

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benepali 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con la frazione Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione cellule ovariche di criceto Cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è da limpida a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro e ha un pH di $6,2 \pm 0,3$. L'osmolalità della soluzione è pari a 325 ± 35 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Benepali in associazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotressato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.

Benepali può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuo con il metotressato è inappropriato.

Benepali è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotressato.

Benepali, da solo o in associazione con metotressato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni d'età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotressato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotressato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

Artrite psoriasica

Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. Etanercept ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante

Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale non radiografica

Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Psoriasi a placche

Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotressato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Benepali deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica, della psoriasi a placche o della psoriasi pediatrica a placche. I pazienti trattati con Benepali devono essere provvisti della Scheda per il paziente.

Benepali è disponibile in dosaggi da 25 e 50 mg.

Posologia

Artrite reumatoide

La dose raccomandata è di 25 mg di etanercept somministrati due volte a settimana. In alternativa, 50 mg somministrati una volta a settimana si sono dimostrati sicuri ed efficaci (vedere paragrafo 5.1).

Artrite psoriasica, spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica

La dose raccomandata è di 25 mg di etanercept somministrati due volte a settimana o 50 mg somministrati una volta a settimana.

Per tutte le indicazioni sopra citate, i dati disponibili suggeriscono che di solito si ottiene una risposta clinica entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, il proseguimento della terapia deve essere attentamente riconsiderato.

Psoriasi a placche

La dose raccomandata di etanercept è di 25 mg somministrati due volte a settimana o 50 mg somministrati una volta a settimana. In alternativa, possono essere utilizzati 50 mg due volte a

settimana per un massimo di 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg due volte a settimana o da una dose di 50 mg una volta a settimana. Il trattamento con Benepali deve continuare fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 settimane. La terapia continua per un periodo superiore a 24 settimane può essere appropriata per alcuni pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane. Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Benepali, devono essere seguite le stesse istruzioni sulla durata del trattamento. La dose deve essere di 25 mg due volte a settimana o 50 mg una volta a settimana.

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

Anziani

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio. La posologia ed il modo di somministrazione sono uguali a quelli per gli adulti di età compresa tra i 18 ed i 64 anni.

Popolazione pediatrica

Benepali è disponibile esclusivamente sotto forma di siringa preriempita da 25 mg, siringa preriempita da 50 mg e penna preriempita da 50 mg. Pertanto, Benepali non può essere somministrato ai pazienti pediatrici che richiedono meno della dose piena di 25 mg o 50 mg. I pazienti pediatrici che richiedono una dose diversa dalla dose piena di 25 mg o 50 mg non devono ricevere Benepali. Se è necessaria una dose alternativa, devono essere utilizzati altri prodotti a base di etanercept che offrono questa possibilità.

Il dosaggio di etanercept per i pazienti pediatrici dipende dal peso corporeo. Nei pazienti di peso inferiore a 62,5 kg il dosaggio va accuratamente calcolato sulla base dei mg/kg, usando le formulazioni in polvere e solvente per soluzione iniettabile o le formulazioni in polvere per soluzione iniettabile (vedere di seguito i dosaggi per le singole indicazioni). I pazienti il cui peso è uguale o superiore a 62,5 kg possono usare sia la siringa preriempita sia la penna preriempita, a dosi fisse.

La sicurezza e l'efficacia di etanercept nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose), somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi o 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Ai bambini con artrite idiopatica giovanile con un peso inferiore ai 25 kg può essere più adeguato somministrare un flaconcino con il dosaggio da 10 mg.

Non sono stati effettuati studi clinici formali in bambini di età compresa tra i 2 e i 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indica che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, quando si somministra il prodotto settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale etanercept non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione artrite idiopatica giovanile.

Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a un massimo di 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Benepali, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale etanercept non è adatto ai bambini di età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche.

Modo di somministrazione

Benepali è per uso sottocutaneo (vedere paragrafo 6.6).

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Istruzioni dettagliate su variazioni involontarie del dosaggio o dello schema di assunzione, comprese le dosi dimenticate, sono fornite nella sezione 3 del foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con Benepali non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con Benepali, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Sono state riportate, con l'uso di etanercept, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in alcuni casi morte. Nell'esaminare i pazienti per valutare le infezioni, deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (es. esposizione a micosi endemiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con Benepali devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la somministrazione di Benepali deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di etanercept in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di Benepali in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

Tubercolosi

In pazienti trattati con etanercept sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con Benepali, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva (“latente”). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti su tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella Scheda per il Paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con Benepali non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva (“latente”), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con Benepali e secondo le norme locali. In questa situazione il rapporto beneficio / rischio con il trattamento di Benepali deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febricola) compaiono durante o dopo il trattamento con Benepali.

Riattivazione dell'epatite B

È stata riportata riattivazione dell'epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell'epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza anti-TNF come etanercept. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell'epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l'infezione da HBV prima di cominciare la terapia con Benepali. Per i pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV si raccomanda il consulto con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra Benepali a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV. Questi pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'infezione attiva da HBV per l'intera durata della terapia e per diverse settimane dopo la fine del trattamento. Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza con terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano infezione da HBV, Benepali deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

Peggioramento dell'epatite C

È stato riportato un peggioramento dell'epatite C nei pazienti trattati con etanercept. Benepali deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

Trattamento contemporaneo con anakinra

La somministrazione contemporanea di etanercept ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi e di neutropenia rispetto all'uso del solo etanercept. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, l'uso combinato di Benepali ed anakinra non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed etanercept ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di etanercept sono state comunemente riportate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; ci sono state reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con Benepali deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia appropriata.

Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso etanercept, pregiudichino le difese dell'ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con etanercept, non c'è stata nessuna prova di depressione della ipersensibilità di tipo ritardato, diminuzione dei livelli di immunoglobuline, o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effettrici.

Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con una esposizione significativa al virus della varicella devono interrompere temporaneamente la terapia con Benepali e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con immunoglobuline anti Varicella Zoster.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di etanercept in pazienti con immunosoppressione.

Disordini linfoproliferativi e tumori maligni

Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)

Nel periodo successivo alla commercializzazione è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni (compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con farmaci anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti riceventi un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Nella fase successiva alla commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Esiste un maggior rischio di base di linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con farmaci anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Nella fase successiva alla commercializzazione, sono stati riportati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con farmaci anti-TNF (inizio della terapia \leq 18 anni), compreso etanercept. Nella metà circa dei casi, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari tipicamente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con farmaci anti-TNF non può essere escluso un rischio di sviluppare un tumore maligno.

Tumori cutanei

Melanomi e tumori cutanei non melanomici (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) sono stati riportati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso etanercept. Casi di carcinoma a cellule di Merkel in pazienti trattati con etanercept sono stati riportati molto raramente nell'esperienza post-marketing. Esami cutanei periodici sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con etanercept rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, particolarmente nei pazienti affetti da psoriasi.

Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con Benepali. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono etanercept. In uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti con artrite psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano etanercept era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano etanercept. Il significato clinico di questo è sconosciuto.

Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con Benepali può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con etanercept. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con Benepali che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e genitori/personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppasse segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (es. febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento e pallore) mentre stanno assumendo Benepali, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con Benepali deve essere interrotto.

Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con etanercept (vedere paragrafo 4.8). Inoltre sono state riportate raramente segnalazioni di polineuropatie demielinizzanti periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multifocale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con etanercept in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia. È raccomandata una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive Benepali a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o per quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppo di malattie demielinizzanti.

Terapia combinata

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti con artrite reumatoide, la associazione di etanercept e metotressato non ha dato risultati inattesi relativi alla sicurezza ed inoltre il profilo di sicurezza di etanercept, quando somministrato in associazione con metotressato è risultato simile al profilo negli studi di etanercept e metotressato somministrati in monoterapia. Studi a lungo termine finalizzati alla terapia di associazione sono in corso. Non è stata valutata la sicurezza a lungo termine di etanercept in associazione con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD).

Nel trattamento della psoriasi, l'uso di etanercept in associazione con altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

Compromissione renale ed epatica

Basandosi sui dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con compromissione renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di Benepali in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure, CHF*). Esistono segnalazioni post-marketing di peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con etanercept. Ci sono stati anche rari casi (< 0,1%) di nuova insorgenza CHF, incluso CHF in pazienti senza malattia cardiovascolare nota preesistente. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età. Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di etanercept nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con etanercept.

Epatite alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con etanercept o placebo per epatite alcolica da moderata a grave, etanercept non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il tasso di mortalità dei pazienti trattati con etanercept era significativamente più elevato. Conseguentemente, Benepali non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di Benepali in pazienti con epatite alcolica da moderata a grave.

Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con etanercept in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotressato e glucocorticoidi) per una durata mediana di 25 mesi, etanercept non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con etanercept rispetto al gruppo di controllo. Benepali non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con etanercept in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto, in alcuni di questi pazienti, la riduzione dei medicinali anti-diabete.

Popolazioni speciali

Anziani

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e gravi infezioni tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni che ricevevano etanercept e i pazienti più giovani. Comunque i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

Popolazione pediatrica

Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con etanercept abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sull'immunizzazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

Benepali contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 25 mg, cioè è praticamente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Trattamento contemporaneo con anakinra

Nei pazienti adulti trattati con etanercept ed anakinra si è osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto a pazienti trattati separatamente o con etanercept o con anakinra (dati storici).

Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato effettuato su pazienti adulti già in trattamento con metotressato, i pazienti trattati con etanercept ed anakinra mostravano una maggiore incidenza di infezioni gravi (7%) e di neutropenia rispetto a pazienti trattati con etanercept (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). L'associazione di etanercept ed anakinra non ha dimostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed etanercept ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento contemporaneo con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto etanercept, i pazienti nel gruppo in associazione hanno riscontrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con etanercept o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. I medici devono essere cauti quando valutano la terapia combinata con sulfasalazina.

Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando etanercept è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotressato (vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni).

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche significative in studi con metotressato, digossina o warfarina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'uso di misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con Benepali.

Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. Gli effetti di etanercept sugli esiti della gravidanza sono stati indagati in due studi di coorte osservazionali. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita nelle gravidanze esposte a etanercept (n = 370) durante il

primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (n = 164) (odds ratio corretto 2,4, IC al 95%: 1,0-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità, o malformazioni minori. In un altro studio osservazionale di registro multi-paese che ha confrontato il rischio di esiti avversi della gravidanza in donne esposte a etanercept durante i primi 90 giorni di gravidanza (n = 425) e donne esposte a medicinali non biologici (n = 3.497), non è stato osservato alcun aumento del rischio di difetti importanti alla nascita (odds ratio [OR] grezzo = 1,22, IC al 95%: 0,79-1,90; OR corretto = 0,96, IC al 95%: 0,58-1,60 dopo correzione per il Paese, le malattie della madre, la parità, l'età della madre e il fumo all'inizio della gravidanza). Inoltre, questo studio non ha mostrato alcun aumento dei rischi di difetti alla nascita minori, parto prematuro, natimortalità o infezioni nel primo anno di vita nei bambini nati da donne esposte a etanercept durante la gravidanza. Benepali deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Etanercept attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con etanercept durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di Benepali della madre non è generalmente raccomandata.

Allattamento

Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli. Informazioni limitate nella letteratura pubblicata indicano che etanercept è stato rilevato a bassi livelli nel latte materno. L'uso di etanercept potrebbe essere preso in considerazione durante l'allattamento al seno tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e di quello della terapia per la donna.

Si prevede che l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno sia bassa perché etanercept è ampiamente degradato nel tratto gastrointestinale, sebbene siano disponibili dati limitati riguardanti l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno. Pertanto, la somministrazione di vaccini vivi (ad es., BCG) a un bambino allattato al seno mentre la madre sta assumendo etanercept può essere presa in considerazione 16 settimane dopo l'interruzione dell'allattamento al seno (o in un momento precedente se i livelli sierici di etanercept nel bambino non sono rilevabili).

Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Etanercept non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni in sede di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni della vescica ed infezioni della pelle), cefalea, reazioni allergiche, sviluppo di anticorpi, prurito e febbre.

Con etanercept sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come etanercept, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo nei confronti di infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in meno di 1 paziente su

100 trattati con etanercept. Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente. Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di etanercept, inclusi casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmune. Queste reazioni includono le rare segnalazioni di casi di pancitopenia e le molto rare segnalazioni di casi di anemia aplastica. Eventi di demielinizzazione a livello centrale e periferico sono stati notati, rispettivamente, raramente e molto raramente con l'uso di etanercept. Ci sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sull'esperienza derivata dagli studi clinici e sulle esperienze successive all'autorizzazione all'immissione in commercio.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100, < 1/10$	Non comune $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Raro $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$	Molto raro $< 1/10\ 000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti, infezioni della pelle)*		Infezioni gravi (inclusa infezione polmonare, cellulite, artrite batterica, sepsi ed infezioni parassitarie)*	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e Legionella)*		Riattivazione dell'epatite B, listeria
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Tumori cutanei non melanoma* (vedere paragrafo 4.4)	Melanoma maligno (vedere paragrafo 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.4), sarcoma di Kaposi
Patologie del sistema emolinfopietico			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplastica*	Istiocitosi ematofagica (sindrome da attivazione dei macrofagi)*

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1 000, < 1/100	Raro ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Molto raro < 1/10 000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi*	Vasculite (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili)	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi		Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite
Patologie del sistema nervoso	Cefalea,			Casi di demielinizzazione e del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione e quali neurite ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4), eventi di demielinizzazione e a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale (vedere paragrafo 4.4), convulsioni		
Patologie dell'occhio			Uveite, sclerite			
Patologie cardiache			Peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)	Nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1 000, < 1/100	Raro ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Molto raro < 1/10 000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*		
Patologie gastrointestinali			Malattia infiammatoria intestinale			
Patologie epatobiliari			Enzimi epatici elevati*	Epatite autoimmune*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, eruzione cutanea	Angioedema, psoriasi (inclusa nuova insorgenza o peggioramento, e pustolosa, primariamente palmo-plantare), orticaria, eruzione cutanea psoriasiforme	Sindrome di Steven-Johnson, vasculite cutanea (inclusa vasculite ipersensibilità), eritema multiforme, Reazioni lichenoidi	Necrolisi tossica epidermica	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Lupus eritematoso cutaneo, lupus eritematoso cutaneo subacuto, sindrome simil-lupoide		
Patologie renali e urinarie				Glomerulonefrite		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore)*	Piressia				

* vedere "Descrizione delle reazioni avverse selezionate", in basso.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tumori maligni e disordini linfoproliferativi

Durante gli studi clinici condotti con etanercept per una durata di circa 6 anni su 4 114 pazienti affetti

da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con etanercept in associazione con metotressato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati centoventinove (129) nuovi tumori maligni di vario tipo. La frequenza e l'incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata. Un totale di 2 tumori maligni sono stati riportati in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con etanercept. In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riportati 6 tumori maligni in pazienti trattati con etanercept. In un gruppo di 2 711 pazienti con psoriasi a placche trattati con etanercept in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati riportati 30 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7 416 pazienti trattati con etanercept in studi clinici nell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati riportati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (incluso carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo successivo all'autorizzazione all'immissione in commercio (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni in sede di iniezione

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con etanercept hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni in sede di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni in sede di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto etanercept non sono state trattate mentre la maggior parte dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia, ha ricevuto preparazioni topiche come corticosteroidi, o antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo in sede di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni in sede di iniezione dei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento.

Durante le prime 12 settimane di trattamento degli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6% dei pazienti trattati con etanercept ha sviluppato reazioni in sede di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni gravi

In studi placebo-controllati non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi si sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con etanercept fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, otite, osteomielite, peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite ed infezione della ferita. Nello studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con etanercept da solo o con metotressato da solo o con etanercept in associazione con metotressato il tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque non può essere escluso che la associazione di etanercept con metotressato potrebbe essere associata ad un aumento del tasso di infezioni.

Non ci sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con etanercept e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici placebo controllati della durata fino a 24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti, colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendiciti, fasciti *streptococciche*, miositi, shock settico, diverticolite e ascessi nei pazienti trattati con etanercept. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, 1 paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite).

Durante l'uso di etanercept sono state riportate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con etanercept in pazienti che avevano condizioni

predisponenti di base (es. diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta alla loro artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Benepali può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata.

Sono state riportate infezioni opportunistiche in associazione con etanercept incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (comprese le protozoarie), virali (compreso herpes zoster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi clinici, l'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15 402 soggetti che avevano ricevuto etanercept. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100 anni-paziente. Nell'esperienza successiva all'autorizzazione all'immissione in commercio, circa la metà di tutti i casi di infezioni opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente riportate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stata nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergillosi (vedere paragrafo 4.4).

Autoanticorpi

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (*antinuclear antibodies*, ANA), la percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ($\geq 1:40$) è risultata più alta tra i pazienti trattati con etanercept (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con etanercept contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Crithidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con etanercept comparato a nessuno dei pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con etanercept che ha sviluppato anticorpi anticardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con etanercept sullo sviluppo di malattie autoimmunitarie è sconosciuto.

Raramente è stato segnalato, in alcuni pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione con una sindrome simil-lupoide o reazioni cutanee compatibili da un punto di vista clinico e bioptico con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoide.

Pancitopenia e anemia aplastica

Vi sono state segnalazioni di pancitopenia e anemia aplastica nella fase successiva all'autorizzazione all'immissione in commercio, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie polmonari interstiziali

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,06% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali è stata pari allo 0,47% (frequenza non comune). Vi sono state segnalazioni di patologie interstiziali polmonari (inclusa polmonite e fibrosi polmonare) alcune delle quali hanno avuto esiti fatali nella fase successiva all'autorizzazione all'immissione in commercio.

Trattamento contemporaneo con anakinra

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con etanercept più anakinra, è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad etanercept da solo ed il 2% dei pazienti (3/139) hanno sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1\ 000/\text{mm}^3$). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Enzimi epatici elevati

Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati in pazienti che assumevano etanercept senza metotressato concomitante è stata pari allo 0,54% (frequenza non comune). Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotressato, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati è stata pari al 4,18% (frequenza comune).

Epatite autoimmune

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,02% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune è stata pari allo 0,24% (frequenza non comune).

Popolazione pediatrica

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati in pazienti adulti. Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderati e simili a quelli comunemente osservati in una popolazione pediatrica ambulatoriale. Gli eventi avversi gravi riportati comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea, esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo I, infezione del tessuto molle ed infezione di ferite chirurgiche.

In uno studio su bambini affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa dai 4 ai 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato una infezione mentre ricevevano etanercept durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 58 pazienti che hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi. La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono state simili a quelle osservate negli studi con etanercept su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi. Molti eventi avversi sono stati riportati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano etanercept per 3 mesi in confronto ai 349 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per anno-paziente), nausea (9%, 1,0 evento per anno-paziente), dolore addominale (19%, 0,74 eventi per anno-paziente) e vomito (13%, 0,74 eventi per anno-paziente).

Sono stati riportati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

In uno studio della durata di 48 settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi riportati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite

il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate dosi-limite di tossicità. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m² seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m² somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da artrite reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di etanercept per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per etanercept.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale α (TNF- α), codice ATC: L04AB01

Benepali è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche trovati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF. Il TNF e la linfotossina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubile. Si pensa che i TNFR nella forma solubile regolino l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina esistono prevalentemente come omotrimeri con la loro attività biologica che dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come l'etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico, conferisce una più lunga emivita plasmatica.

Meccanismo d'azione

La maggior parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e della patologia cutanea nella psoriasi a placche è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L'etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

Efficacia e sicurezza clinica

In questa sezione sono presentati dati da quattro studi clinici randomizzati controllati negli adulti con artrite reumatoide, uno studio negli adulti con artrite psoriasica, uno studio negli adulti con spondilite anchilosante, due studi negli adulti con spondiloartrite assiale non radiografica, quattro

studi negli adulti con psoriasi a placche, tre studi nell'artrite idiopatica giovanile ed uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche.

Pazienti adulti con artrite reumatoide

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno ma non più di quattro farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Dosi di 10 mg o 25 mg di etanercept o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR).

Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori in pazienti trattati con etanercept a 3 ed a 6 mesi, che in pazienti trattati con placebo (ACR 20: etanercept 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a 3 e 6 mesi; ACR 50: etanercept 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a 3 e 6 mesi; $p < 0,01$ etanercept versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto etanercept hanno raggiunto una risposta ACR 70 al 3° mese ed al 6° mese, rispetto a meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una risposta alla dose: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. Etanercept è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR, così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non comprese nei criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato somministrato, ogni 3 mesi, un "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-dominii riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i sotto-dominii del HAQ migliorarono nei pazienti trattati con etanercept, confrontati con i controlli a 3 ed a 6 mesi.

