta kosti 5 cm frá nafla.

- Gefðu **ekki** lyfið á stað þar sem húðin er rauð, hörð, marin eða aum.
- Gefðu **ekki** lyfið á svæði með örum eða sliti.
- Ef þú ert með psoriasis, skaltu **ekki** sprauta beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti, eða sár.

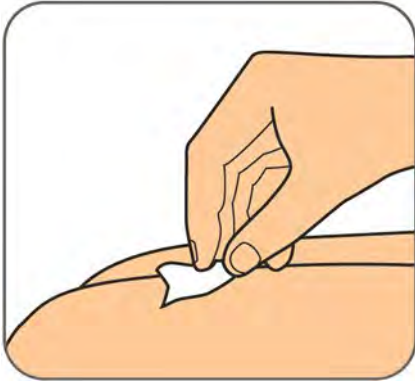
B. Inndælingarskref

Skref 1:



Þvoðu hendurnar með sápu og vatni.

Skref 2:

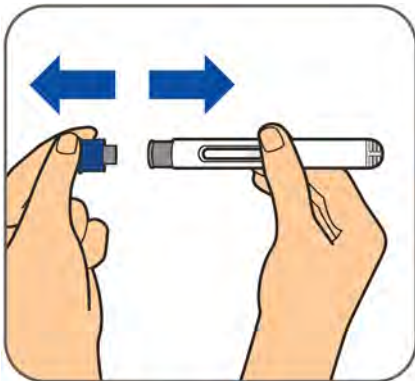


Strjúktu húðina á inndælingarstaðnum með sprittþurrku.

Sjá „Veljið inndælingarstað“ hvað varðar leiðbeiningar um val á inndælingarstað.

- Snertu **ekki** aftur þetta svæði fyrr en búið er að gefa lyfið.

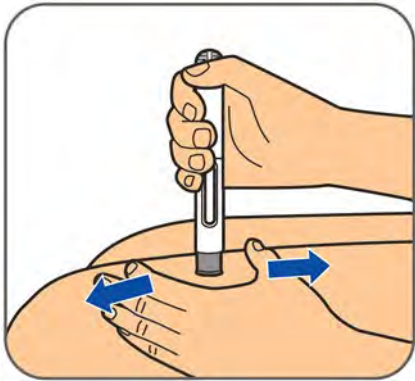
Skref 3:



Togaðu nálarlokið beint af og fleygðu því í ruslafötu eða ílát fyrir beitt áhöld.

- **Ekki** snúa upp á eða sveigja nálarlokið þegar það er fjarlægt þar sem slíkt getur skemmt nálina. Ekki setja lokið aftur á nálina.
- **Aldrei** skal setja lokið aftur á nálina.

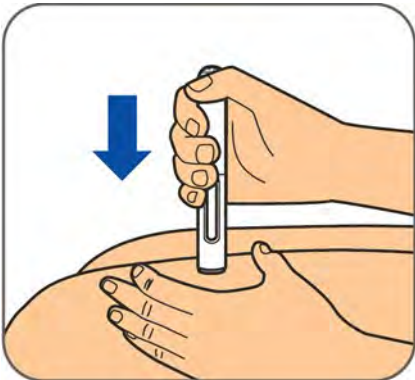
Skref 4:



Teygðu varlega á húðinni á hreinsuðum inndælingarstað. Haltu áfyllta lyfjapennanum við u.þ.b. 90 gráðu horn gagnvart húðinni.

- **Ekki** klípa í húðina.
- Þegar teygt er á húðinni myndast þéttur flötur.

Skref 5:



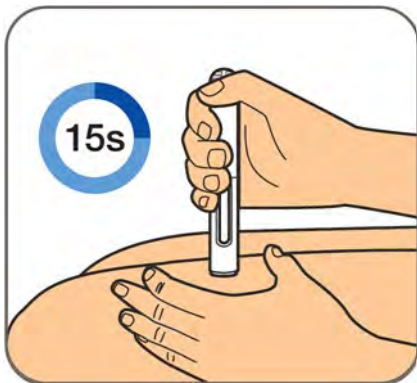
Þrýstu áfyllta lyfjapennanum þétt niður í svæðið til þess að hefja inndælingu.

Það heyrir smellur í tækinu þegar inndæling hefst.

Haltu áfyllta lyfjapennanum áfram þétt á staðnum.

Annar smellur heyrir í tækinu.

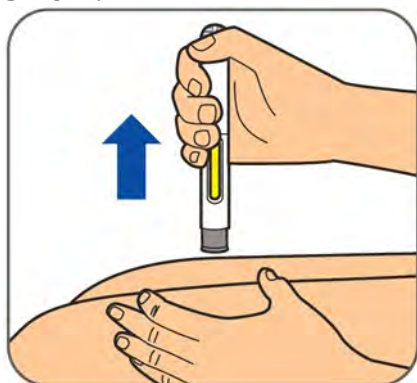
Skref 6:



Þegar annar smellur hefur heyrst skaltu telja hægt upp að 15 til þess að ganga úr skugga um að inndælingu sé lokið.

- **Ekki** sleppa þrýstingnum af inndælingarstaðnum fyrr en inndælingu er lokið.
- **Ekki** færa áfyllta lyfjapennann meðan á inndælingu stendur.

Skref 7:



Fjarlægðu tóma lyfjapennann af húðinni.

Nálaröryggisbúnaðurinn mun hylja nálina algjörlega.

Gakktu úr skugga um að guli bullupinninn birtist í glugganum til þess að staðfesta að heill skammtur hafi verið gefinn.

Förgun:



Farga skal tóma lyfjapennanum í samþykkt ílát fyrir beitt áhöld.

Fáðu leiðbeiningar hjá heilbrigðisaðila um það hvernig rétt sé að farga íláti fyrir beitt áhöld. Hægt er að kaupa ílát fyrir beitt áhöld í næsta apóteki.

- **Ekki** fleygja íláti fyrir beitt áhöld í heimilisrusl.
- **Ekki** endurvinnna.
- **Geymdu alltaf ílátið þar sem börn hvorki ná til né sjá.**

C. Umönnun á inndælingarstað

Ef smá blæðing á sér stað má þrýsta grisju yfir stungustaðinn.

- **Ekki** nudda stungustaðinn.

Ef þörf er á, má setja plástur á stungustaðinn.