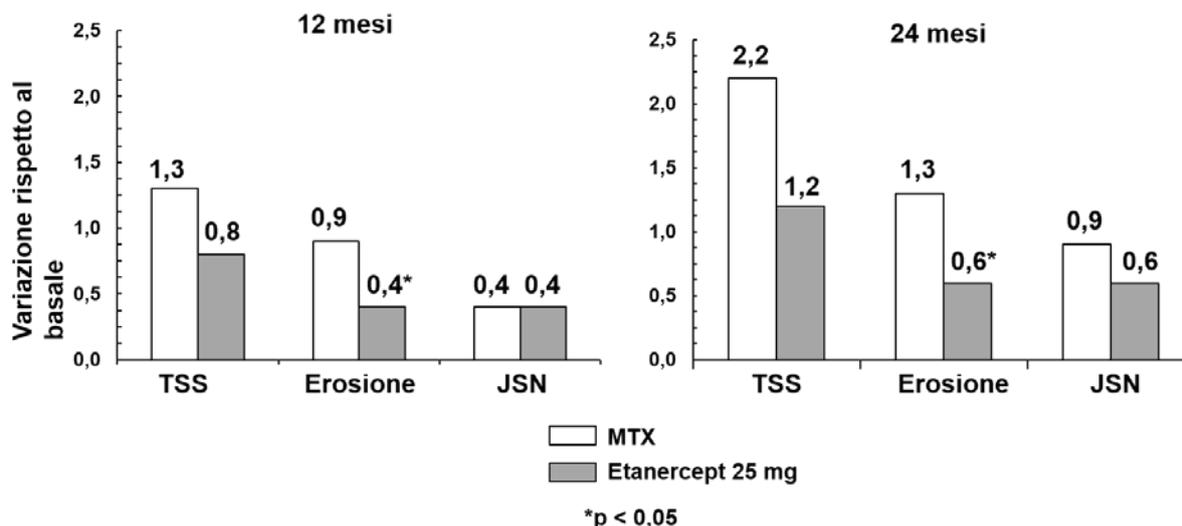
Dopo l'interruzione di etanercept i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese. Il ripristino del trattamento con etanercept dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto etanercept senza interruzione della terapia basandosi sui risultati degli studi in aperto. Sono stati osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti hanno ricevuto etanercept senza interruzione.

L'efficacia di etanercept è stata confrontata con il metotressato in un terzo studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, in 632 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da < 3 anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotressato. Dosi di 10 mg o 25 mg di etanercept sono state somministrate per via sottocutanea (s.c.) due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotressato sono state aumentate da 7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con etanercept 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. Al basale i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con etanercept 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che hanno raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio.

In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico ed espresso come cambiamento nel *Total Sharp Score* (TSS) che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (*Joint Space Narrowing*, JSN). Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio ed a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di etanercept ha avuto un effetto consistentemente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da 25 mg. La dose di 25 mg di etanercept ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso

di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotressato. Le differenze nel TSS e nel JSN non sono risultate statisticamente significative tra metotressato ed etanercept 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

Progressione radiografica: confronto di etanercept vs. metotressato in pazienti con artrite reumatoide della durata < 3 anni



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo etanercept (25 mg due volte a settimana), con il solo metotressato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose mediana 20 mg) e con la associazione di etanercept e metotressato, iniziati contemporaneamente, sono state comparate in 682 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotressato.

I pazienti nel gruppo terapeutico di etanercept in associazione con metotressato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ, sia a 24 che a 52 settimane significativamente più alta rispetto ai pazienti di entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tavola sotto riportata). Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per etanercept in associazione con metotressato rispetto ad etanercept in monoterapia e metotressato in monoterapia.

Risultati sull'efficacia clinica a 12 mesi: confronto etanercept vs. metotressato vs. etanercept in associazione con metotressato in pazienti con artrite reumatoide da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni

Endpoint		Metotressato (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotressato (n = 231)
Risposte ACR ^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	(Punteggio ^b) basale	5,5	5,7	5,5
	(Punteggio ^b) settimana 52	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remissione ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Basale	1,7	1,7	1,8
	Settimana 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non

responder.

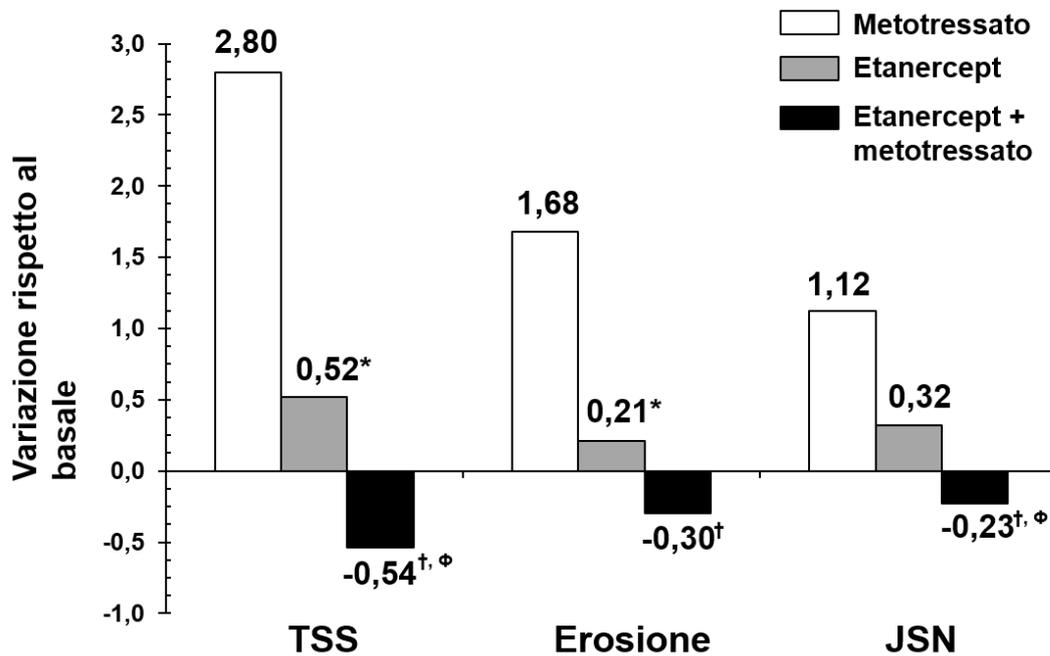
^b: I valori per Disease Activity Score (DAS) sono le medie.

^c: La remissione è definita come DAS < 1,6

Valori di p nei confronti a coppie: † = p < 0,05 per il confronto di etanercept + metotressato vs. metotressato e ϕ = p < 0,05 per il confronto di etanercept + metotressato vs. etanercept.

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con etanercept rispetto al gruppo trattato con metotressato, mentre l'associazione dei due è risultata significativamente migliore di entrambe le monoterapie nel rallentare la progressione radiografica (vedi figura sotto riportata).

Progressione radiografica: confronto tra etanercept vs. metotressato vs. etanercept in associazione con metotressato in pazienti con artrite reumatoide da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (risultati a 12 mesi)



Valori di p nei confronti a coppie: * = $p < 0,05$ per il confronto di etanercept vs. metotressato, † = $p < 0,05$ per il confronto di etanercept + metotressato vs. metotressato e $\Phi = p < 0,05$, per il confronto di etanercept + metotressato vs. etanercept.

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per etanercept in associazione con metotressato rispetto ad etanercept in monoterapia e metotressato in monoterapia. Analogamente, vantaggi significativi per etanercept in monoterapia rispetto a metotressato in monoterapia, sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un'analisi nella quale tutti i pazienti che sono usciti dallo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS $\leq 0,5$) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con etanercept in associazione con metotressato rispetto al gruppo trattato con solo etanercept e con solo metotressato (62%, 50%, e 36%, rispettivamente; $p < 0,05$). La differenza fra il gruppo trattato con solo etanercept e il gruppo trattato con solo metotressato era anche significativa ($p < 0,05$). Fra i pazienti che hanno completato i 24 mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non progressione sono stati rispettivamente 78%, 70%, e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di etanercept (due iniezioni s.c. da 25 mg) somministrate una volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con artrite reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto 50 mg di etanercept una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di etanercept due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con etanercept sono risultati comparabili all'8ª settimana, per i loro effetti sui segni e sintomi dell'artrite reumatoide; i dati alla settimana 16 non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi.

Pazienti adulti con artrite psoriasica

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 205 pazienti affetti da artrite psoriasica. I pazienti avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano artrite psoriasica in forma attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) in almeno una delle seguenti forme: (1) coinvolgimento delle interfalangee distali (*distal interphalangeal*, DIP); (2) artrite poliarticolare (assenza di noduli reumatoidi e presenza di psoriasi); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriasica asimmetrica; o (5) anchilosi spondilitico-simile. I pazienti presentavano anche psoriasi a placche con un indice di lesione ≥ 2 cm di diametro.

I pazienti erano stati precedentemente trattati con FANS (86%), DMARD (80%), e corticosteroidi (24%). I pazienti in terapia con metotressato (stabile per ≥ 2 mesi) potevano continuare ad una dose stabile di metotressato ≤ 25 mg/settimana. Dosi di 25 mg di etanercept (basate sugli studi di "dose-finding" nei pazienti affetti da artrite reumatoide) o di placebo sono state somministrate s.c. due volte a settimana per 6 mesi. Alla fine dello studio in doppio cieco, i pazienti potevano entrare in uno studio di estensione in aperto a lungo termine per una durata totale fino a 2 anni.

Le risposte cliniche sono state espresse come percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR 20, 50 e 70 e come percentuale di miglioramento secondo i Criteri di Risposta per l'Artrite Psoriasica (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC). I risultati sono elencati nella Tabella seguente.

Risposte dei pazienti affetti da artrite psoriasica in uno studio placebo-controllato

Risposta Artrite Psoriasica		Percentuale di pazienti	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	3° mese	15	59 ^b
	6° mese	13	50 ^b
ACR 50	3° mese	4	38 ^b
	6° mese	4	37 ^b
ACR 70	3° mese	0	11 ^b
	6° mese	1	9 ^c
PsARC	3° mese	31	72 ^b
	6° mese	23	70 ^b

^a 25 mg di etanercept s.c. due volte a settimana

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

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

Nei pazienti affetti da artrite psoriasica che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche sono state evidenti alla prima visita (4 settimane) e si sono mantenute durante i 6 mesi di terapia. Etanercept è stato significativamente migliore rispetto al placebo per tutti gli indici di attività della malattia ($p < 0,001$), e le risposte sono state simili con o senza una terapia concomitante con metotressato. La qualità della vita nei pazienti affetti da artrite psoriasica è stata valutata ad ogni visita usando l'indice di disabilità HAQ. Il punteggio dell'indice di disabilità era significativamente migliorato a tutte le visite nei pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con etanercept, rispetto a quelli trattati con placebo ($p < 0,001$).

Le variazioni radiografiche sono state valutate nello studio sull'artrite psoriasica. Le radiografie delle mani e dei polsi sono state ottenute al basale e ai mesi 6, 12 e 24. Il TSS modificato al mese 12 è presentato nella tabella sotto riportata. In un'analisi nella quale tutti i pazienti usciti dallo studio per qualsiasi ragione sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento al TSS $\leq 0,5$) al mese 12 era più elevata nel gruppo trattato con etanercept in confronto al gruppo trattato con il placebo (73% vs. 47%, rispettivamente, $p \leq 0,001$). L'effetto di etanercept sulla progressione radiografica era mantenuto nei pazienti che continuavano il trattamento durante il secondo anno. Il rallentamento del danno alle articolazioni periferiche era osservato nei pazienti con coinvolgimento poliarticolare simmetrico delle articolazioni.

Variazione media (ES) annualizzata dal basale nel total sharp score

Tempo	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Mese 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

ES = errore standard

^a $p = 0,0001$

Il trattamento con etanercept risultava in un miglioramento nella funzione fisica durante il periodo in doppio cieco, e questo beneficio era mantenuto durante l'esposizione a lungo termine per un massimo di 2 anni.

Vi è insufficiente evidenza dell'efficacia di etanercept in pazienti con artropatie simil spondilite anchilosante e artrite psoriasica mutilante a causa del basso numero di pazienti studiati.

Non sono stati effettuati studi in pazienti con artrite psoriasica al dosaggio di 50 mg una volta a settimana. L'evidenza dell'efficacia del dosaggio di una volta a settimana in questa popolazione di pazienti si è basata sui dati degli studi in pazienti con spondilite anchilosante.

Pazienti adulti con spondilite anchilosante

L'efficacia di etanercept nella spondilite anchilosante è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio-cieco, che hanno confrontato la somministrazione di etanercept 25 mg due volte a settimana con il placebo. Sono stati arruolati un totale di 401 pazienti di cui 203 trattati con etanercept. Il più ampio di questi studi (n = 277) ha arruolato pazienti che avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano spondilite anchilosante in forma attiva definita come un punteggio ≥ 30 su scala analogico-visiva (*visual analog scale*, VAS) per la media della durata e intensità della rigidità mattutina più un punteggio VAS ≥ 30 per almeno 2 dei seguenti 3 parametri: valutazione globale del paziente; media dei valori VAS per il dolore lombosacrale notturno e complessivo; media di 10 domande del "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" (BASFI). I pazienti che ricevevano DMARD, FANS, o corticosteroidi potevano continuarli a dosi stabili. Nello studio non erano inclusi pazienti con anchilosi completa della spina dorsale. Dosi di 25 mg di etanercept (basate su studi per determinare la dose in pazienti con artrite reumatoide) o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea due volte la settimana per 6 mesi in 138 pazienti.

La misura primaria di efficacia (ASAS 20) è risultata essere un miglioramento $\geq 20\%$ in almeno 3 dei 4 domini del "Assessment in Ankylosing Spondylitis" (ASAS) (valutazione globale del paziente, dolore lombosacrale, BASFI e infiammazione) ed assenza di peggioramento nel dominio precedente. Le risposte ASAS 50 e ASAS 70 sono state basate sugli stessi criteri con un 50% o un 70% di miglioramento, rispettivamente.

Rispetto al placebo, il trattamento con etanercept ha comportato miglioramenti significativi nel ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 già a partire da 2 settimane dopo l'inizio della terapia.

Risposte in pazienti con spondilite anchilosante in uno studio placebo-controllato

Risposta nella spondilite anchilosante	Percentuale di pazienti	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 settimane	22	46 ^a
3 mesi	27	60 ^a
6 mesi	23	58 ^a
ASAS 50		
2 settimane	7	24 ^a
3 mesi	13	45 ^a
6 mesi	10	42 ^a
ASAS 70		
2 settimane	2	12 ^b
3 mesi	7	29 ^b
6 mesi	5	28 ^b

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

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

Tra i pazienti con spondilite anchilosante che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche erano evidenti già dalla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute nei 6 mesi di terapia. Le risposte erano simili nei pazienti che stavano o non stavano assumendo terapie concomitanti al basale.

Risultati simili sono stati ottenuti in due studi sulla spondilite anchilosante di minori dimensioni.

In un quarto studio, in doppio-cieco, placebo-controllato di 356 pazienti con spondilite anchilosante attiva, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di etanercept 50 mg (due iniezioni sottocutanee da 25 mg) somministrato una volta a settimana confrontato con etanercept 25 mg somministrato due volte a settimana. I profili di sicurezza e di efficacia dei regimi con 50 mg una volta a settimana e 25 mg due volte a settimana erano simili.

Pazienti adulti con spondiloartrite assiale non radiografica

Studio 1

L'efficacia di etanercept nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (*non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-AxSpA) è stata valutata in uno studio randomizzato, con una fase in doppio cieco di 12 settimane, controllato con placebo. Lo studio ha valutato 215 pazienti adulti (popolazione intent-to-treat modificata) affetti da spondiloartrite assiale non radiografica attiva (da 18 a 49 anni di età), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS di spondiloartrite assiale ma non i criteri New York modificati per SA. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Nel periodo in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto dosi di 50 mg alla settimana di etanercept o di placebo per 12 settimane. La più importante misura in termini di efficacia (ASAS 40) è stata rappresentata da un miglioramento del 40% in almeno tre dei quattro domini ASAS e l'assenza di deterioramento nel quarto dominio. Al periodo in doppio cieco ha fatto seguito un periodo in aperto durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di 50 mg di etanercept alla settimana per le successive 92 settimane. La RM delle articolazioni sacro iliache e della colonna è stata eseguita per determinare il grado di infiammazione al baseline e a 12 e 104 settimane.

Rispetto al placebo, il trattamento con etanercept ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo come risposta ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Si è anche rilevato un miglioramento significativo nella risposta ai criteri ASAS di remissione parziale e nei punteggi BASDAI 50. I risultati ottenuti alla settimana 12 sono illustrati nella tabella sottostante.

Risposta di efficacia di uno studio di spondiloartrite assiale non radiografica, controllato con placebo - percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint

Risposte cliniche, in doppio cieco, alla Settimana 12	Placebo n= da 106 a 109*	Etanercept n = da 103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Remissione parziale ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alcuni pazienti non hanno fornito dati completi per ciascun endpoint

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: p < 0,001, ^b: < 0,01 e ^c: < 0,05, tra etanercept e placebo rispettivamente

Alla settimana 12, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) assegnato all'articolazione sacro iliaca (SIJ) in base alla RM eseguita sui pazienti che ricevevano etanercept. La variazione media corretta rispetto al basale è risultata pari a 3,8 per i pazienti trattati con etanercept (n = 95) verso 0,8 per i pazienti trattati con placebo (n = 105) (p < 0,001). Alla settimana 104, il cambiamento medio rispetto al baseline nel punteggio SPARCC in base alle RMN eseguita sui pazienti che ricevevano etanercept era 4,64 per la SJI (n = 154) e 1,40 per la colonna (n = 154).

Alla settimana 12, etanercept ha dimostrato, statisticamente, un miglioramento significativamente superiore al basale, rispetto al placebo, nella maggior parte delle valutazioni sulla qualità della vita e funzione fisica correlate alla salute, tra cui BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

Le risposte cliniche nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica che ricevevano etanercept sono risultate evidenti alla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute tali nei 2 anni di terapia. Anche i miglioramenti della qualità della vita e della funzione fisica correlate alla salute si sono mantenuti nei 2 anni di terapia. Dai dati relativi ai 2 anni non sono emersi nuovi

problemi di sicurezza. Alla settimana 104, 8 soggetti hanno avuto una progressione allo score di grado 2 bilaterale sull' RX spinale secondo il New York radiological Grade modificato, indicativo di spondiloartropatia assiale.

Studio 2

Questo studio di fase 4 multicentrico, in aperto, in 3 parti ha valutato l'interruzione e il ritrattamento con Etanercept in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpa) attiva che hanno raggiunto una risposta adeguata (malattia inattiva definita come punteggio ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) basato sui livelli di CRP (proteina C-reattiva) inferiore a 1,3) dopo 24 settimane di trattamento.

209 pazienti adulti con nr-AxSpa attiva (di età compresa tra 18 e 49 anni), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) di spondiloartrite assiale (ma non i criteri di New York modificati per SA) con positività alla risonanza magnetica (infiammazione attiva alla RM fortemente indicativa di sacroileite associata a SpA) e/o positività alla proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) (definita come hs-CRP > 3 mg/l) e sintomi attivi definiti da un valore ASDAS-CRP pari o superiore a 2,1 alla visita di screening, hanno ricevuto in aperto 50 mg di Etanercept a settimana più terapia stabile di background con FANS al dosaggio antinfiammatorio tollerato in modo ottimale per 24 settimane nella parte 1. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Alla settimana 24, 119 pazienti (57%) hanno raggiunto l'inattività della malattia e sono entrati nella parte 2, fase di interruzione di 40 settimane, in cui i soggetti hanno sospeso etanercept e mantenuto la terapia di background con FANS. La misura primaria di efficacia era la riacutizzazione (definita come un punteggio ASDAS basato sui livelli di ESR (velocità di eritrosedimentazione) pari o superiore a 2,1) entro 40 settimane dall'interruzione di Etanercept. I pazienti che hanno manifestato riacutizzazione sono stati sottoposti a ritrattamento con 50 mg di Etanercept a settimana per 12 settimane (parte 3).

Nella parte 2, la percentuale di pazienti che avevano manifestato ≥ 1 riacutizzazione è salita dal 22% (25 su 112) alla settimana 4 al 67% (77 su 115) alla settimana 40. Complessivamente, il 75% dei pazienti (86 su 115) ha manifestato una riacutizzazione in un dato momento entro 40 settimane dall'interruzione di Etanercept.

L'obiettivo secondario principale dello studio 2 era stimare il tempo alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Etanercept e successivamente confrontare il tempo alla riacutizzazione con i pazienti dello Studio 1 che avevano soddisfatto i requisiti di accesso alla fase di interruzione dello Studio 2 e proseguito la terapia con Etanercept.

Il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Etanercept è stato di 16 settimane (IC al 95%: 13-24 settimane). Meno del 25% dei pazienti nello Studio 1 per i quali non si era proceduto all'interruzione del trattamento ha manifestato una riacutizzazione nel corso delle 40 settimane equivalenti alla parte 2 dello Studio 2. Il tempo alla riacutizzazione è risultato significativamente inferiore a livello statistico nei soggetti che hanno interrotto il trattamento con Etanercept (Studio 2) rispetto ai soggetti che hanno ricevuto un trattamento continuo con etanercept (Studio 1), $p < 0,0001$.

Degli 87 pazienti che sono entrati nella parte 3 e che sono stati sottoposti a ritrattamento con 50 mg di Etanercept a settimana per 12 settimane, il 62% (54 su 87) ha nuovamente raggiunto l'inattività della malattia, di cui il 50% entro 5 settimane (IC al 95%: 4-8 settimane).

Pazienti adulti con psoriasi a placche

L'uso di etanercept nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che "non hanno risposto a" erano definiti da una risposta insufficiente (PASI < 50 o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno una delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di etanercept nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a grave (responsiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra etanercept ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di etanercept sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati. L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto a 12 settimane il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età \geq ai 18 anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea \geq 10%. Centododici pazienti (112) sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di etanercept (n = 57) o di placebo (n = 55) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di un Psoriasis Area and Severity Index (PASI) di almeno 10 allo screening. Etanercept è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di etanercept sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con etanercept in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti ed ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di etanercept o placebo due volte a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di etanercept in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti ed ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2 e 3. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di etanercept o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di etanercept in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane.

Nello studio 1, il gruppo trattato con etanercept ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ($p < 0,0001$). A 24 settimane, il 56% dei pazienti del gruppo trattato con etanercept ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2, 3 e 4 sono mostrati qui di seguito.

Risposte dei pazienti con psoriasi negli studi 2, 3 e 4

Risposta (%)	Studio 2					Studio 3			Studio 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg bisett.	50 mg bisett.	25 mg bisett.	50 mg bisett.		50 mg settiman.	50 mg settiman.			
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
sett. 12	sett. 12	sett. 24 ^a	sett. 12	sett. 24 ^a	sett. 12	sett. 12	sett. 12	sett. 12	sett. 12	sett. 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 , clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 rispetto al placebo

^a. Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica verso il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere etanercept 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

^b. Dermatologist Static Global Assessment. “Clear” o “Almost clear” definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto etanercept, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (2 settimane) e si sono mantenute per le 24 settimane di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50% alla settimana 24 interrompevano il trattamento. Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per il verificarsi di eventi “rebound” (PASI ≥ 150% del basale) e per il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da “rebound” e nessun evento avverso grave correlato alla psoriasi. Ci sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con etanercept nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento.

Nello studio 3 la maggior parte dei pazienti (77%) che all’inizio erano stati randomizzati a 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di etanercept due volte alla settimana, hanno mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nello studio 4, il gruppo trattato con etanercept ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) (p < 0,0001). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare con il 71% dei pazienti che ha raggiunto un PASI 75 alla settimana 24.

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale etanercept era somministrato senza interruzione, la risposta clinica era mantenuta e la sicurezza era comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un’analisi dei dati degli studi clinici non ha rilevato al basale alcuna caratteristica della malattia che può assistere il clinico nel selezionare l’opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o

continuo). Di conseguenza, la scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

Anticorpi anti-etanercept

Anticorpi anti-etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati in genere non neutralizzanti e transitori. Non sembra esserci correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile

La sicurezza e l'efficacia di etanercept sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell'artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari od intolleranti al metotressato; i pazienti rimanevano in trattamento con una dose stabile di un singolo farmaco anti-infiammatorio non-steroido e/o prednisone (< 0,2 mg/kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti ricevevano 0,4 mg/kg (massimo 25 mg per dose) di etanercept per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90, erano randomizzati per continuare etanercept o per ricevere il placebo per quattro mesi, e valutati per la riacutizzazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l'ACR Pedi 30, definito come miglioramento del 30% in almeno tre di sei e un peggioramento del 30% in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, inclusi conta delle articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazioni globali del medico e del paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento del 30% in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento del 30% in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive.

Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) manifestavano una risposta clinica ed entravano nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con etanercept manifestavano la riacutizzazione della malattia, contro i 20 pazienti dei 26 (77%) che ricevevano il placebo ($p = 0,007$). Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato di 116 giorni per i pazienti che ricevevano etanercept e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Dei pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90 e che entravano nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli che rimanevano con etanercept continuavano a migliorare dal 3° mese fino al 7°, mentre quelli che ricevevano il placebo non miglioravano.

In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatrici provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere etanercept per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine.

La sicurezza a lungo termine di etanercept in monoterapia ($n = 103$), di etanercept con metotressato ($n = 294$) o del metotressato in monoterapia ($n = 197$) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni erano segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotressato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept erano di maggiore gravità.

In un altro studio a singolo braccio, in aperto ($n = 127$), 60 pazienti con oligoartrite estesa (OE) (15 pazienti di età da 2 a 4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con etanercept alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuno dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti rispondeva ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato miglioramento clinico degli endpoint

secondari quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA.

Dei 127 pazienti nello studio principale, 109 hanno partecipato allo studio di estensione in aperto e sono stati seguiti per altri 8 anni, per un totale di massimo 10 anni. Al termine dello studio di estensione, 84/109 (77%) pazienti avevano completato lo studio; 27 (25%) stavano assumendo attivamente etanercept, 7 (6%) si erano ritirati dal trattamento a causa di attività malattia bassa/inattiva; 5 (5%) avevano ripreso il trattamento con etanercept dopo una precedente interruzione e 45 (41%) avevano interrotto etanercept (ma erano rimasti sotto osservazione); 25/109 (23%) pazienti avevano interrotto definitivamente la partecipazione allo studio. I miglioramenti dello stato clinico raggiunti nello studio principale sono stati generalmente mantenuti per tutti gli endpoint di efficacia durante l'intero periodo di follow-up. I pazienti che assumevano attivamente etanercept potevano accedere, durante lo studio di estensione, una sola volta, in base alla risposta clinica giudicata dallo sperimentatore, all'opzione di interrompere e riprendere il trattamento. 30 pazienti hanno interrotto la terapia. 17 pazienti hanno riportato una riacutizzazione (definita come un peggioramento $\geq 30\%$ in almeno 3 dei 6 componenti ACR Pedi con un miglioramento $\geq 30\%$ in non più di 1 dei restanti 6 componenti e un minimo di 2 articolazioni attive); il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di etanercept è stato di 190 giorni. 13 pazienti sono stati ritrattati e il tempo mediano al ritrattamento dall'interruzione è stato stimato in 274 giorni. A causa del numero ridotto dei dati puntuali, questi risultati devono essere interpretati con cautela.

Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato nello studio principale.

Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con etanercept in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia. Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare gli effetti della riduzione della dose raccomandata di etanercept dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA.

Pazienti pediatrici con psoriasi a placche

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo su 211 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (definita da un punteggio sPGA ≥ 3 , con interessamento del 10% o più del BSA, e PASI ≥ 12). I pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto etanercept 0,8 mg pro chilo (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con etanercept rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

Risultati a 12 settimane nella psoriasi pediatrica a placche

	Etanercept 0,8 mg/kg 1 volta a settimana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "clear" o "minimal", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abbreviazioni: sPGA-static Physician Global Assessment.

^a $p < 0,0001$ rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco.

Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti ri-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti ri-randomizzati con etanercept. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di etanercept 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti pediatrici con psoriasi a placche somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate sopra. L'esperienza a lungo termine con etanercept è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con l'ELISA, sia il composto progenitore.

Assorbimento

L'etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di etanercept, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/mL}$ e l'area sotto la curva è stata di $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{ora/mL}$.

Nei pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati C_{max} 2,4 mg/L vs. 2,6 mg/L, C_{min} 1,2 mg/L vs. 1,4 mg/L, e AUC parziale $297 \text{ mg} \times \text{ora/L}$ vs. $316 \text{ mg} \times \text{ora/L}$, rispettivamente per 50 mg di etanercept 1 volta a settimana ($n = 21$) vs. 25 mg di etanercept due volte a settimana ($n = 16$). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/mL è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/mL.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUC allo steady state di etanercept sono state $466 \mu\text{g} \times \text{ora/mL}$ e $474 \mu\text{g} \times \text{ora/mL}$, rispettivamente per etanercept 50 mg una volta a settimana ($n = 154$) e 25 mg due volte a settimana ($n = 148$).

Distribuzione

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale dell'etanercept è di 7,6 L, mentre il volume di distribuzione allo steady state è di 10,4 L.

Eliminazione

L'etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 L/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 L/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di etanercept in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante, psoriasi a placche è simile.

Non c'è apparente differenza di farmacocinetica tra maschi e femmine.

Linearità

Non è stata formalmente valutata la proporzionalità della dose, ma non vi è apparente saturazione della clearance nell'ambito del range di dosaggio.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Sebbene ci sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con compromissione renale acuta. La presenza di compromissione renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

Compromissione epatica

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con compromissione epatica acuta. La presenza di compromissione epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

Anziani

L'influenza dell'età avanzata è stata studiata tramite un'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di etanercept nell'ambito di questa popolazione. La clearance ed il volume valutati in pazienti di età compresa tra i 65 e gli 87 anni sono risultati simili a quelli stimati in pazienti con meno di 65 anni.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

In uno studio con etanercept sull'artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana per tre mesi. L'andamento delle concentrazioni sieriche fu simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più giovani (4 anni di età), avevano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) in confronto a bambini più grandi (12 anni di età) ed adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età) avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi.

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino ad una dose massima di 50 mg a settimana) una volta a settimana per 48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo steady state variavano da 1,6 a 2,1 µg/mL alle settimane 12, 24 e 48.

Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 50 mg a settimana).

Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Durante gli studi tossicologici condotti con etanercept, non si è manifestata una tossicità limitante la dose o a carico dell'organo bersaglio. Etanercept è risultato essere non genotossico in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*. A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con etanercept studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

Etanercept non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di una singola dose sottocutanea di 2 000 mg/kg o di una singola dose endovenosa di 1 000 mg/kg. Etanercept non ha provocato una tossicità limitante la dose o a carico dell'organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (15 mg/kg) risultante in concentrazioni sieriche basate

sull'AUC che erano più di 27 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio cloruro
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Disodio idrogeno fosfato eptaidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preso una siringa dal frigorifero, attendere circa 30 minuti per permettere che la soluzione di Benepali nella siringa raggiunga la temperatura ambiente. Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l'uso immediato.

Benepali può essere conservato ad una temperatura massima di 30°C fino a 31 giorni, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nei 31 giorni fuori dal frigo, Benepali deve essere gettato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita di vetro trasparente (di tipo I) con ago di acciaio inossidabile, copertura dell'ago in gomma e stantuffo di gomma contenente 0,51 mL di soluzione.

Benepali è disponibile in confezioni contenenti 4 siringhe preriempite, confezioni multiple contenenti 8 (2 confezioni da 4) siringhe preriempite e confezioni multiple contenenti 24 (6 confezioni da 4) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Prima dell'iniezione bisogna attendere che la siringa preriempita di Benepali per monosomministrazione raggiunga la temperatura ambiente (approssimativamente 30 minuti). La copertura dell'ago non deve essere rimossa mentre si attende che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro e può contenere piccole particelle proteiche traslucide o bianche.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità

alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 gennaio 2016
Data del rinnovo più recente: 18 novembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benepali 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Benepali 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

50 mg di soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 50 mg di etanercept.

50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ciascuna penna preriempita contiene 50 mg di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con la frazione Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione cellule ovariche di criceto Cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è da limpida a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro e ha un pH di $6,2 \pm 0,3$. L'osmolalità della soluzione è pari a 325 ± 35 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Benepali in associazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotressato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.

Benepali può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuo con il metotressato è inappropriato.

Benepali è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotressato.

Benepali, da solo o in associazione con metotressato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni d'età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotressato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotressato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

Artrite psoriasica

Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. Etanercept ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante

Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale non radiografica

Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Psoriasi a placche

Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotressato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Benepali deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica, della psoriasi a placche o della psoriasi pediatrica a placche. I pazienti trattati con Benepali devono essere provvisti della Scheda per il paziente.

Benepali è disponibile in dosaggi da 25 e 50 mg.

Posologia

Artrite reumatoide

La dose raccomandata è di 50 mg di etanercept somministrati una volta a settimana (vedere paragrafo 5.1).

Artrite psoriasica, spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica

La dose raccomandata è di 50 mg di etanercept somministrati una volta a settimana.

Per tutte le indicazioni sopra citate, i dati disponibili suggeriscono che di solito si ottiene una risposta clinica entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, il proseguimento della terapia deve essere attentamente riconsiderato.

Psoriasi a placche

La dose raccomandata di etanercept è di 50 mg somministrati una volta a settimana. In alternativa, possono essere utilizzati 50 mg due volte a settimana per un massimo di 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 50 mg una volta a settimana. Il trattamento con Benepali deve continuare fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 settimane. La terapia continua per un periodo superiore a 24 settimane può essere appropriata per alcuni pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane. Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Benepali, devono essere seguite le stesse istruzioni sulla durata del trattamento. La dose deve essere di 50 mg una volta a settimana.

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

Anziani

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio. La posologia ed il modo di somministrazione sono uguali a quelli per gli adulti di età compresa tra i 18 ed i 64 anni.

Popolazione pediatrica

Benepali è disponibile esclusivamente sotto forma di siringa preriempita da 25 mg, siringa preriempita da 50 mg e penna preriempita da 50 mg. Pertanto, Benepali non può essere somministrato ai pazienti pediatrici che richiedono meno della dose piena di 25 mg o 50 mg. I pazienti pediatrici che richiedono una dose diversa dalla dose piena di 25 mg o 50 mg non devono ricevere Benepali. Se è necessaria una dose alternativa, devono essere utilizzati altri prodotti a base di etanercept che offrono questa possibilità.

Il dosaggio di etanercept per i pazienti pediatrici dipende dal peso corporeo. Nei pazienti di peso inferiore a 62,5 kg il dosaggio va accuratamente calcolato sulla base dei mg/kg, usando le formulazioni in polvere e solvente per soluzione iniettabile o le formulazioni in polvere per soluzione iniettabile (vedere di seguito i dosaggi per le singole indicazioni). I pazienti il cui peso è uguale o superiore a 62,5 kg possono usare sia la siringa preriempita sia la penna preriempita, a dosi fisse.

La sicurezza e l'efficacia di etanercept nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose), somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi o 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Ai bambini con artrite idiopatica giovanile con un peso inferiore ai 25 kg può essere più adeguato somministrare un flaconcino con il dosaggio da 10 mg.

Non sono stati effettuati studi clinici formali in bambini di età compresa tra i 2 e i 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indica che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, quando si somministra il prodotto settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale etanercept non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione artrite idiopatica giovanile.

Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a un massimo di 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Benepali, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale etanercept non è adatto ai bambini di età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche.

Modo di somministrazione

Benepali è per uso sottocutaneo (vedere paragrafo 6.6).

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Istruzioni dettagliate su variazioni involontarie del dosaggio o dello schema di assunzione, comprese le dosi dimenticate, sono fornite nella sezione 3 del foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con Benepali non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con Benepali, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Sono state riportate, con l'uso di etanercept, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in alcuni casi morte. Nell'esaminare i pazienti per valutare le infezioni, deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (es. esposizione a micosi endemiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con Benepali devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la

somministrazione di Benepali deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di etanercept in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di Benepali in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

Tuberculosi

In pazienti trattati con etanercept sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con Benepali, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti su tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella Scheda per il Paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con Benepali non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva ("latente"), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con Benepali e secondo le norme locali. In questa situazione il rapporto beneficio / rischio con il trattamento di Benepali deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbricola) compaiono durante o dopo il trattamento con Benepali.

Riattivazione dell'epatite B

È stata riportata riattivazione dell'epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell'epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza anti-TNF come etanercept. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell'epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l'infezione da HBV prima di cominciare la terapia con Benepali. Per i pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV si raccomanda il consulto con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra Benepali a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV. Questi pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'infezione attiva da HBV per l'intera durata della terapia e per diverse settimane dopo la fine del trattamento. Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza con terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano infezione da HBV, Benepali deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

Peggioramento dell'epatite C

È stato riportato un peggioramento dell'epatite C nei pazienti trattati con etanercept. Benepali deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

Trattamento contemporaneo con anakinra

La somministrazione contemporanea di etanercept ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi e di neutropenia rispetto all'uso del solo etanercept. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, l'uso combinato di Benepali ed anakinra non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed etanercept ha portato ad un' aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di etanercept sono state comunemente riportate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; ci sono state reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con Benepali deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia appropriata.

Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso etanercept, pregiudichino le difese dell'ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con etanercept, non c'è stata nessuna prova di depressione della ipersensibilità di tipo ritardato, diminuzione dei livelli di immunoglobuline, o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effettrici.

Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con una esposizione significativa al virus della varicella devono interrompere temporaneamente la terapia con Benepali e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con immunoglobuline anti Varicella Zoster.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di etanercept in pazienti con immunosoppressione.

Disordini linfoproliferativi e tumori maligni

Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)

Nel periodo successivo alla commercializzazione è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni (compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con farmaci anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti ricevanti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Nella fase successiva alla commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Esiste un maggior rischio di base di linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con farmaci anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Nella fase successiva alla commercializzazione, sono stati riportati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con farmaci anti-TNF (inizio della terapia \leq 18 anni), compreso etanercept. Nella metà circa dei casi, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari tipicamente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con farmaci anti-TNF non può essere escluso un rischio di sviluppare un tumore maligno.

Tumori cutanei

Melanomi e tumori cutanei non melanomici (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) sono stati riportati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso etanercept. Casi di carcinoma a cellule di Merkel in pazienti trattati con etanercept sono stati riportati molto raramente nell'esperienza successiva alla commercializzazione. Esami cutanei periodici sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con etanercept rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, particolarmente nei pazienti affetti da psoriasi.

Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con Benepali. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono etanercept. In uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti con artrite psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano etanercept era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano etanercept. Il significato clinico di questo è sconosciuto.

Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con Benepali può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con etanercept. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con Benepali che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e genitori/personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppasse segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (es. febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento e pallore) mentre stanno assumendo Benepali, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con Benepali deve essere interrotto.

Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con etanercept (vedere paragrafo 4.8). Inoltre sono state riportate raramente segnalazioni di polineuropatie demielinizzanti periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multifocale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con etanercept in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia. È raccomandata una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive Benepali a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o per quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppo di malattie demielinizzanti.

Terapia combinata

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti con artrite reumatoide, la associazione di etanercept e metotressato non ha dato risultati inattesi relativi alla sicurezza ed inoltre il profilo di sicurezza di etanercept, quando somministrato in associazione con metotressato è risultato

simile al profilo negli studi di etanercept e metotressato somministrati in monoterapia. Studi a lungo termine finalizzati alla terapia di associazione sono in corso. Non è stata valutata la sicurezza a lungo termine di etanercept in associazione con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD).

Nel trattamento della psoriasi, l'uso di etanercept in associazione con altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

Compromissione renale ed epatica

Basandosi sui dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con compromissione renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di Benepali in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF). Esistono segnalazioni post-marketing di peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con etanercept. Ci sono stati anche rari casi (< 0,1%) di nuova insorgenza CHF, incluso CHF in pazienti senza malattia cardiovascolare nota preesistente. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età. Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di etanercept nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con etanercept.

Epatite alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con etanercept o placebo per epatite alcolica da moderata a grave, etanercept non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il tasso di mortalità dei pazienti trattati con etanercept era significativamente più elevato. Conseguentemente, Benepali non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di Benepali in pazienti con epatite alcolica da moderata a grave.

Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con etanercept in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotressato e glucocorticoidi) per una durata mediana di 25 mesi, etanercept non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con etanercept rispetto al gruppo di controllo. Benepali non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con etanercept in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto, in alcuni di questi pazienti, la riduzione dei medicinali anti-diabete.

Popolazioni speciali

Anziani

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e gravi infezioni tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni che ricevevano etanercept e i pazienti più giovani. Comunque i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

Popolazione pediatrica

Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con etanercept abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sull'immunizzazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

Benepali contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 50 mg, cioè è praticamente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Trattamento contemporaneo con anakinra

Nei pazienti adulti trattati con etanercept ed anakinra si è osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto a pazienti trattati separatamente o con etanercept o con anakinra (dati storici).

Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato effettuato su pazienti adulti già in trattamento con metotressato, i pazienti trattati con etanercept ed anakinra mostravano una maggiore incidenza di infezioni gravi (7%) e di neutropenia rispetto a pazienti trattati con etanercept (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). L'associazione di etanercept ed anakinra non ha dimostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed etanercept ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento contemporaneo con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto etanercept, i pazienti nel gruppo in associazione hanno riscontrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con etanercept o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. I medici devono essere cauti quando valutano la terapia combinata con sulfasalazina.

Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando etanercept è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotressato (vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni).

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche significative in studi con metotressato, digossina o warfarina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'uso di misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con Benepali.

Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. Gli effetti di etanercept sugli esiti della gravidanza sono stati indagati in due studi di coorte osservazionali. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita nelle gravidanze esposte a etanercept (n = 370) durante il primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (n = 164) (odds ratio corretto 2,4, IC al 95%: 1,0-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità, o malformazioni minori. In un altro studio osservazionale di registro multi-paese che ha confrontato il rischio di esiti avversi della gravidanza in donne esposte a etanercept durante i primi 90 giorni di gravidanza (n = 425) e donne esposte a medicinali non biologici (n = 3.497), non è stato osservato alcun aumento del rischio di difetti importanti alla nascita (odds ratio [OR] grezzo = 1,22, IC al 95%: 0,79-1,90; OR corretto = 0,96, IC al 95%: 0,58-1,60 dopo correzione per il Paese, le malattie della madre, la parità, l'età della madre e il fumo all'inizio della gravidanza). Inoltre, questo studio non ha mostrato alcun aumento dei rischi di difetti alla nascita minori, parto prematuro, natimortalità o infezioni nel primo anno di vita nei bambini nati da donne esposte a etanercept durante la gravidanza. Benepali deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Etanercept attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con etanercept durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di Benepali della madre non è generalmente raccomandata.

Allattamento

Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli. Informazioni limitate nella letteratura pubblicata indicano che etanercept è stato rilevato a bassi livelli nel latte materno. L'uso di etanercept potrebbe essere preso in considerazione durante l'allattamento al seno tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e di quello della terapia per la donna.

Si prevede che l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno sia bassa perché etanercept è ampiamente degradato nel tratto gastrointestinale, sebbene siano disponibili dati limitati riguardanti l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno. Pertanto, la somministrazione di vaccini vivi (ad es., BCG) a un bambino allattato al seno mentre la madre sta assumendo etanercept può essere presa in considerazione 16 settimane dopo l'interruzione dell'allattamento al seno (o in un momento precedente se i livelli sierici di etanercept nel bambino non sono rilevabili).

Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Etanercept non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni in sede di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni della vescica ed infezioni della pelle), cefalea, reazioni allergiche, sviluppo di anticorpi, prurito e febbre.

Con etanercept sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come etanercept, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo nei confronti di infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in meno di 1 paziente su 100 trattati con etanercept. Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente. Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di etanercept, inclusi casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmune. Queste reazioni includono le rare segnalazioni di casi di pancitopenia e le molto rare segnalazioni di casi di anemia aplastica. Eventi di demielinizzazione a livello centrale e periferico sono stati notati, rispettivamente, raramente e molto raramente con l'uso di etanercept. Ci sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sull'esperienza derivata dagli studi clinici e sulle esperienze successive all'autorizzazione all'immissione in commercio.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Molto raro $< 1/10\ 000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti, infezioni della pelle)*		Infezioni gravi (inclusa infezione polmonare, cellulite, artrite batterica, sepsi ed infezioni parassitarie)*	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e Legionella)*		Riattivazione dell'epatite B, listeria
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Tumori cutanei non melanoma* (vedere paragrafo 4.4)	Melanoma maligno (vedere paragrafo 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.4), sarcoma di Kaposi
Patologie del sistema emolinfopietico			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplastica*	Istiocitosi ematofagica (sindrome da

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1 000, < 1/100	Raro ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Molto raro < 1/10 000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
						attivazione dei macrofagi)*
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi*	Vasculite (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili)	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi		Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			Casi di demielinizzazione del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione quali neurite ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4), eventi di demielinizzazione a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale (vedere paragrafo 4.4), convulsioni		
Patologie dell'occhio			Uveite, sclerite			
Patologie cardiache			Peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)	Nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1 000, < 1/100	Raro ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Molto raro < 1/10 000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*		
Patologie gastrointestinali			Malattia infiammatoria intestinale			
Patologie epatobiliari			Enzimi epatici elevati*	Epatite autoimmune*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, eruzione cutanea	Angioedema, psoriasi (inclusa nuova insorgenza o peggioramento, e pustolosa, primariamente palmo-plantare), orticaria, eruzione cutanea psoriasiforme	Sindrome di Steven-Johnson, vasculite cutanea (inclusa vasculiteda ipersensibilità), eritema multiforme, Reazioni lichenoidi	Necrolisi tossica epidermica	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Lupus eritematoso cutaneo, lupus eritematoso cutaneo subacuto, sindrome simil-lupoide		
Patologie renali e urinarie				Glomerulonefrite		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore)*	Piressia				

* vedere "Descrizione delle reazioni avverse selezionate", in basso.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tumori maligni e disordini linfoproliferativi

Durante gli studi clinici condotti con etanercept per una durata di circa 6 anni su 4 114 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con etanercept in associazione con metotressato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati centoventinove (129) nuovi tumori maligni di vario tipo. La frequenza e l'incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata. Un totale di 2 tumori maligni sono stati riportati in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con etanercept. In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riportati 6 tumori maligni in pazienti trattati con etanercept. In un gruppo di

2 711 pazienti con psoriasi a placche trattati con etanercept in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati riportati 30 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7 416 pazienti trattati con etanercept in studi clinici nell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati riportati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (incluso carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo successivo all'autorizzazione all'immissione in commercio (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni in sede di iniezione

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con etanercept hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni in sede di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni in sede di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni. La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto etanercept non sono state trattate mentre la maggior parte dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia, ha ricevuto preparazioni topiche come corticosteroidi, o antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo in sede di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni in sede di iniezione dei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento.

Durante le prime 12 settimane di trattamento degli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6% dei pazienti trattati con etanercept ha sviluppato reazioni in sede di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni gravi

In studi placebo-controllati non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi si sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con etanercept fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, otite, osteomielite, peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite ed infezione della ferita. Nello studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con etanercept da solo o con metotressato da solo o con etanercept in associazione con metotressato il tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque non può essere escluso che la associazione di etanercept con metotressato potrebbe essere associata ad un aumento del tasso di infezioni.

Non ci sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con etanercept e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici placebo controllati della durata fino a 24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti, colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendiciti, fasciti *streptococciche*, miositi, shock settico, diverticolite e ascessi nei pazienti trattati con etanercept. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, 1 paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite).

Durante l'uso di etanercept sono state riportate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con etanercept in pazienti che avevano condizioni predisponenti di base (es. diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta alla loro artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Benepali può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata.

Sono state riportate infezioni opportunistiche in associazione con etanercept incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (comprese le protozoarie), virali (compreso herpes zoster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi

clinici, l'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15 402 soggetti che avevano ricevuto etanercept. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100 anni-paziente. Nell'esperienza successiva all'autorizzazione all'immissione in commercio, circa la metà di tutti i casi di infezioni opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente riportate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stata nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergillosi (vedere paragrafo 4.4).

Autoanticorpi

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (*antinuclear antibodies*, ANA), la percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ($\geq 1:40$) è risultata più alta tra i pazienti trattati con etanercept (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con etanercept contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Crithidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con etanercept comparato a nessuno dei pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con etanercept che ha sviluppato anticorpi anticardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con etanercept sullo sviluppo di malattie autoimmunitarie è sconosciuto.

Raramente è stato segnalato, in alcuni pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione con una sindrome simil-lupoide o reazioni cutanee compatibili da un punto di vista clinico e bioptico con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoide.

Pancitopenia e anemia aplastica

Vi sono state segnalazioni di pancitopenia e anemia aplastica in fase successiva all'autorizzazione all'immissione in commercio, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie polmonari interstiziali

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,06% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali è stata pari allo 0,47% (frequenza non comune). Vi sono state segnalazioni di patologie interstiziali polmonari (inclusa polmonite e fibrosi polmonare) alcune delle quali hanno avuto esiti fatali nella fase successiva all'autorizzazione all'immissione in commercio.

Trattamento contemporaneo con anakinra

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con etanercept più anakinra, è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad etanercept da solo ed il 2% dei pazienti (3/139) hanno sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1\ 000/\text{mm}^3$). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Enzimi epatici elevati

Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati in pazienti che assumevano etanercept senza metotressato concomitante è stata pari allo 0,54% (frequenza non comune). Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotressato, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di

enzimi epatici elevati è stata pari al 4,18% (frequenza comune).

Epatite autoimmune

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,02% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune è stata pari allo 0,24% (frequenza non comune).

Popolazione pediatrica

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati in pazienti adulti. Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderati e simili a quelli comunemente osservati in una popolazione pediatrica ambulatoriale. Gli eventi avversi gravi riportati comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea, esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo I, infezione del tessuto molle ed infezione di ferite chirurgiche.

In uno studio su bambini affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa dai 4 ai 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato una infezione mentre ricevevano etanercept durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 58 pazienti che hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi. La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono state simili a quelle osservate negli studi con etanercept su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi. Molti eventi avversi sono stati riportati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano etanercept per 3 mesi in confronto ai 349 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per anno-paziente), nausea (9%, 1,0 evento per anno-paziente), dolore addominale (19%, 0,74 eventi per anno-paziente) e vomito (13%, 0,74 eventi per anno-paziente).

Sono stati riportati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

In uno studio della durata di 48 settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi riportati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate dosi-limitate di tossicità. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m² seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m² somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da

artrite reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di etanercept per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per etanercept.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale α (TNF- α), codice ATC: L04AB01

Benepali è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche trovati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF. Il TNF e la linfotossina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubile. Si pensa che i TNFR nella forma solubile regolino l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina esistono prevalentemente come omotrimeri con la loro attività biologica che dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come l'etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico, conferisce una più lunga emivita plasmatica.

Meccanismo d'azione

La maggior parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e della patologia cutanea nella psoriasi a placche è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L'etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

Efficacia e sicurezza clinica

In questa sezione sono presentati dati da quattro studi clinici randomizzati controllati negli adulti con artrite reumatoide, uno studio negli adulti con artrite psoriasica, uno studio negli adulti con spondilite anchilosante, due studi negli adulti con spondiloartrite assiale non radiografica, quattro studi negli adulti con psoriasi a placche, tre studi nell'artrite idiopatica giovanile ed uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche.

Pazienti adulti con artrite reumatoide

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno ma non più di quattro farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Dosi di 10 mg o 25 mg di etanercept o placebo sono state

somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR).

Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori in pazienti trattati con etanercept a 3 ed a 6 mesi, che in pazienti trattati con placebo (ACR 20: etanercept 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a 3 e 6 mesi; ACR 50: etanercept 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a 3 e 6 mesi; $p < 0,01$ etanercept versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

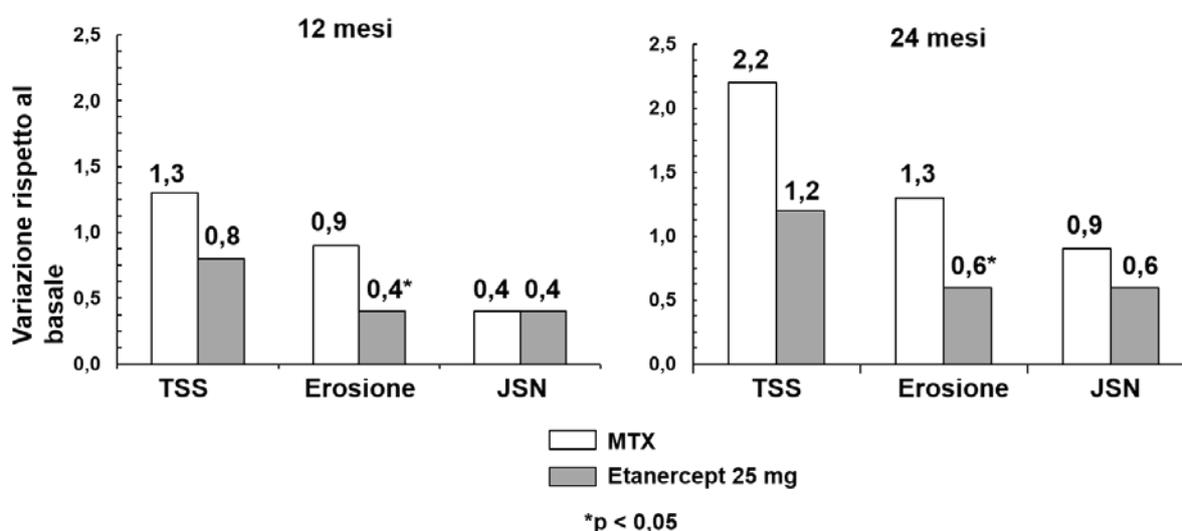
Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto etanercept hanno raggiunto una risposta ACR 70 al 3° mese ed al 6° mese, rispetto a meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una risposta alla dose: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. Etanercept è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR, così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non comprese nei criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato somministrato, ogni 3 mesi, un "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-dominii riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i sotto-dominii del HAQ migliorarono nei pazienti trattati con etanercept, confrontati con i controlli a 3 ed a 6 mesi.

Dopo l'interruzione di etanercept i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese. Il ripristino del trattamento con etanercept dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto etanercept senza interruzione della terapia basandosi sui risultati degli studi in aperto. Sono stati osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti hanno ricevuto etanercept senza interruzione.

L'efficacia di etanercept è stata confrontata con il metotressato in un terzo studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, in 632 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da < 3 anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotressato. Dosi di 10 mg o 25 mg di etanercept sono state somministrate per via sottocutanea (s.c.) due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotressato sono state aumentate da 7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con etanercept 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. Al basale i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con etanercept 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che hanno raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio.

In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico ed espresso come cambiamento nel *Total Sharp Score* (TSS) che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (*Joint Space Narrowing*, JSN). Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio ed a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di etanercept ha avuto un effetto consistentemente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da 25 mg. La dose di 25 mg di etanercept ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotressato. Le differenze nel TSS e nel JSN non sono risultate statisticamente significative tra metotressato ed etanercept 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

Progressione radiografica: confronto di etanercept vs. metotressato in pazienti con artrite reumatoide della durata < 3 anni



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo etanercept (25 mg due volte a settimana), con il solo metotressato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose mediana 20 mg) e con la associazione di etanercept e metotressato, iniziati contemporaneamente, sono state comparate in 682 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotressato.

I pazienti nel gruppo terapeutico di etanercept in associazione con metotressato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ, sia a 24 che a 52 settimane significativamente più alta rispetto ai pazienti di entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tavola sotto riportata). Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per etanercept in associazione con metotressato rispetto ad etanercept in monoterapia e metotressato in monoterapia.

Risultati sull'efficacia clinica a 12 mesi: confronto etanercept vs. metotressato vs. etanercept in associazione con metotressato in pazienti con artrite reumatoide da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni

Endpoint		Metotressato (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotressato (n = 231)
Risposte ACR ^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	(Punteggio ^b) basale	5,5	5,7	5,5
	(Punteggio ^b) settimana 52	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remissione ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Basale	1,7	1,7	1,8
	Settimana 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non responder.

^b: I valori per Disease Activity Score (DAS) sono le medie.

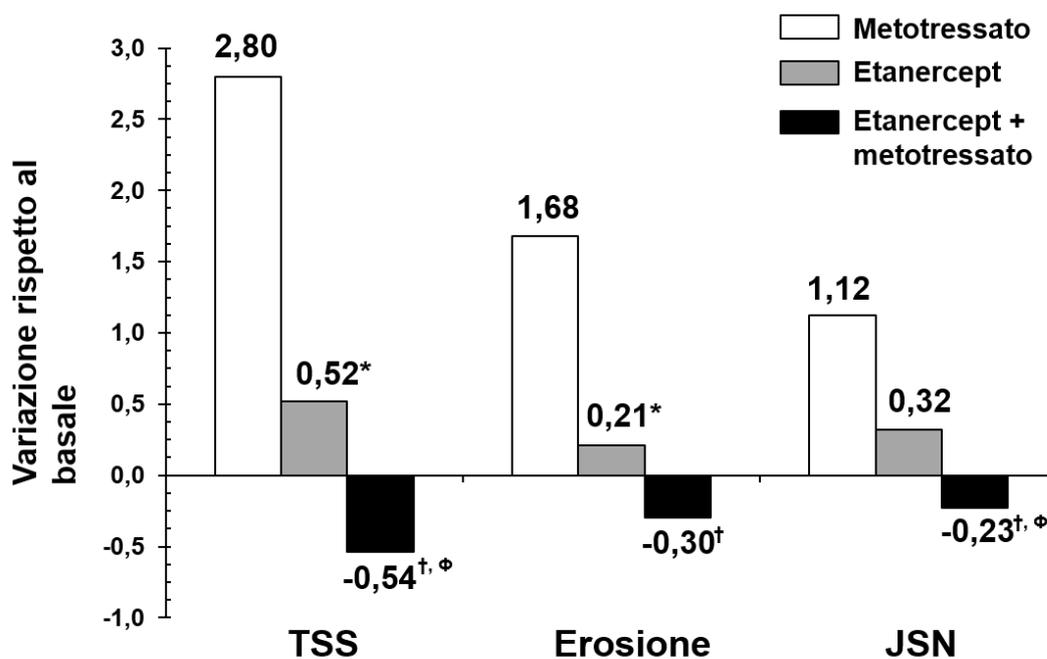
^c: La remissione è definita come DAS < 1,6

Valori di p nei confronti a coppie: † = p < 0,05 per il confronto di etanercept + metotressato vs.

metotressato e $\phi = p < 0,05$ per il confronto di etanercept + metotressato vs. etanercept.

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con etanercept rispetto al gruppo trattato con metotressato, mentre l'associazione dei due è risultata significativamente migliore di entrambe le monoterapie nel rallentare la progressione radiografica (vedi figura sotto riportata).

Progressione radiografica: confronto tra etanercept vs. metotressato vs. etanercept in associazione con metotressato in pazienti con artrite reumatoide da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (risultati a 12 mesi)



Valori di p nei confronti a coppie: * = $p < 0,05$ per il confronto di etanercept vs. metotressato, [†] = $p < 0,05$ per il confronto di etanercept + metotressato vs. metotressato e $\Phi = p < 0,05$, per il confronto di etanercept + metotressato vs. etanercept.

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per etanercept in associazione con metotressato rispetto ad etanercept in monoterapia e metotressato in monoterapia. Analogamente, vantaggi significativi per etanercept in monoterapia rispetto a metotressato in monoterapia, sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un'analisi nella quale tutti i pazienti che sono usciti dallo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS $\leq 0,5$) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con etanercept in associazione con metotressato rispetto al gruppo trattato con solo etanercept e con solo metotressato (62%, 50%, e 36%, rispettivamente; $p < 0,05$). La differenza fra il gruppo trattato con solo etanercept e il gruppo trattato con solo metotressato era anche significativa ($p < 0,05$). Fra i pazienti che hanno completato i 24 mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non progressione sono stati rispettivamente 78%, 70%, e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di etanercept (due iniezioni s.c. da 25 mg) somministrate una volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con artrite reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto 50 mg di etanercept una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di etanercept due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con etanercept sono risultati comparabili all'8^o settimana, per i loro effetti sui segni e sintomi dell'artrite reumatoide; i dati alla settimana 16 non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi. Un'iniezione singola di 50 mg/mL di etanercept si è dimostrata bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/mL.

Pazienti adulti con artrite psoriasica

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 205 pazienti affetti da artrite psoriasica. I pazienti avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano artrite psoriasica in forma attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) in almeno una delle seguenti forme: (1) coinvolgimento delle interfalangee distali (*distal interphalangeal*, DIP); (2) artrite poliarticolare (assenza di noduli reumatoidi e presenza di psoriasi); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriasica asimmetrica; o (5) anchilosi spondilitico-simile. I pazienti presentavano anche psoriasi a placche con un indice di lesione ≥ 2 cm di diametro.

I pazienti erano stati precedentemente trattati con FANS (86%), DMARD (80%), e corticosteroidi (24%). I pazienti in terapia con metotressato (stabile per ≥ 2 mesi) potevano continuare ad una dose stabile di metotressato ≤ 25 mg/settimana. Dosi di 25 mg di etanercept (basate sugli studi di "dose-finding" nei pazienti affetti da artrite reumatoide) o di placebo sono state somministrate s.c. due volte a settimana per 6 mesi. Alla fine dello studio in doppio cieco, i pazienti potevano entrare in uno studio di estensione in aperto a lungo termine per una durata totale fino a 2 anni.

Le risposte cliniche sono state espresse come percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR 20, 50 e 70 e come percentuale di miglioramento secondo i Criteri di Risposta per l'Artrite Psoriasica (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC). I risultati sono elencati nella Tabella seguente.

Risposte dei pazienti affetti da artrite psoriasica in uno studio placebo-controllato

Risposta Artrite Psoriasica		Percentuale di pazienti	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	3° mese	15	59 ^b
	6° mese	13	50 ^b
ACR 50	3° mese	4	38 ^b
	6° mese	4	37 ^b
ACR 70	3° mese	0	11 ^b
	6° mese	1	9 ^c
PsARC	3° mese	31	72 ^b
	6° mese	23	70 ^b

^a 25 mg di etanercept s.c. due volte a settimana

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

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

Nei pazienti affetti da artrite psoriasica che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche sono state evidenti alla prima visita (4 settimane) e si sono mantenute durante i 6 mesi di terapia. Etanercept è stato significativamente migliore rispetto al placebo per tutti gli indici di attività della malattia ($p < 0,001$), e le risposte sono state simili con o senza una terapia concomitante con metotressato. La qualità della vita nei pazienti affetti da artrite psoriasica è stata valutata ad ogni visita usando l'indice di disabilità HAQ. Il punteggio dell'indice di disabilità era significativamente migliorato a tutte le visite nei pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con etanercept, rispetto a quelli trattati con placebo ($p < 0,001$).

Le variazioni radiografiche sono state valutate nello studio sull'artrite psoriasica. Le radiografie delle mani e dei polsi sono state ottenute al basale e ai mesi 6, 12 e 24. Il TSS modificato al mese 12 è presentato nella tabella sotto riportata. In un'analisi nella quale tutti i pazienti usciti dallo studio per qualsiasi ragione sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento al TSS $\leq 0,5$) al mese 12 era più elevata nel gruppo trattato con etanercept in confronto al gruppo trattato con il placebo (73% vs. 47%, rispettivamente, $p \leq 0,001$). L'effetto di etanercept sulla progressione radiografica era mantenuto nei pazienti che continuavano il trattamento durante il secondo anno. Il rallentamento del danno alle articolazioni periferiche era osservato nei pazienti con coinvolgimento poliarticolare simmetrico delle articolazioni.

Variazione media (ES) annualizzata dal basale nel total sharp score

Tempo	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Mese 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

ES = errore standard

^a $p = 0,0001$

Il trattamento con etanercept risultava in un miglioramento nella funzione fisica durante il periodo in doppio cieco, e questo beneficio era mantenuto durante l'esposizione a lungo termine per un massimo di 2 anni.

Vi è insufficiente evidenza dell'efficacia di etanercept in pazienti con artropatie simil spondilite anchilosante e artrite psoriasica mutilante a causa del basso numero di pazienti studiati.

Non sono stati effettuati studi in pazienti con artrite psoriasica al dosaggio di 50 mg una volta a settimana. L'evidenza dell'efficacia del dosaggio di una volta a settimana in questa popolazione di pazienti si è basata sui dati degli studi in pazienti con spondilite anchilosante.

Pazienti adulti con spondilite anchilosante

L'efficacia di etanercept nella spondilite anchilosante è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio-cieco, che hanno confrontato la somministrazione di etanercept 25 mg due volte a settimana con il placebo. Sono stati arruolati un totale di 401 pazienti di cui 203 trattati con etanercept. Il più ampio di questi studi (n = 277) ha arruolato pazienti che avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano spondilite anchilosante in forma attiva definita come un punteggio ≥ 30 su scala analogico-visiva (*visual analog scale*, VAS) per la media della durata e intensità della rigidità mattutina più un punteggio VAS ≥ 30 per almeno 2 dei seguenti 3 parametri: valutazione globale del paziente; media dei valori VAS per il dolore lombosacrale notturno e complessivo; media di 10 domande del "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" (BASFI). I pazienti che ricevevano DMARD, FANS, o corticosteroidi potevano continuarli a dosi stabili. Nello studio non erano inclusi pazienti con anchilosi completa della spina dorsale. Dosi di 25 mg di etanercept (basate su studi per determinare la dose in pazienti con artrite reumatoide) o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea due volte la settimana per 6 mesi in 138 pazienti.

La misura primaria di efficacia (ASAS 20) è risultata essere un miglioramento $\geq 20\%$ in almeno 3 dei 4 domini del "Assessment in Ankylosing Spondylitis" (ASAS) (valutazione globale del paziente, dolore lombosacrale, BASFI e infiammazione) ed assenza di peggioramento nel dominio precedente. Le risposte ASAS 50 e ASAS 70 sono state basate sugli stessi criteri con un 50% o un 70% di miglioramento, rispettivamente.

Rispetto al placebo, il trattamento con etanercept ha comportato miglioramenti significativi nel ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 già a partire da 2 settimane dopo l'inizio della terapia.

Risposte in pazienti con spondilite anchilosante in uno studio placebo-controllato

Risposta nella spondilite anchilosante	Percentuale di pazienti	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 settimane	22	46 ^a
3 mesi	27	60 ^a
6 mesi	23	58 ^a
ASAS 50		
2 settimane	7	24 ^a
3 mesi	13	45 ^a
6 mesi	10	42 ^a
ASAS 70		
2 settimane	2	12 ^b
3 mesi	7	29 ^b
6 mesi	5	28 ^b

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

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

Tra i pazienti con spondilite anchilosante che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche erano evidenti già dalla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute nei 6 mesi di terapia. Le risposte erano simili nei pazienti che stavano o non stavano assumendo terapie concomitanti al basale.

Risultati simili sono stati ottenuti in due studi sulla spondilite anchilosante di minori dimensioni.

In un quarto studio, in doppio-cieco, placebo-controllato di 356 pazienti con spondilite anchilosante attiva, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di etanercept 50 mg (due iniezioni sottocutanee da 25 mg) somministrato una volta a settimana confrontato con etanercept 25 mg somministrato due volte a settimana. I profili di sicurezza e di efficacia dei regimi con 50 mg una volta a settimana e 25 mg due volte a settimana erano simili.

Studio 1

L'efficacia di etanercept nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (*non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-AxSpA) è stata valutata in uno studio randomizzato, con una fase in doppio cieco di 12 settimane, controllato con placebo. Lo studio ha valutato 215 pazienti adulti (popolazione intent-to-treat modificata) affetti da spondiloartrite assiale non radiografica attiva (da 18 a 49 anni di età), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS di spondiloartrite assiale ma non i criteri New York modificati per SA. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Nel periodo in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto dosi di 50 mg alla settimana di etanercept o di placebo per 12 settimane. La più importante misura in termini di efficacia (ASAS 40) è stata rappresentata da un miglioramento del 40% in almeno tre dei quattro domini ASAS e l'assenza di deterioramento nel quarto dominio. Al periodo in doppio cieco ha fatto seguito un periodo in aperto durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di 50 mg di etanercept alla settimana per le successive 92 settimane. La RM delle articolazioni sacro iliache e della colonna è stata eseguita per determinare il grado di infiammazione al baseline e a 12 e 104 settimane.

Rispetto al placebo, il trattamento con etanercept ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo come risposta ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Si è anche rilevato un miglioramento significativo nella risposta ai criteri ASAS di remissione parziale e nei punteggi BASDAI 50. I risultati ottenuti alla settimana 12 sono illustrati nella tabella sottostante.

Risposta di efficacia di uno studio di spondiloartrite assiale non radiografica, controllato con placebo - percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint

Risposte cliniche, in doppio cieco, alla Settimana 12	Placebo n= da 106 a 109*	Etanercept n = da 103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Remissione parziale ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alcuni pazienti non hanno fornito dati completi per ciascun endpoint

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: p < 0,001, ^b: < 0,01 e ^c: < 0,05, tra etanercept e placebo rispettivamente

Alla settimana 12, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) assegnato all'articolazione sacro iliaca (SIJ) in base alla RM eseguita sui pazienti che ricevevano etanercept. La variazione media corretta rispetto al basale è risultata pari a 3,8 per i pazienti trattati con etanercept (n = 95) verso 0,8 per i pazienti trattati con placebo (n = 105) (p < 0,001). Alla settimana 104, il cambiamento medio rispetto al baseline nel punteggio SPARCC in base alle RMN eseguita sui pazienti che ricevevano etanercept era 4,64 per la SJI (n = 154) e 1,40 per la colonna (n = 154).

Alla settimana 12, etanercept ha dimostrato, statisticamente, un miglioramento significativamente superiore al basale, rispetto al placebo, nella maggior parte delle valutazioni sulla qualità della vita e funzione fisica correlate alla salute, tra cui BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

Le risposte cliniche nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica che ricevevano etanercept sono risultate evidenti alla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute tali nei 2 anni di terapia. Anche i miglioramenti della qualità della vita e della funzione fisica correlate alla salute si sono mantenuti nei 2 anni di terapia. Dai dati relativi ai 2 anni non sono emersi nuovi

problemi di sicurezza. Alla settimana 104, 8 soggetti hanno avuto una progressione allo score di grado 2 bilaterale sull' RX spinale secondo il New York radiological Grade modificato, indicativo di spondiloartropatia assiale.

Studio 2

Questo studio di fase 4 multicentrico, in aperto, in 3 parti ha valutato l'interruzione e il ritrattamento con Etanercept in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpa) attiva che hanno raggiunto una risposta adeguata (malattia inattiva definita come punteggio ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) basato sui livelli di CRP (proteina C-reattiva) inferiore a 1,3) dopo 24 settimane di trattamento.

209 pazienti adulti con nr-AxSpa attiva (di età compresa tra 18 e 49 anni), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) di spondiloartrite assiale (ma non i criteri di New York modificati per SA) con positività alla risonanza magnetica (infiammazione attiva alla RM fortemente indicativa di sacroileite associata a SpA) e/o positività alla proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) (definita come hs-CRP > 3 mg/l) e sintomi attivi definiti da un valore ASDAS-CRP pari o superiore a 2,1 alla visita di screening, hanno ricevuto in aperto 50 mg di Etanercept a settimana più terapia stabile di background con FANS al dosaggio antinfiammatorio tollerato in modo ottimale per 24 settimane nella parte 1. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Alla settimana 24, 119 pazienti (57%) hanno raggiunto l'inattività della malattia e sono entrati nella parte 2, fase di interruzione di 40 settimane, in cui i soggetti hanno sospeso etanercept e mantenuto la terapia di background con FANS. La misura primaria di efficacia era la riacutizzazione (definita come un punteggio ASDAS basato sui livelli di ESR (velocità di eritrosedimentazione) pari o superiore a 2,1) entro 40 settimane dall'interruzione di Etanercept. I pazienti che hanno manifestato riacutizzazione sono stati sottoposti a ritrattamento con 50 mg di Etanercept a settimana per 12 settimane (parte 3).

Nella parte 2, la percentuale di pazienti che avevano manifestato ≥ 1 riacutizzazione è salita dal 22% (25 su 112) alla settimana 4 al 67% (77 su 115) alla settimana 40. Complessivamente, il 75% dei pazienti (86 su 115) ha manifestato una riacutizzazione in un dato momento entro 40 settimane dall'interruzione di Etanercept.

L'obiettivo secondario principale dello studio 2 era stimare il tempo alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Etanercept e successivamente confrontare il tempo alla riacutizzazione con i pazienti dello Studio 1 che avevano soddisfatto i requisiti di accesso alla fase di interruzione dello Studio 2 e proseguito la terapia con Etanercept.

Il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di Etanercept è stato di 16 settimane (IC al 95%: 13-24 settimane). Meno del 25% dei pazienti nello Studio 1 per i quali non si era proceduto all'interruzione del trattamento ha manifestato una riacutizzazione nel corso delle 40 settimane equivalenti alla parte 2 dello Studio 2. Il tempo alla riacutizzazione è risultato significativamente inferiore a livello statistico nei soggetti che hanno interrotto il trattamento con Etanercept (Studio 2) rispetto ai soggetti che hanno ricevuto un trattamento continuo con etanercept (Studio 1), $p < 0,0001$.

Degli 87 pazienti che sono entrati nella parte 3 e che sono stati sottoposti a ritrattamento con 50 mg di Etanercept a settimana per 12 settimane, il 62% (54 su 87) ha nuovamente raggiunto l'inattività della malattia, di cui il 50% entro 5 settimane (IC al 95%: 4-8 settimane).

Pazienti adulti con psoriasi a placche

L'uso di etanercept nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che "non hanno risposto a" erano definiti da una risposta insufficiente (PASI < 50 o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno una delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di etanercept nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a grave (responsiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra etanercept ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di etanercept sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati. L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto a 12 settimane il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età \geq ai 18 anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea \geq 10%. Centododici pazienti (112) sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di etanercept (n = 57) o di placebo (n = 55) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di un Psoriasis Area and Severity Index (PASI) di almeno 10 allo screening. Etanercept è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di etanercept sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con etanercept in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti ed ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di etanercept o placebo due volte a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di etanercept in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti ed ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2 e 3. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di etanercept o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di etanercept in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane.

Nello studio 1, il gruppo trattato con etanercept ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ($p < 0,0001$). A 24 settimane, il 56% dei pazienti del gruppo trattato con etanercept ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2, 3 e 4 sono mostrati qui di seguito.

Risposte dei pazienti con psoriasi negli studi 2, 3 e 4

Risposta (%)	Studio 2					Studio 3			Studio 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg bisett.	50 mg bisett.	25 mg bisett.	50 mg bisett.		50 mg settiman.	50 mg settiman.			
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
sett. 12	sett. 12	sett. 24 ^a	sett. 12	sett. 24 ^a	sett. 12	sett. 12	sett. 12	sett. 12	sett. 12	sett. 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 , clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 rispetto al placebo

^a. Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica verso il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere etanercept 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

^b. Dermatologist Static Global Assessment. “Clear” o “Almost clear” definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto etanercept, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (2 settimane) e si sono mantenute per le 24 settimane di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50% alla settimana 24 interrompevano il trattamento. Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per il verificarsi di eventi “rebound” (PASI ≥ 150% del basale) e per il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da “rebound” e nessun evento avverso grave correlato alla psoriasi. Ci sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con etanercept nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento.

Nello studio 3 la maggior parte dei pazienti (77%) che all’inizio erano stati randomizzati a 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di etanercept due volte alla settimana, hanno mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nello studio 4, il gruppo trattato con etanercept ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) (p < 0,0001). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare con il 71% dei pazienti che ha raggiunto un PASI 75 alla settimana 24.

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale etanercept era somministrato senza interruzione, la risposta clinica era mantenuta e la sicurezza era comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un’analisi dei dati degli studi clinici non ha rilevato al basale alcuna caratteristica della malattia che può assistere il clinico nel selezionare l’opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o

continuo). Di conseguenza, la scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

Anticorpi anti-etanercept

Anticorpi anti-etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati in genere non neutralizzanti e transitori. Non sembra esserci correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile

La sicurezza e l'efficacia di etanercept sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell'artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari od intolleranti al metotressato; i pazienti rimanevano in trattamento con una dose stabile di un singolo farmaco anti-infiammatorio non-steroidico e/o prednisone (< 0,2 mg/kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti ricevevano 0,4 mg/kg (massimo 25 mg per dose) di etanercept per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90, erano randomizzati per continuare etanercept o per ricevere il placebo per quattro mesi, e valutati per la riacutizzazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l'ACR Pedi 30, definito come miglioramento del 30% in almeno tre di sei e un peggioramento del 30% in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, inclusi conta delle articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazioni globali del medico e del paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento del 30% in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento del 30% in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive.

Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) manifestavano una risposta clinica ed entravano nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con etanercept manifestavano la riacutizzazione della malattia, contro i 20 pazienti dei 26 (77%) che ricevevano il placebo ($p = 0,007$). Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato di 116 giorni per i pazienti che ricevevano etanercept e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Dei pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90 e che entravano nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli che rimanevano con etanercept continuavano a migliorare dal 3° mese fino al 7°, mentre quelli che ricevevano il placebo non miglioravano.

In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatrici provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere etanercept per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine.

La sicurezza a lungo termine di etanercept in monoterapia ($n = 103$), di etanercept con metotressato ($n = 294$) o del metotressato in monoterapia ($n = 197$) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni erano segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotressato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept erano di maggiore gravità.

In un altro studio a singolo braccio, in aperto ($n = 127$), 60 pazienti con oligoartrite estesa (OE) (15 pazienti di età da 2 a 4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con etanercept alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuno dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti rispondeva ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato miglioramento clinico degli endpoint

secondari quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA.

Dei 127 pazienti nello studio principale, 109 hanno partecipato allo studio di estensione in aperto e sono stati seguiti per altri 8 anni, per un totale di massimo 10 anni. Al termine dello studio di estensione, 84/109 (77%) pazienti avevano completato lo studio; 27 (25%) stavano assumendo attivamente etanercept, 7 (6%) si erano ritirati dal trattamento a causa di attività malattia bassa/inattiva; 5 (5%) avevano ripreso il trattamento con etanercept dopo una precedente interruzione e 45 (41%) avevano interrotto etanercept (ma erano rimasti sotto osservazione); 25/109 (23%) pazienti avevano interrotto definitivamente la partecipazione allo studio. I miglioramenti dello stato clinico raggiunti nello studio principale sono stati generalmente mantenuti per tutti gli endpoint di efficacia durante l'intero periodo di follow-up. I pazienti che assumevano attivamente etanercept potevano accedere, durante lo studio di estensione, una sola volta, in base alla risposta clinica giudicata dallo sperimentatore, all'opzione di interrompere e riprendere il trattamento. 30 pazienti hanno interrotto la terapia. 17 pazienti hanno riportato una riacutizzazione (definita come un peggioramento $\geq 30\%$ in almeno 3 dei 6 componenti ACR Pedi con un miglioramento $\geq 30\%$ in non più di 1 dei restanti 6 componenti e un minimo di 2 articolazioni attive); il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di etanercept è stato di 190 giorni. 13 pazienti sono stati ritrattati e il tempo mediano al ritrattamento dall'interruzione è stato stimato in 274 giorni. A causa del numero ridotto dei dati puntuali, questi risultati devono essere interpretati con cautela.

Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato nello studio principale.

Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con etanercept in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia. Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare gli effetti della riduzione della dose raccomandata di etanercept dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA.

Pazienti pediatrici con psoriasi a placche

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo su 211 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (definita da un punteggio sPGA ≥ 3 , con interessamento del 10% o più del BSA, e PASI ≥ 12). I pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto etanercept 0,8 mg pro chilo (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con etanercept rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

Risultati a 12 settimane nella psoriasi pediatrica a placche

	Etanercept 0,8 mg/kg 1 volta a settimana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "clear" o "minimal", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abbreviazioni: sPGA-static Physician Global Assessment.

^a $p < 0,0001$ rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco.

Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti ri-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti ri-randomizzati con etanercept. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di etanercept 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti pediatrici con psoriasi a placche somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate sopra. L'esperienza a lungo termine con etanercept è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con l'ELISA, sia il composto progenitore.

Assorbimento

L'etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di etanercept, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/mL}$ e l'area sotto la curva è stata di $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{ora/mL}$.

Nei pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati C_{max} 2,4 mg/L vs. 2,6 mg/L, C_{min} 1,2 mg/L vs. 1,4 mg/L, e AUC parziale $297 \text{ mg} \times \text{ora/L}$ vs. $316 \text{ mg} \times \text{ora/L}$, rispettivamente per 50 mg di etanercept 1 volta a settimana ($n = 21$) vs. 25 mg di etanercept due volte a settimana ($n = 16$). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/mL è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/mL.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUC allo steady state di etanercept sono state $466 \mu\text{g} \times \text{ora/mL}$ e $474 \mu\text{g} \times \text{ora/mL}$, rispettivamente per etanercept 50 mg una volta a settimana ($n = 154$) e 25 mg due volte a settimana ($n = 148$).

Distribuzione

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale dell'etanercept è di 7,6 L, mentre il volume di distribuzione allo steady state è di 10,4 L.

Eliminazione

L'etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 L/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 L/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di etanercept in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante, psoriasi a placche è simile.

Non c'è apparente differenza di farmacocinetica tra maschi e femmine.

Linearità

Non è stata formalmente valutata la proporzionalità della dose, ma non vi è apparente saturazione della clearance nell'ambito del range di dosaggio.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Sebbene ci sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con compromissione renale acuta. La presenza di compromissione renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

Compromissione epatica

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con compromissione epatica acuta. La presenza di compromissione epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

Anziani

L'influenza dell'età avanzata è stata studiata tramite un'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di etanercept nell'ambito di questa popolazione. La clearance ed il volume valutati in pazienti di età compresa tra i 65 e gli 87 anni sono risultati simili a quelli stimati in pazienti con meno di 65 anni.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

In uno studio con etanercept sull'artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana per tre mesi. L'andamento delle concentrazioni sieriche fu simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più giovani (4 anni di età), avevano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) in confronto a bambini più grandi (12 anni di età) ed adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età) avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi.

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino ad una dose massima di 50 mg a settimana) una volta a settimana per 48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo steady state variavano da 1,6 a 2,1 µg/mL alle settimane 12, 24 e 48.

Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 50 mg a settimana).

Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Durante gli studi tossicologici condotti con etanercept, non si è manifestata una tossicità limitante la dose o a carico dell'organo bersaglio. Etanercept è risultato essere non genotossico in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*. A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con etanercept studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

Etanercept non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di una singola dose sottocutanea di 2 000 mg/kg o di una singola dose endovenosa di 1 000 mg/kg. Etanercept non ha provocato una tossicità limitante la dose o a carico dell'organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (15 mg/kg) risultante in concentrazioni sieriche basate

sull'AUC che erano più di 27 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio cloruro
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Disodio idrogeno fosfato eptaidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Tenere le siringhe o le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preso una siringa o una penna dal frigorifero, attendere circa 30 minuti per permettere che la soluzione di Benepali nella siringa o nella penna raggiunga la temperatura ambiente. Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l'uso immediato.

Benepali può essere conservato ad una temperatura massima di 30°C fino a 31 giorni, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nei 31 giorni fuori dal frigo, Benepali deve essere gettato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita di vetro trasparente (di tipo I) con ago di acciaio inossidabile, copertura dell'ago in gomma e stantuffo di gomma contenente 0,98 mL di soluzione.
Benepali è disponibile in confezioni contenenti 4 siringhe preriempite e in confezioni multiple contenenti 12 (3 confezioni da 4) siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Penna preriempita contenente una siringa preriempita di Benepali. La siringa all'interno della penna è in vetro trasparente di tipo I con ago di acciaio inossidabile da 27 gauge, copertura dell'ago in gomma e stantuffo di gomma.
Benepali è disponibile in confezioni contenenti 4 penne preriempite e in confezioni multiple contenenti 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Prima dell'iniezione bisogna attendere che la siringa preriempita di Benepali per mono-somministrazione raggiunga la temperatura ambiente (approssimativamente 30 minuti). La copertura dell'ago non deve essere rimossa mentre si attende che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro e può contenere piccole particelle proteiche traslucide o bianche.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Prima dell'iniezione bisogna attendere che le penne preriempite di Benepali per mono-somministrazione raggiungano la temperatura ambiente (approssimativamente 30 minuti). La copertura dell'ago non deve essere rimossa mentre si attende che la penna preriempita raggiunga la temperatura ambiente. Nell'apposita finestra, la soluzione deve apparire da limpida a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro e può contenere piccole particelle proteiche traslucide o bianche.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 gennaio 2016
Data del rinnovo più recente: 18 novembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)
DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Samsung BioLogics Co., Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon City, 21987,
Repubblica di Corea

Nome e indirizzo del(del) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'uso di etanercept in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'autorità nazionale competente.

Lo scopo del programma educativo è ridurre il rischio di infezioni gravi e di insufficienza cardiaca congestizia.

Il titolare dell'AIC deve garantire che in ogni Stato Membro in cui è commercializzato etanercept, tutti i medici che potrebbero prescrivere etanercept abbiano accesso a/o vengano forniti loro i seguenti materiali educativi:

Scheda per il paziente

- Il trattamento con etanercept può aumentare il rischio di infezione e di insufficienza cardiaca congestizia negli adulti
- Segni o sintomi di questi problemi di sicurezza e quando rivolgersi a un medico
- Informazioni dettagliate su come contattare il medico prescrittore di etanercept

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE (SIRINGA PRERIEMPITA DA 25 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benepali 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
etanercept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Saccarosio, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato,
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

Per aprire, tirare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Data di smaltimento: _____

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1074/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Benepali 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONI MULTIPLE DA 8 E 24 (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Benepali 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
etanercept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Saccarosio, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 8 (2 confezioni da 4) siringhe preriempite
Confezione multipla: 24 (6 confezioni da 4) siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1074/006 confezione multipla da 8 siringhe preriempite (2 confezioni da 4)
EU/1/15/1074/007 confezione multipla da 24 siringhe preriempite (6 confezioni da 4)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Benepali 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA ALL'INTERNO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benepali 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
etanercept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Saccarosio, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 siringhe preriempite
Componente di una confezione multipla, da non vendersi separatamente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

Per aprire, tirare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Data di smaltimento: _____

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1074/006 confezione multipla da 8 siringhe preriempite (2 confezioni da 4)
EU/1/15/1074/007 confezione multipla da 24 siringhe preriempite (6 confezioni da 4)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Benepali 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERNA (2 SIRINGHE PRERIEMPITE DA 25 mg) SENZA BLUE BOX

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benepali 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
etanercept

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Saccarosio, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato,
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

2 siringhe preriempite
Da non venderci separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò sottocutaneo.

Aprire

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Benepali 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA (SIRINGA PRERIEMPITA DA 25 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Benepali 25 mg preparazione iniettabile
etanercept
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

25 mg/0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE (SIRINGA PRERIEMPITA DA 50 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benepali 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
etanercept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 50 mg di etanercept.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Saccarosio, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato,
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

Per aprire, tirare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Data di smaltimento: _____

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1074/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 12 (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benepali 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
etanercept

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita contiene 50 mg di etanercept.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Saccarosio, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato,
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 12 (3 confezioni da 4) siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1074/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA ALL'INTERNO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benepali 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
etanercept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 50 mg di etanercept.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Saccarosio, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 siringhe preriempite
Componente di una confezione multipla, da non vendersi separatamente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò sottocutaneo.

Per aprire, tirare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Data di smaltimento: _____

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1074/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERNA (2 SIRINGHE PRERIEMPITE DA 50 mg) SENZA BLUE BOX

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benepali 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
etanercept

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita contiene 50 mg di etanercept.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Saccarosio, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato,
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

2 siringhe preriempite
Da non venderci separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

Aprire

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA (SIRINGA PRERIEPITA DA 50 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Benepali 50 mg preparazione iniettabile
etanercept
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 mg/1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE (PENNA PRERIEMPITA DA 50 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benepali 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
etanercept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 50 mg di etanercept.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Saccarosio, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato,
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 penne preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

Per aprire, tirare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Data di smaltimento: _____

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1074/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA DA 12 (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benepali 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
etanercept

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita contiene 50 mg di etanercept.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Saccarosio, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato,
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1074/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA ALL'INTERNO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benepali 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
etanercept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 50 mg di etanercept.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Saccarosio, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 penne preriempite
Componente di una confezione multipla, da non vendersi separatamente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

Per aprire, tirare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Data di smaltimento: _____

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1074/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERNA (2 PENNE PRERIEMPIE DA 50 mg) SENZA BLUE BOX

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benepali 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
etanercept

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita contiene 50 mg di etanercept.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Saccarosio, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato,
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

2 penne preriempite
Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

Aprire

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Far riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA (PENNA PRERIEMPITA DA 50 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Benepali 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
etanercept
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 mg/1 mL

6. ALTRO

**Scheda per il paziente
Benepali
etanercept**

Questa tessera contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima che le venga somministrato Benepali e durante il trattamento con Benepali. Se non comprende queste informazioni, chieda spiegazioni al medico.

- Mostri la tessera a tutti i medici presso i quali lei o il suo bambino è in cura.

Infezioni

Benepali può aumentare il rischio di contrarre infezioni che possono essere gravi.

- Non usi Benepali se ha un'infezione. In caso di dubbi, si rivolga al medico.
- Se sviluppa sintomi indicativi di un'infezione, come febbre, tosse persistente, perdita di peso o fiacchezza, si rivolga immediatamente al medico.
- Devono essere condotti esami per la tubercolosi (TB). Chieda al medico di riportare in basso la data e i risultati degli ultimi esami per la TB:

Test: _____ Test: _____
Data: _____ Data: _____
Risultati: _____ Risultati: _____

- Chieda al medico di elencare gli altri medicinali che assume e che possono aumentare il rischio di infezioni.

Insufficienza cardiaca congestizia

- Se soffre di insufficienza cardiaca congestizia e crede che i sintomi (per es. respiro affannoso o piedi gonfi) stiano peggiorando, o se questi sintomi si presentano per la prima volta, si rivolga immediatamente al medico.

Altre informazioni (da completare)

Nome del paziente: _____

Nome del medico: _____

N. di telefono del medico: _____

- Porti con sé la tessera fino a 2 mesi dopo l'ultima dose di Benepali, perché dopo l'ultima dose di Benepali possono ancora manifestarsi effetti indesiderati.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Benepali 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita etanercept

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Benepali.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Benepali e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Benepali
3. Come usare Benepali
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Benepali
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso (vedere sul retro)

1. Che cos'è Benepali e a cosa serve

Benepali contiene il principio attivo etanercept.

Benepali è un medicinale ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca l'infiammazione nell'organismo umano. Benepali agisce riducendo l'infiammazione associata con alcune malattie.

Negli adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni), Benepali può essere utilizzato per il trattamento:

- dell'**artrite reumatoide** da moderata a grave;
- dell'**artrite psoriasica**;
- della **spondiloartrite assiale** grave, compresa la **spondilite anchilosante**;
- della **psoriasi a placche** da moderata a grave.

In ogni caso, si usa Benepali solitamente quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'**artrite reumatoide**, Benepali è utilizzato usualmente in associazione con metotressato, sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotressato non sia adatto per lei. Sia se usato da solo che in associazione con metotressato, Benepali può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliora la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con **artrite psoriasica** con coinvolgimento di articolazioni multiple, Benepali può migliorare la capacità di effettuare le attività quotidiane.

Per i pazienti con **articolazioni multiple simmetriche dolorose o gonfie** (ad esempio mani, polsi e piedi), Benepali può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

Benepali è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotressato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:
 - Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg.
 - Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi a placche grave in pazienti a partire dai 6 anni di età, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg, che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

2. Cosa deve sapere prima di usare Benepali

Non usi Benepali

- se lei, o il bambino, è **allergico ad etanercept** o ad uno qualsiasi degli altri **componenti di questo medicinale** (elencati al paragrafo 6). Se si verificassero, in lei o nel bambino, reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Benepali e contatti il medico immediatamente.
- se lei, o il bambino, presenta o è a rischio di sviluppo di un'**infezione grave del sangue** chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- se lei, o il bambino, ha un'**infezione di qualunque tipo**. Se ha dei dubbi, parli con il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Benepali.

- **Reazioni allergiche:** Se lei, o il bambino, manifesta reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Benepali e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** Se lei, o il bambino, sviluppa una nuova infezione o sta per essere sottoposto ad un qualsiasi intervento chirurgico importante. Il medico potrebbe voler controllare il trattamento con Benepali.
- **Infezioni/diabete:** Informi il medico se lei o il bambino ha una storia di infezioni ricorrenti o soffre di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** Informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se lei, o il bambino, sviluppa i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per la presenza di infezioni dopo che lei ha sospeso l'assunzione di Benepali.
- **Tubercolosi:** Poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con Benepali, il medico la controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con Benepali. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino ha mai contratto tubercolosi o è stato a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.
- **Epatite B:** Informi il medico se lei o il bambino è affetto o è stato affetto da epatite B. Il

medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino inizi il trattamento con Benepali. Il trattamento con Benepali può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare Benepali.

- **Epatite C:** Informi il medico se lei o il bambino è affetto da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con Benepali qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** Richieda immediatamente assistenza medica se lei o il bambino ha qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con Benepali.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** Informi il medico se lei o il bambino ha la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se Benepali è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** Informi il medico se lei o il bambino ha una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché Benepali deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere Benepali. I pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma. Bambini ed adulti che prendono Benepali possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore. Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con etanercept o con altri medicinali che agiscono come etanercept hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale. Alcuni pazienti che ricevevano Benepali hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppa qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.
- **Varicella:** Informi il medico se lei o il bambino è esposto alla varicella durante l'utilizzo di Benepali. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Abuso di alcol:** Benepali non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino di cui si prende cura ha una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** Benepali non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino di cui si prende cura è affetto da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali anti-diabete:** Informi il medico se lei o il bambino soffre di diabete o se sta assumendo medicinali per trattare il diabete. Il medico può decidere se per lei o per il bambino è necessario ricevere meno farmaco anti-diabete, mentre sta assumendo Benepali.
- **Vaccinazioni:** Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere somministrati durante la terapia con Benepali. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceva qualsiasi vaccino.

Bambini e adolescenti

L'uso di Benepali non è indicato nei bambini e negli adolescenti con peso corporeo inferiore a 62,5 kg.

- **Vaccinazioni:** Se possibile, prima di utilizzare Benepali, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo Benepali. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceva qualsiasi vaccino.

Di norma Benepali non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni o con peso corporeo inferiore a 62,5 kg, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni o con peso corporeo inferiore a 62,5 kg, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni o con peso corporeo inferiore a 62,5 kg.

Altri medicinali e Benepali

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina).

Lei o il bambino **non deve usare** Benepali con medicinali contenenti i principi attivi anakinra o abatacept.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Le donne in età fertile devono essere istruite a usare contraccettivi idonei per evitare una gravidanza durante la terapia con Benepali e nelle tre settimane successive al termine della terapia.

Benepali deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario.

Se lei ha ricevuto Benepali durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto etanercept in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto etanercept o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita quando le madri hanno ricevuto etanercept durante la gravidanza. Il suo medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il suo bambino. Si rivolga al suo medico se desidera allattare al seno durante il trattamento con Benepali. È importante avvisare i pediatri del bambino e gli altri professionisti sanitari dell'uso di Benepali durante la gravidanza e l'allattamento prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non vi sono informazioni che indichino se l'uso di Benepali influisca sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Benepali contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 25 mg, cioè è praticamente 'senza sodio'.

3. Come usare Benepali

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di Benepali sia troppo forte o troppo debole, parli con il medico o il farmacista.

Uso nei pazienti adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni)

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, compresa la spondilite anchilosante

La dose usuale è di 25 mg due volte alla settimana o 50 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea.

In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa con la quale iniettare Benepali.

Psoriasi a placche

La dose usuale è di 25 mg due volte alla settimana o 50 mg una volta alla settimana.

Alternativamente può essere somministrata una dose da 50 mg due volte alla settimana fino a un massimo di 12 settimane, seguita da una dose da 25 mg due volte alla settimana o 50 mg una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà usare Benepali e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, Benepali non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà dire di sospendere il trattamento.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose e la frequenza di dosaggio per il bambino o l'adolescente dipenderanno dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico stabilirà la dose corretta per il bambino e prescriverà un dosaggio appropriato di etanercept.

I pazienti pediatrici con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg possono ricevere 25 mg due volte a settimana o 50 mg una volta a settimana usando sia la siringa preriempita, sia la penna preriempita a dose fissa.

Sono disponibili altri prodotti a base di etanercept con dosaggio adatto ai bambini.

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni di età, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg, o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg, la dose usuale è di 25 mg due volte a settimana o 50 mg una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg, la dose usuale è di 50 mg e deve essere somministrata una volta a settimana. Se Benepali non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

Modo e via di somministrazione

Benepali è somministrato tramite iniezione sotto la cute (uso sottocutaneo).

Istruzioni dettagliate su come iniettare Benepali sono fornite nel paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso". Non misceli la soluzione di Benepali con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere in un'agenda in quale/i giorno/i della settimana Benepali deve essere utilizzato.

Se usa più Benepali di quanto deve

Se ha usato più Benepali di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), **parli immediatamente con un medico o un farmacista.** Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di usare Benepali

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il farmaco nel (nei) giorno(i) stabilito(i). Se ha dimenticato la dose fino al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Benepali

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone

li manifestino.

Reazioni allergiche

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta, non inietti più Benepali. **Informi immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.**

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica a Benepali; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

Effetti indesiderati gravi

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o il bambino può avere bisogno di cure mediche urgenti.

- Sintomi di **infezioni gravi** (tra cui polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni delle articolazioni e infezioni del sangue), come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente sulla pelle o sulle articolazioni;
- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore;
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o inizio di debolezza in un braccio o in una gamba;
- Sintomi di **insufficienza cardiaca** o **peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastro delle unghie o delle labbra;
- Sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle;
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anomalie nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione;
- Sintomi di lupus o sindrome simile al lupus, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento;
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se si presenta uno qualsiasi di questi sintomi, informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Altri effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati noti di Benepali comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comune** (possono riguardare più di 1 persona su 10)
Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni in sede dell'iniezione (compresi sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore) (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento; alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione recentemente utilizzato); cefalea.

- **Comune** (possono riguardare fino a 1 persona su 10)
Reazioni allergiche; febbre; rash (eruzione cutanea); prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comune** (possono riguardare fino a 1 persona su 100)
Infezioni gravi (comprese polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento); infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; enzimi epatici nel sangue elevati (in pazienti in trattamento anche con metotressato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune); dolore e crampi addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci (sintomi di problemi intestinali).
- **Raro** (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)
Reazioni allergiche gravi (compresi gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, dei globuli rossi e dei globuli bianchi; alterazioni del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome simil-lupoide (i sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute; infiammazione del fegato causata dal suo sistema immunitario (epatite autoimmune; in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza è non comune); disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune); reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infezioni opportunistiche (comprendenti la tubercolosi e altre infezioni che si manifestano quando la resistenza alle malattie è ridotta); eritema multiforme (eruzione cutanea infiammatoria); vasculite cutanea (infiammazione dei vasi sanguigni della pelle); danni ai nervi, inclusa la sindrome di Guillain-Barré (una malattia grave che può compromettere la respirazione e danneggiare gli organi); danno ai minuscoli filtri all'interno dei reni che determina una ridotta funzionalità renale (glomerulonefrite).
- **Molto raro** (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000)
Incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali; necrosi epidermica tossica (una malattia della pelle potenzialmente fatale).
- **Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); sarcoma di Kaposi (una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle); eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea); listeriosi (un'infezione batterica).

Effetti indesiderati in bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Benepali

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta della siringa preriempita dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preso una siringa dal frigorifero, **attendere circa 30 minuti per permettere che la soluzione di Benepali nella siringa raggiunga la temperatura ambiente**. Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l'uso immediato.

Benepali può essere conservato ad una temperatura massima di 30°C fino a 31 giorni, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nei 31 giorni fuori dal frigo, Benepali deve essere gettato. Si raccomanda di annotare la data in cui Benepali è posto fuori dal frigo e la data entro la quale Benepali deve essere eliminato (non più di 31 giorni fuori dal frigo).

Ispezionare la soluzione all'interno della siringa. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti. Questo è l'aspetto normale di Benepali. Non usi questo medicinale se nota che la soluzione presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto della soluzione contatti il farmacista per assistenza.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Benepali

- Il principio attivo è etanercept. Ogni siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept.
- Gli altri componenti sono saccarosio, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "Benepali contiene sodio").

Descrizione dell'aspetto di Benepali e contenuto della confezione

Benepali viene fornito sotto forma di siringa preriempita contenente una soluzione iniettabile (preparazione iniettabile) da limpida a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro.

Benepali è disponibile in confezioni contenenti 4 siringhe preriempite, confezioni multiple comprendenti 2 scatole contenenti 4 siringhe preriempite ciascuna e confezioni multiple comprendenti 6 scatole contenenti 4 siringhe preriempite ciascuna. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα

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

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Istruzioni per l'uso

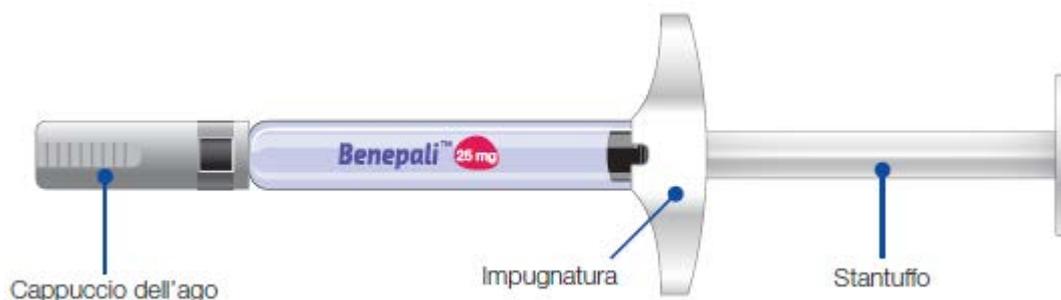
Legga le istruzioni per l'uso prima di iniziare a usare Benepali e ogni volta che la prescrizione viene rinnovata. Potrebbero infatti essere disponibili nuove informazioni.

- **Non** tenti di effettuare l'autoiniezione prima che il medico o l'infermiere non le abbiano spiegato come fare.

Una siringa preriempita monouso contiene una dose da 25 mg di Benepali.

Scegliere una superficie di lavoro ben illuminata e pulita e riporre tutto l'occorrente a portata di mano:

- **Una siringa preriempita nuova di Benepali**



- **Non** agitare la siringa preriempita.

Non inclusi nella confezione:

- **1 tamponcino imbevuto d'alcool, garza e cerotto**



- **Contenitore per oggetti taglienti**



A. Prima di iniziare

1. Ispezionare la siringa preriempita:

Controllare la data di scadenza riportata sull'etichetta della siringa preriempita.

- **Non** usare la siringa preriempita dopo la data di scadenza.
- **Non** usare la siringa preriempita se è caduta su una superficie dura. I componenti che si trovano all'interno della siringa preriempita potrebbero essersi rotti.
- **Non** usare la siringa preriempita se il cappuccio dell'ago è assente o se non è ben chiuso.

2. Ispezionare la soluzione:

Ispezionare il medicinale all'interno della siringa preriempita.

Il medicinale deve essere da limpido a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti.

- **Non** usare la soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte.

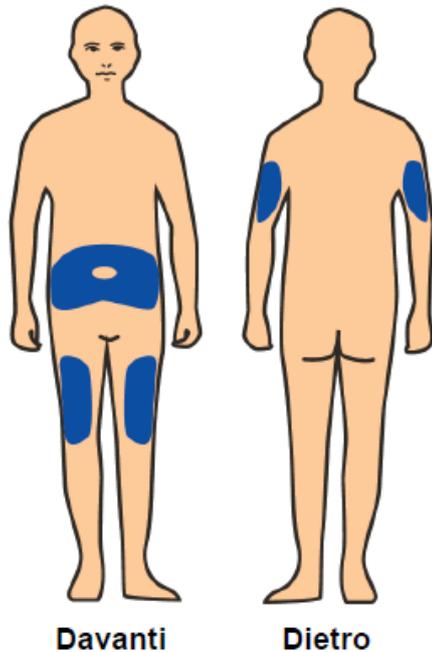
3. Attendere che il medicinale raggiunga la temperatura ambiente:

Prelevare una siringa preriempita dal frigorifero e lasciarla a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima di praticare l'iniezione.

Questo è importante per effettuare l'iniezione più facilmente e in modo più confortevole.

- **Non** togliere il cappuccio dell'ago finché non si è pronti per l'iniezione.
- **Non** usare fonti di calore come un forno a microonde o acqua bollente per scaldare Benepali.

4. Scelta del sito d'iniezione:



La siringa preriempita di Benepali è destinata all'iniezione sottocutanea. L'iniezione deve essere praticata nella coscia, nell'addome o nella parte posteriore del braccio (vedere figura a sinistra).

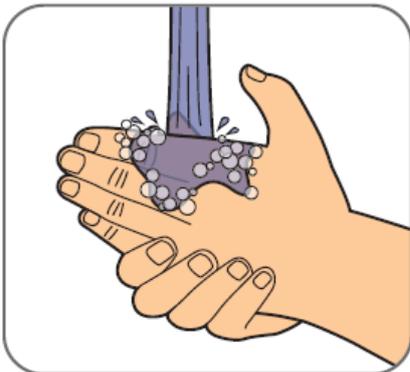
Effettuare ogni nuova iniezione in un sito differente.

Se si pratica l'iniezione nell'addome, scegliere un sito distante almeno 5 cm dall'ombelico.

- **Non** iniettare nelle zone rosse, indurite, livide o sensibili.
- **Non** iniettare in cicatrici o smagliature.
- Se è affetto da psoriasi, **non** deve iniettare nelle zone gonfie, ispessite, rosse o squamose della pelle o in aree lese.

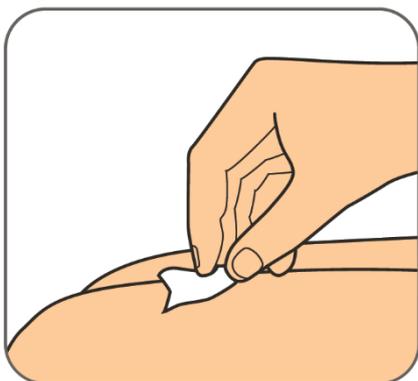
B. Fasi dell'iniezione

Punto 1:



Lavarsi le mani con acqua e sapone.

Punto 2:

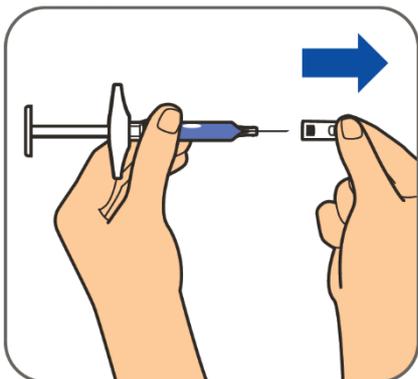


Disinfettare la pelle in corrispondenza del sito d'iniezione con un tampone imbevuto d'alcool.

Vedere "Scelta del sito d'iniezione" per i consigli sulla scelta del sito d'iniezione.

- **Non** toccare più quest'area prima di effettuare l'iniezione.

Punto 3:

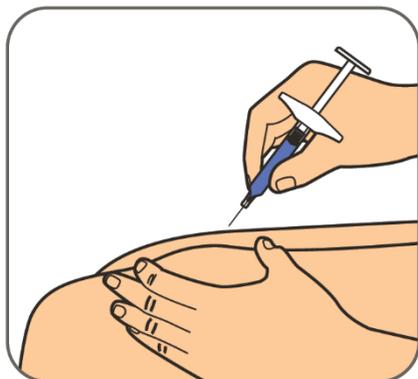


Tirare via il cappuccio dell'ago tenendolo diritto e smaltirlo nei rifiuti domestici o nel contenitore per oggetti taglienti.

Vedere "Scelta del sito d'iniezione" per i consigli sulla scelta del sito d'iniezione.

- **Non** torcere o piegare il cappuccio dell'ago quando lo si rimuove, perché in caso contrario si rischia di danneggiare l'ago.
- **Non** toccare l'asta dello stantuffo quando si rimuove il cappuccio dell'ago.
- **Non ricoprire mai l'ago con il cappuccio.**

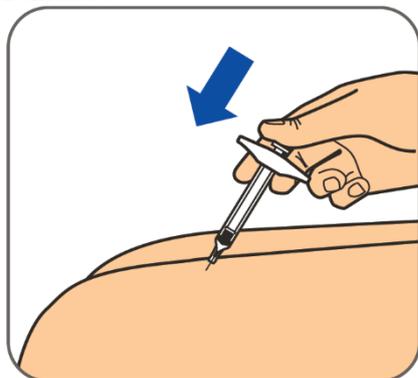
Punto 4:



Formare con attenzione una piega cutanea in corrispondenza del sito d'iniezione pulito. Impugnare la siringa preriempita con un angolo di 45 gradi rispetto alla pelle. Inserire l'ago per intero nella pelle con un movimento rapido, come quando si lancia una freccetta.

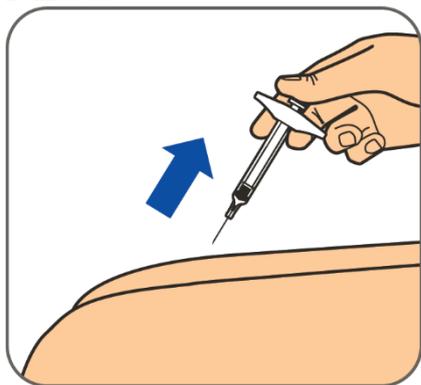
Dopo che l'ago è stato inserito completamente, si può lasciare andare la piega cutanea.

Punto 5:



Premere lentamente sullo stantuffo per iniettare tutta la soluzione di Benepali.

Punto 6:



Quando la siringa è vuota, rimuovere l'ago dalla pelle mantenendolo nella stessa angolazione con la quale era stato inserito.

- **Non** ricoprire **mai** l'ago con il cappuccio. In caso contrario si rischia di pungersi.

Smaltimento:



Eliminare la siringa intera in un apposito contenitore per oggetti taglienti.

Chiedere istruzioni agli operatori sanitari su come eliminare correttamente il contenitore per oggetti taglienti quando è pieno. I contenitori per oggetti taglienti sono acquistabili in farmacia.

- **Non** gettare il contenitore per oggetti taglienti nei rifiuti domestici.
- **Non** riciclarlo.
- **Non** riutilizzare la siringa preriempita di Benepali.
- **Tenere sempre il contenitore fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

C. Medicazione del sito di iniezione

In caso di sanguinamento nel sito d'iniezione, premere della garza sul sito di iniezione.

- **Non** strofinare il sito di iniezione.

Se necessario, ricoprire il sito di iniezione con un cerotto.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Benepali 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita etanercept

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Benepali.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Benepali e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Benepali
3. Come usare Benepali
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Benepali
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso (vedere sul retro)

1. Che cos'è Benepali e a cosa serve

Benepali contiene il principio attivo etanercept.

Benepali è un medicinale ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca l'infiammazione nell'organismo umano. Benepali agisce riducendo l'infiammazione associata con alcune malattie.

Negli adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni), Benepali può essere utilizzato per il trattamento:

- dell'**artrite reumatoide** da moderata a grave;
- dell'**artrite psoriasica**;
- della **spondiloartrite assiale** grave, compresa la **spondilite anchilosante**;
- della **psoriasi a placche** da moderata a grave.

In ogni caso, si usa Benepali solitamente quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'**artrite reumatoide**, Benepali è utilizzato usualmente in associazione con metotressato, sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotressato non sia adatto per lei. Sia se usato da solo che in associazione con metotressato, Benepali può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliora la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con **artrite psoriasica** con coinvolgimento di articolazioni multiple, Benepali può migliorare la capacità di effettuare le attività quotidiane.

Per i pazienti con **articolazioni multiple simmetriche dolorose o gonfie** (ad esempio mani, polsi e piedi), Benepali può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

Benepali è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotressato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:
 - Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg.
 - Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi a placche grave in pazienti a partire dai 6 anni di età, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg, che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

2. Cosa deve sapere prima di usare Benepali

Non usi Benepali

- se lei, o il bambino, è **allergico ad etanercept** o ad uno qualsiasi degli altri **componenti di questo medicinale** (elencati al paragrafo 6). Se si verificassero, in lei o nel bambino, reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Benepali e contatti il medico immediatamente.
- se lei, o il bambino, presenta o è a rischio di sviluppo di un'**infezione grave del sangue** chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- se lei, o il bambino, ha un'**infezione di qualunque tipo**. Se ha dei dubbi, parli con il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Benepali.

- **Reazioni allergiche:** Se lei, o il bambino, manifesta reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Benepali e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** Se lei, o il bambino, sviluppa una nuova infezione o sta per essere sottoposto ad un qualsiasi intervento chirurgico importante. Il medico potrebbe voler controllare il trattamento con Benepali.
- **Infezioni/diabete:** Informi il medico se lei o il bambino ha una storia di infezioni ricorrenti o soffre di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** Informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se lei, o il bambino, sviluppa i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per la presenza di infezioni dopo che lei ha sospeso l'assunzione di Benepali.
- **Tubercolosi:** Poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con Benepali, il medico la controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con Benepali. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino ha mai contratto tubercolosi o è stato a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.

- **Epatite B:** Informi il medico se lei o il bambino è affetto o è stato affetto da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino inizi il trattamento con Benepali. Il trattamento con Benepali può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare Benepali.
- **Epatite C:** Informi il medico se lei o il bambino è affetto da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con Benepali qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** Richieda immediatamente assistenza medica se lei o il bambino ha qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con Benepali.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** Informi il medico se lei o il bambino ha la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se Benepali è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** Informi il medico se lei o il bambino ha una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché Benepali deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere Benepali. I pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma. Bambini ed adulti che prendono Benepali possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore. Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con etanercept o con altri medicinali che agiscono come etanercept hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale. Alcuni pazienti che ricevevano Benepali hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppa qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.
- **Varicella:** Informi il medico se lei o il bambino è esposto alla varicella durante l'utilizzo di Benepali. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Abuso di alcol:** Benepali non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino di cui si prende cura ha una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** Benepali non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino di cui si prende cura è affetto da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali anti-diabete:** Informi il medico se lei o il bambino soffre di diabete o se sta assumendo medicinali per trattare il diabete. Il medico può decidere se per lei o per il bambino è necessario ricevere meno farmaco anti-diabete, mentre sta assumendo Benepali.
- **Vaccinazioni:** Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere somministrati durante la terapia con Benepali. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceva qualsiasi vaccino.

Bambini e adolescenti

L'uso di Benepali non è indicato nei bambini e negli adolescenti con peso corporeo inferiore a 62,5 kg.

- **Vaccinazioni:** Se possibile, prima di utilizzare Benepali, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo Benepali. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceva qualsiasi vaccino.

Di norma Benepali non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni o con peso corporeo inferiore a 62,5 kg, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni o con peso corporeo inferiore a 62,5 kg, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni o con peso corporeo inferiore a 62,5 kg.

Altri medicinali e Benepali

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina).

Lei o il bambino **non deve usare** Benepali con medicinali contenenti i principi attivi anakinra o abatacept.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Le donne in età fertile devono essere istruite a usare contraccettivi idonei per evitare una gravidanza durante la terapia con Benepali e nelle tre settimane successive al termine della terapia.

Benepali deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario.

Se lei ha ricevuto Benepali durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto etanercept in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto etanercept o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita quando le madri hanno ricevuto etanercept durante la gravidanza. Il suo medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il suo bambino. Si rivolga al suo medico se desidera allattare al seno durante il trattamento con Benepali. È importante avvisare i pediatri del bambino e gli altri professionisti sanitari dell'uso di Benepali durante la gravidanza e l'allattamento prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non vi sono informazioni che indichino se l'uso di Benepali influisca sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Benepali contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 50 mg, cioè è praticamente 'senza sodio'.

3. Come usare Benepali

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di Benepali sia troppo forte o troppo debole, parli con il medico o il farmacista.

Uso nei pazienti adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni)

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, compresa la spondilite anchilosante

La dose usuale è di 50 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea.

In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa con la quale iniettare Benepali.

Psoriasi a placche

La dose usuale è di 50 mg somministrata una volta alla settimana.

Alternativamente può essere somministrata una dose da 50 mg due volte alla settimana fino a un massimo di 12 settimane, seguita da una dose da 50 mg somministrata una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà usare Benepali e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, Benepali non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà dire di sospendere il trattamento.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose e la frequenza di dosaggio per il bambino o l'adolescente dipenderanno dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico stabilirà la dose corretta per il bambino e prescriverà un dosaggio appropriato di etanercept.

I pazienti pediatrici con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg possono ricevere 25 mg due volte a settimana o 50 mg una volta a settimana usando sia la siringa preriempita, sia la penna preriempita a dose fissa.

Sono disponibili altri prodotti a base di etanercept con dosaggio adatto ai bambini.

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni di età, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg, o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg, la dose usuale è di 25 mg due volte a settimana o 50 mg una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg, la dose usuale è di 50 mg e deve essere somministrata una volta a settimana. Se Benepali non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

Modo e via di somministrazione

Benepali è somministrato tramite iniezione sotto la cute (uso sottocutaneo).

Istruzioni dettagliate su come iniettare Benepali sono fornite nel paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso". Non misceli la soluzione di Benepali con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere in un'agenda in quale/i giorno/i della settimana Benepali deve essere utilizzato.

Se usa più Benepali di quanto deve

Se ha usato più Benepali di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), **parli immediatamente con un medico o un farmacista.** Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di usare Benepali

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il farmaco nel (nei) giorno(i) stabilito(i). Se ha dimenticato la dose fino al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Benepali

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta, non inietti più Benepali. **Informi immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.**

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica a Benepali; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

Effetti indesiderati gravi

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o il bambino può avere bisogno di cure mediche urgenti.

- Sintomi di **infezioni gravi** (tra cui polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni delle articolazioni e infezioni del sangue), come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente sulla pelle o sulle articolazioni;
- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore;
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o inizio di debolezza in un braccio o in una gamba;
- Sintomi di **insufficienza cardiaca** o **peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastro delle unghie o delle labbra;
- Sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle;
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anomalie nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione;
- Sintomi di lupus o sindrome simile al lupus, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento;
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se si presenta uno qualsiasi di questi sintomi, informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Altri effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati noti di Benepali comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comune** (possono riguardare più di 1 persona su 10)
Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni in sede dell'iniezione (compresi sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore) (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento; alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione recentemente utilizzato); cefalea.

- **Comune** (possono riguardare fino a 1 persona su 10)
Reazioni allergiche; febbre; rash (eruzione cutanea); prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comune** (possono riguardare fino a 1 persona su 100)
Infezioni gravi (comprese polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento); infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; enzimi epatici nel sangue elevati (in pazienti in trattamento anche con metotressato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune); dolore e crampi addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci (sintomi di problemi intestinali).
- **Raro** (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)
Reazioni allergiche gravi (compresi gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, dei globuli rossi e dei globuli bianchi; alterazioni del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome simil-lupoide (i sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute; infiammazione del fegato causata dal suo sistema immunitario (epatite autoimmune; in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza è non comune); disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune); reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infezioni opportunistiche (comprendenti la tubercolosi e altre infezioni che si manifestano quando la resistenza alle malattie è ridotta); eritema multiforme (eruzione cutanea infiammatoria); vasculite cutanea (infiammazione dei vasi sanguigni della pelle); danni ai nervi, inclusa la sindrome di Guillain-Barré (una malattia grave che può compromettere la respirazione e danneggiare gli organi); danno ai minuscoli filtri all'interno dei reni che determina una ridotta funzionalità renale (glomerulonefrite).
- **Molto raro** (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000)
Incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali; necrosi epidermica tossica (una malattia della pelle potenzialmente fatale).
- **Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); sarcoma di Kaposi (una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle); eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea); listeriosi (un'infezione batterica).

Effetti indesiderati in bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Benepali

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta della siringa preriempita dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preso una siringa dal frigorifero, **attendere circa 30 minuti per permettere che la soluzione di Benepali nella siringa raggiunga la temperatura ambiente**. Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l'uso immediato.

Benepali può essere conservato ad una temperatura massima di 30°C fino a 31 giorni, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nei 31 giorni fuori dal frigo, Benepali deve essere gettato. Si raccomanda di annotare la data in cui Benepali è posto fuori dal frigo e la data entro la quale Benepali deve essere eliminato (non più di 31 giorni fuori dal frigo).

Ispezionare la soluzione all'interno della siringa. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti. Questo è l'aspetto normale di Benepali. Non usi questo medicinale se nota che la soluzione presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto della soluzione contatti il farmacista per assistenza.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Benepali

- Il principio attivo è etanercept. Ogni siringa preriempita contiene 50 mg di etanercept.
- Gli altri componenti sono saccarosio, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "Benepali contiene sodio").

Descrizione dell'aspetto di Benepali e contenuto della confezione

Benepali viene fornito sotto forma di siringa preriempita contenente una soluzione iniettabile (preparazione iniettabile) da limpida a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro.

Benepali è disponibile in confezioni contenenti 4 siringhe preriempite e in confezioni multiple composte da 3 scatole contenenti 4 siringhe preriempite ciascuna. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Paesi Bassi

Produttore

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα

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

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Istruzioni per l'uso

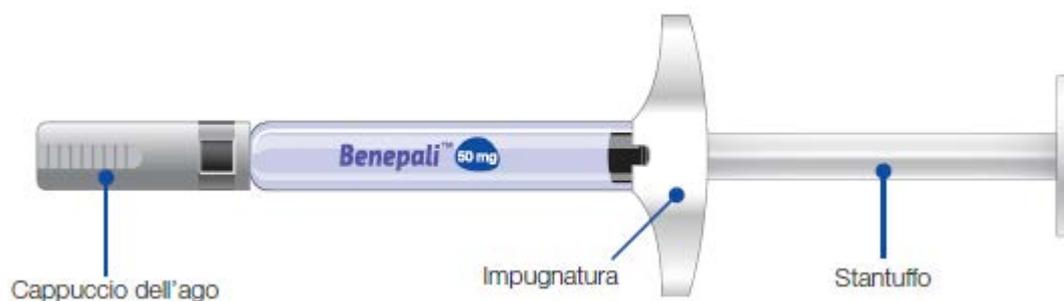
Legga le istruzioni per l'uso prima di iniziare a usare Benepali e ogni volta che la prescrizione viene rinnovata. Potrebbero infatti essere disponibili nuove informazioni.

- **Non** tenti di effettuare l'autoiniezione prima che il medico o l'infermiere non le abbiano spiegato come fare.

Una siringa preriempita monouso contiene una dose da 50 mg di Benepali.

Scegliere una superficie di lavoro ben illuminata e pulita e riporre tutto l'occorrente a portata di mano:

- **Una siringa preriempita nuova di Benepali**



- **Non** agitare la siringa preriempita.

Non inclusi nella confezione:

- **1 tampone imbevuto d'alcool, garza e cerotto**



- **Contenitore per oggetti taglienti**



A. Prima di iniziare

1. Ispezionare la siringa preriempita:

Controllare la data di scadenza riportata sull'etichetta della siringa preriempita.

- **Non** usare la siringa preriempita dopo la data di scadenza.
- **Non** usare la siringa preriempita se è caduta su una superficie dura. I componenti che si trovano all'interno della siringa preriempita potrebbero essersi rotti.
- **Non** usare la siringa preriempita se il cappuccio dell'ago è assente o se non è ben chiuso.

2. Ispezionare la soluzione:

Ispezionare il medicinale all'interno della siringa preriempita.

Il medicinale deve essere da limpido a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti.

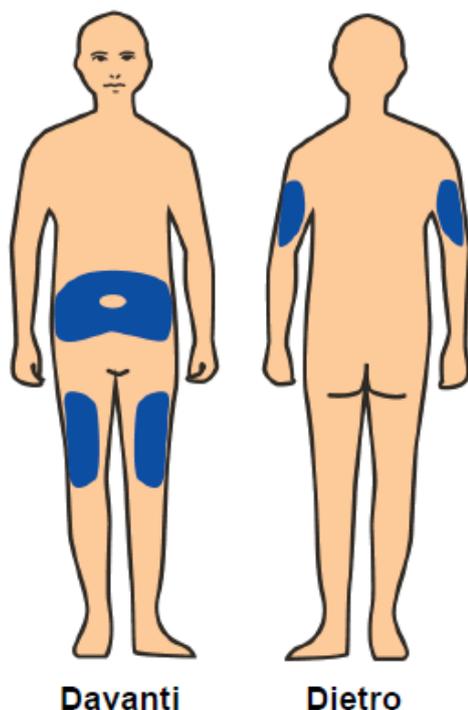
- **Non** usare la soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte.

3. **Attendere che il medicinale raggiunga la temperatura ambiente:**
Prelevare una siringa preriempita dal frigorifero e lasciarla a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima di praticare l'iniezione.

Questo è importante per effettuare l'iniezione più facilmente e in modo più confortevole.

- **Non** togliere il cappuccio dell'ago finché non si è pronti per l'iniezione.
- **Non** usare fonti di calore come un forno a microonde o acqua bollente per scaldare Benepali.

4. **Scelta del sito d'iniezione:**



La siringa preriempita di Benepali è destinata all'iniezione sottocutanea. L'iniezione deve essere praticata nella coscia, nell'addome o nella parte posteriore del braccio (vedere figura a sinistra).

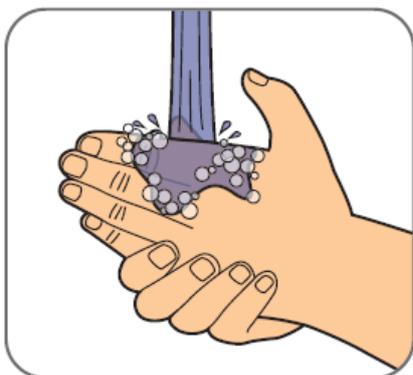
Effettuare ogni nuova iniezione in un sito differente.

Se si pratica l'iniezione nell'addome, scegliere un sito distante almeno 5 cm dall'ombelico.

- **Non** iniettare nelle zone rosse, indurite, livide o sensibili.
- **Non** iniettare in cicatrici o smagliature.
- Se è affetto da psoriasi, **non** deve iniettare nelle zone gonfie, ispessite, rosse o squamose della pelle o in aree lese.

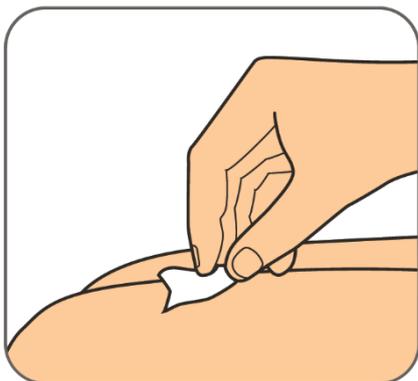
B. Fasi dell'iniezione

Punto 1:



Lavarsi le mani con acqua e sapone.

Punto 2:

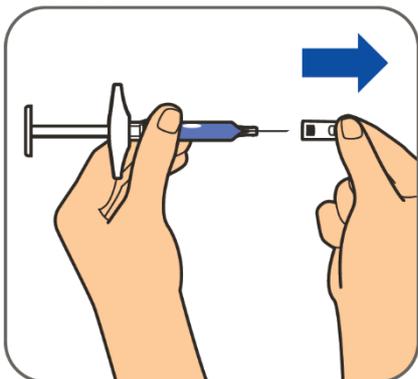


Disinfettare la pelle in corrispondenza del sito d'iniezione con un tampone imbevuto d'alcool.

Vedere "Scelta del sito d'iniezione" per i consigli sulla scelta del sito d'iniezione.

- **Non** toccare più quest'area prima di effettuare l'iniezione.

Punto 3:

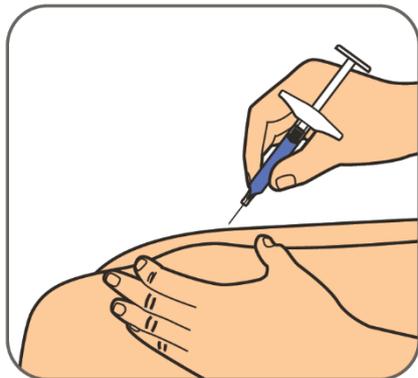


Tirare via il cappuccio dell'ago tenendolo dritto e smaltirlo nei rifiuti domestici o nel contenitore per oggetti taglienti.

Vedere "Scelta del sito d'iniezione" per i consigli sulla scelta del sito d'iniezione.

- **Non** torcere o piegare il cappuccio dell'ago quando lo si rimuove, perché in caso contrario si rischia di danneggiare l'ago.
- **Non** toccare l'asta dello stantuffo quando si rimuove il cappuccio dell'ago.
- **Non ricoprire mai l'ago con il cappuccio.**

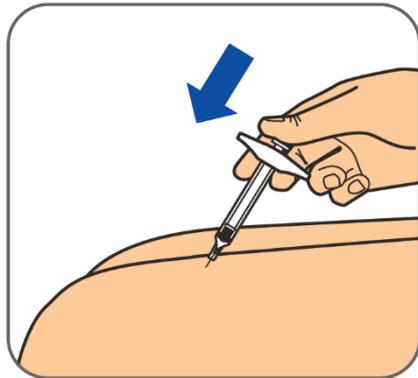
Punto 4:



Formare con attenzione una piega cutanea in corrispondenza del sito d'iniezione pulito. Impugnare la siringa preriempita con un angolo di 45 gradi rispetto alla pelle. Inserire l'ago per intero nella pelle con un movimento rapido, come quando si lancia una freccetta.

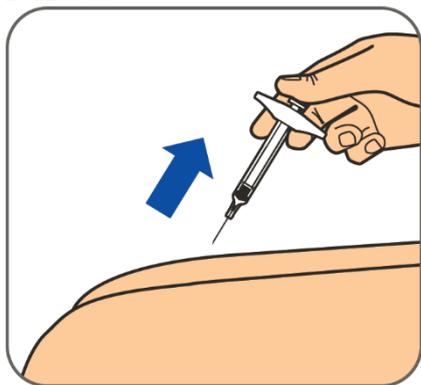
Dopo che l'ago è stato inserito completamente, si può lasciare andare la piega cutanea.

Punto 5:



Premere lentamente sullo stantuffo per iniettare tutta la soluzione di Benepali.

Punto 6:



Quando la siringa è vuota, rimuovere l'ago dalla pelle mantenendolo nella stessa angolazione con la quale era stato inserito.

- **Non** ricoprire **mai** l'ago con il cappuccio. In caso contrario si rischia di pungersi.

Smaltimento:



Eliminare la siringa intera in un apposito contenitore per oggetti taglienti.

Chiedere istruzioni agli operatori sanitari su come eliminare correttamente il contenitore per oggetti taglienti quando è pieno. I contenitori per oggetti taglienti sono acquistabili in farmacia.

- **Non** gettare il contenitore per oggetti taglienti nei rifiuti domestici.
- **Non** riciclarlo.
- **Non** riutilizzare la siringa preriempita di Benepali.
- **Tenere sempre il contenitore fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

C. Medicazione del sito di iniezione

In caso di sanguinamento nel sito d'iniezione, premere della garza sul sito di iniezione.

- **Non** strofinare il sito di iniezione.

Se necessario, ricoprire il sito di iniezione con un cerotto.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Benepali 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita etanercept

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Benepali.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Benepali e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Benepali
3. Come usare Benepali
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Benepali
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso (vedere sul retro)

1. Che cos'è Benepali e a cosa serve

Benepali contiene il principio attivo etanercept.

Benepali è un medicinale ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca l'infiammazione nell'organismo umano. Benepali agisce riducendo l'infiammazione associata con alcune malattie.

Negli adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni), Benepali può essere utilizzato per il trattamento:

- dell'**artrite reumatoide** da moderata a grave;
- dell'**artrite psoriasica**;
- della **spondiloartrite assiale** grave, compresa la **spondilite anchilosante**;
- della **psoriasi a placche** da moderata a grave.

In ogni caso, si usa Benepali solitamente quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'**artrite reumatoide**, Benepali è utilizzato usualmente in associazione con metotressato, sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotressato non sia adatto per lei. Sia se usato da solo che in associazione con metotressato, Benepali può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliora la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con **artrite psoriasica** con coinvolgimento di articolazioni multiple, Benepali può migliorare la capacità di effettuare le attività quotidiane.

Per i pazienti con **articolazioni multiple simmetriche dolorose o gonfie** (ad esempio mani, polsi e piedi), Benepali può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

Benepali è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotressato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:
 - Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg.
 - Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi a placche grave in pazienti a partire dai 6 anni di età, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg, che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

2. Cosa deve sapere prima di usare Benepali

Non usi Benepali

- se lei, o il bambino, è **allergico ad etanercept** o ad uno qualsiasi degli altri **componenti di questo medicinale** (elencati al paragrafo 6). Se si verificassero, in lei o nel bambino, reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Benepali e contatti il medico immediatamente.
- se lei, o il bambino, presenta o è a rischio di sviluppo di un'**infezione grave del sangue** chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- se lei, o il bambino, ha un'**infezione di qualunque tipo**. Se ha dei dubbi, parli con il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Benepali.

- **Reazioni allergiche:** Se lei, o il bambino, manifesta reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Benepali e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** Se lei, o il bambino, sviluppa una nuova infezione o sta per essere sottoposto ad un qualsiasi intervento chirurgico importante. Il medico potrebbe voler controllare il trattamento con Benepali.
- **Infezioni/diabete:** Informi il medico se lei o il bambino ha una storia di infezioni ricorrenti o soffre di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** Informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se lei, o il bambino, sviluppa i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per la presenza di infezioni dopo che lei ha sospeso l'assunzione di Benepali.
- **Tubercolosi:** Poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con Benepali, il medico la controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con Benepali. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino ha mai contratto tubercolosi o è stato a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.

- **Epatite B:** Informi il medico se lei o il bambino è affetto o è stato affetto da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino inizi il trattamento con Benepali. Il trattamento con Benepali può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare Benepali.
- **Epatite C:** Informi il medico se lei o il bambino è affetto da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con Benepali qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** Richieda immediatamente assistenza medica se lei o il bambino ha qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con Benepali.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** Informi il medico se lei o il bambino ha la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se Benepali è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** Informi il medico se lei o il bambino ha una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché Benepali deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere Benepali. I pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma. Bambini ed adulti che prendono Benepali possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore. Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con etanercept o con altri medicinali che agiscono come etanercept hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale. Alcuni pazienti che ricevevano Benepali hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppa qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.
- **Varicella:** Informi il medico se lei o il bambino è esposto alla varicella durante l'utilizzo di Benepali. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Abuso di alcol:** Benepali non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino di cui si prende cura ha una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** Benepali non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino di cui si prende cura è affetto da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali anti-diabete:** Informi il medico se lei o il bambino soffre di diabete o se sta assumendo medicinali per trattare il diabete. Il medico può decidere se per lei o per il bambino è necessario ricevere meno farmaco anti-diabete, mentre sta assumendo Benepali.
- **Vaccinazioni:** Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere somministrati durante la terapia con Benepali. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceva qualsiasi vaccino.

Bambini e adolescenti

L'uso di Benepali non è indicato nei bambini e negli adolescenti con peso corporeo inferiore a 62,5 kg.

- **Vaccinazioni:** Se possibile, prima di utilizzare Benepali, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo Benepali. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceva qualsiasi vaccino.

Di norma Benepali non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni o con peso corporeo inferiore a 62,5 kg, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni o con peso corporeo inferiore a 62,5 kg, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni o con peso corporeo inferiore a 62,5 kg.

Altri medicinali e Benepali

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina).

Lei o il bambino **non deve usare** Benepali con medicinali contenenti i principi attivi anakinra o abatacept.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Le donne in età fertile devono essere istruite a usare contraccettivi idonei per evitare una gravidanza durante la terapia con Benepali e nelle tre settimane successive al termine della terapia.

Benepali deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario.

Se lei ha ricevuto Benepali durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto etanercept in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto etanercept o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita quando le madri hanno ricevuto etanercept durante la gravidanza. Il suo medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il suo bambino. Si rivolga al suo medico se desidera allattare al seno durante il trattamento con Benepali. È importante avvisare i pediatri del bambino e gli altri professionisti sanitari dell'uso di Benepali durante la gravidanza e l'allattamento prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non vi sono informazioni che indichino se l'uso di Benepali influisca sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Benepali contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 50 mg, cioè è praticamente 'senza sodio'.

3. Come usare Benepali

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di Benepali sia troppo forte o troppo debole, parli con il medico o il farmacista.

Uso nei pazienti adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni)

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale compresa la spondilite anchilosante

La dose usuale è di 50 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea.

In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa con la quale iniettare Benepali.

Psoriasi a placche

La dose usuale è di 50 mg somministrata una volta alla settimana.

Alternativamente può essere somministrata una dose da 50 mg due volte alla settimana fino a un massimo di 12 settimane, seguita da una dose da 50 mg somministrata una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà usare Benepali e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, Benepali non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà dire di sospendere il trattamento.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose e la frequenza di dosaggio per il bambino o l'adolescente dipenderanno dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico stabilirà la dose corretta per il bambino e prescriverà un dosaggio appropriato di etanercept.

I pazienti pediatrici con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg possono ricevere 25 mg due volte a settimana o 50 mg una volta a settimana usando sia la siringa preriempita, sia la penna preriempita a dose fissa.

Sono disponibili altri prodotti a base di etanercept con dosaggio adatto ai bambini.

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni di età, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg, o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg, la dose usuale è di 25 mg due volte a settimana o 50 mg una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età, con peso corporeo pari o superiore a 62,5 kg, la dose usuale è di 50 mg e deve essere somministrata una volta a settimana. Se Benepali non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

Modo e via di somministrazione

Benepali è somministrato tramite iniezione sotto la cute (uso sottocutaneo).

Istruzioni dettagliate su come iniettare Benepali sono fornite nel paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso". Non misceli la soluzione di Benepali con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere in un'agenda in quale/i giorno/i della settimana Benepali deve essere utilizzato.

Se usa più Benepali di quanto deve

Se ha usato più Benepali di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), **parli immediatamente con un medico o un farmacista.** Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di usare Benepali

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il farmaco nel (nei) giorno(i) stabilito(i). Se ha dimenticato la dose fino al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Benepali

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta, non inietti più Benepali. **Informi immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.**

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica a Benepali; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

Effetti indesiderati gravi

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o il bambino può avere bisogno di cure mediche urgenti.

- Sintomi di **infezioni gravi** (tra cui polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni delle articolazioni e infezioni del sangue), come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente sulla pelle o sulle articolazioni;
- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore;
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o inizio di debolezza in un braccio o in una gamba;
- Sintomi di **insufficienza cardiaca** o **peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastro delle unghie o delle labbra;
- Sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle;
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anomalie nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione;
- Sintomi di lupus o sindrome simile al lupus, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento;
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se si presenta uno qualsiasi di questi sintomi, informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Altri effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati noti di Benepali comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comune** (possono riguardare più di 1 persona su 10)
Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni in sede dell'iniezione (compresi sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore) (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento; alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione recentemente utilizzato); cefalea.
- **Comune** (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

Reazioni allergiche; febbre; rash (eruzione cutanea); prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).

- **Non comune** (possono riguardare fino a 1 persona su 100)
Infezioni gravi (comprese polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento); infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; enzimi epatici nel sangue elevati (in pazienti in trattamento anche con metotressato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune); dolore e crampi addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci (sintomi di problemi intestinali).
- **Raro** (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)
Reazioni allergiche gravi (compresi gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, dei globuli rossi e dei globuli bianchi; alterazioni del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome simil-lupoide (i sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute; infiammazione del fegato causata dal suo sistema immunitario (epatite autoimmune; in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza è non comune); disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune); reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infezioni opportunistiche (comprendenti la tubercolosi e altre infezioni che si manifestano quando la resistenza alle malattie è ridotta); eritema multiforme (eruzione cutanea infiammatoria); vasculite cutanea (infiammazione dei vasi sanguigni della pelle); danni ai nervi, inclusa la sindrome di Guillain-Barré (una malattia grave che può compromettere la respirazione e danneggiare gli organi); danno ai minuscoli filtri all'interno dei reni che determina una ridotta funzionalità renale (glomerulonefrite).
- **Molto raro** (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000)
Incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali; necrolisi epidermica tossica (una malattia della pelle potenzialmente fatale).
- **Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); sarcoma di Kaposi (una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle); eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea); listeriosi (un'infezione batterica).

Effetti indesiderati in bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Benepali

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta della penna preriempita dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preso una penna preriempita dal frigorifero, **attendere circa 30 minuti per permettere che la soluzione di Benepali nella penna raggiunga la temperatura ambiente**. Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l'uso immediato.

Benepali può essere conservato ad una temperatura massima di 30°C fino a 31 giorni, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nei 31 giorni fuori dal frigo, Benepali deve essere gettato. Si raccomanda di annotare la data in cui Benepali è posto fuori dal frigo e la data entro la quale Benepali deve essere eliminato (non più di 31 giorni fuori dal frigo).

Ispezionare la soluzione all'interno della penna guardando attraverso la finestra di ispezione trasparente. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti. Questo è l'aspetto normale di Benepali. Non usi questo medicinale se nota che la soluzione presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto della soluzione contatti il farmacista per assistenza.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Benepali

- Il principio attivo è etanercept. Ogni penna preriempita contiene 50 mg di etanercept.
- Gli altri componenti sono saccarosio, sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio idrogeno fosfato eptaidrato e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "Benepali contiene sodio").

Descrizione dell'aspetto di Benepali e contenuto della confezione

Benepali viene fornito sotto forma di soluzione iniettabile in una penna preriempita (soluzione iniettabile). La penna contiene una soluzione iniettabile (preparazione iniettabile) da limpida a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro.

Benepali è disponibile in confezioni contenenti 4 penne preriempite e in confezioni multiple composte da 3 scatole contenenti 4 penne preriempite ciascuna. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα

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

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Istruzioni per l'uso

Legga le istruzioni per l'uso prima di iniziare a usare Benepali e ogni volta che la prescrizione viene rinnovata. Potrebbero infatti essere disponibili nuove informazioni.

- **Non** tenti di effettuare l'autoiniezione prima che il medico o l'infermiere non le abbiano spiegato come fare.

Una penna preriempita monouso contiene una dose da 50 mg di Benepali.

Scegliere una superficie di lavoro ben illuminata e pulita e riporre tutto l'occorrente a portata di mano:

- **Una penna preriempita nuova di Benepali**



- **Non** agitare la penna preriempita.

Non inclusi nella confezione:

- **1 tampone imbevuto d'alcool, garza e cerotto**



- **Contenitore per oggetti taglienti**



A. Prima di iniziare

1. Ispezionare la penna preriempita:

Controllare la data di scadenza riportata sull'etichetta della penna preriempita.

- **Non** usare la penna preriempita dopo la data di scadenza.
- **Non** usare la penna preriempita se è caduta su una superficie dura. I componenti che si trovano all'interno della penna preriempita potrebbero essersi rotti.
- **Non** usare la penna preriempita se il cappuccio dell'ago è assente o se non è ben chiuso.

2. Ispezionare la soluzione:

Ispezionare il medicinale attraverso la finestra di ispezione.

Il medicinale deve essere da limpido a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti.

- **Non usare la soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte.**

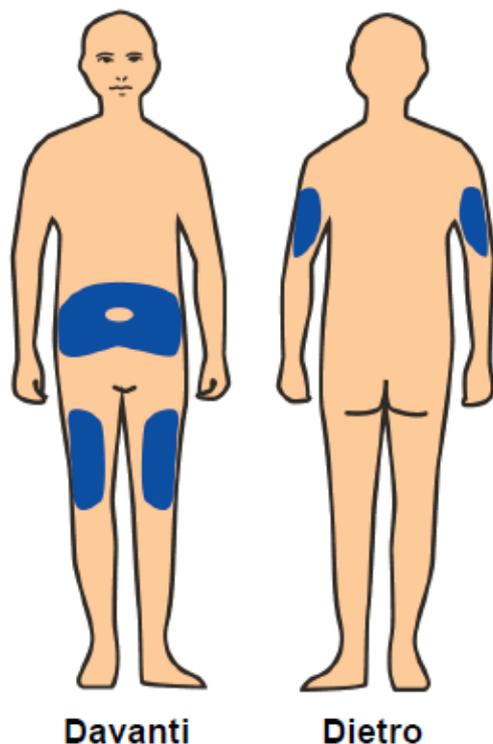
3. Attendere che il medicinale raggiunga la temperatura ambiente:

Prelevare una penna preriempita dal cartone conservato in frigorifero e lasciarla a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima di praticare l'iniezione.

Questo è importante per effettuare l'iniezione più facilmente e in modo più confortevole.

- **Non** togliere il cappuccio dell'ago finché non si è pronti per l'iniezione.
- **Non** usare fonti di calore come un forno a microonde o acqua bollente per scaldare Benepali.

4. Scelta del sito d'iniezione:



La penna preriempita di Benepali è destinata all'iniezione sottocutanea. L'iniezione deve essere praticata nella coscia, nell'addome o nella parte posteriore del braccio (vedere figura a sinistra).

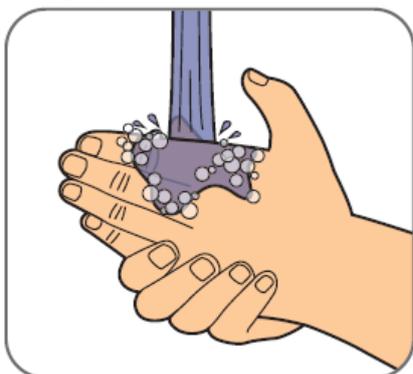
Effettuare ogni nuova iniezione in un sito differente.

Se si pratica l'iniezione nell'addome, scegliere un sito distante almeno 5 cm dall'ombelico.

- **Non** iniettare nelle zone rosse, indurite, livide o sensibili.
- **Non** iniettare in cicatrici o smagliature.
- Se è affetto da psoriasi, **non** deve iniettare nelle zone gonfie, ispessite, rosse o squamose della pelle o in aree lese.

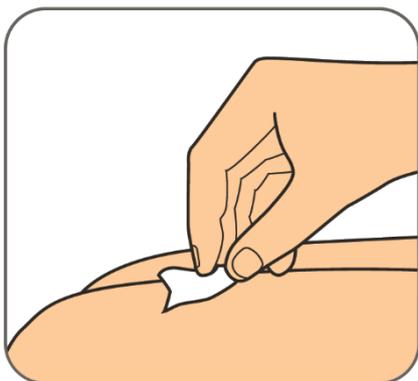
B. Fasi dell'iniezione

Punto 1:



Lavarsi le mani con acqua e sapone.

Punto 2:

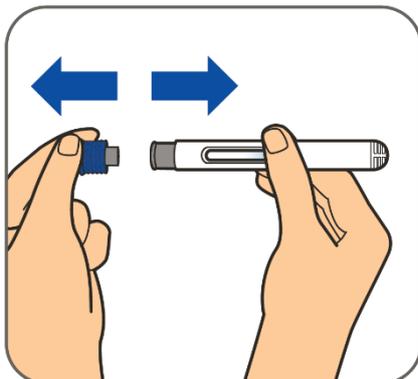


Disinfettare la pelle in corrispondenza del sito d'iniezione con un tampone imbevuto d'alcool.

Vedere "Scelta del sito d'iniezione" per i consigli sulla scelta del sito d'iniezione.

- **Non** toccare più quest'area prima di effettuare l'iniezione.

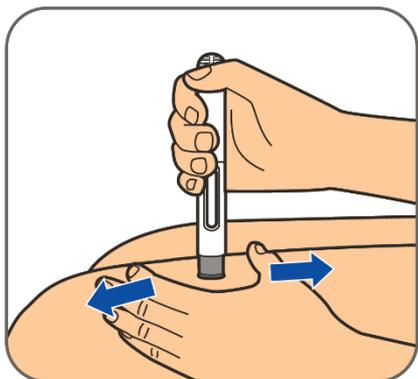
Punto 3:



Tirare via il cappuccio dell'ago tenendolo dritto e smaltirlo nei rifiuti domestici o nel contenitore per oggetti taglienti.

- **Non** torcere o piegare il cappuccio dell'ago quando lo si rimuove, perché in caso contrario si rischia di danneggiare l'ago. Non ricoprire l'ago con il cappuccio.
- **Non ricoprire mai l'ago con il cappuccio.**

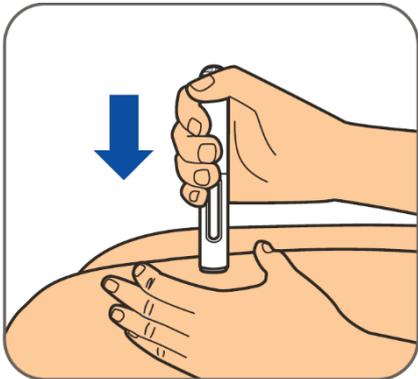
Punto 4:



Tendere con attenzione la pelle in corrispondenza del sito d'iniezione pulito. Tenere la penna riempita con un angolo di circa 90 gradi rispetto alla pelle.

- **Non** stringere la pelle tra le dita.
- Tendendo la pelle si ottiene una superficie stabile.

Punto 5:



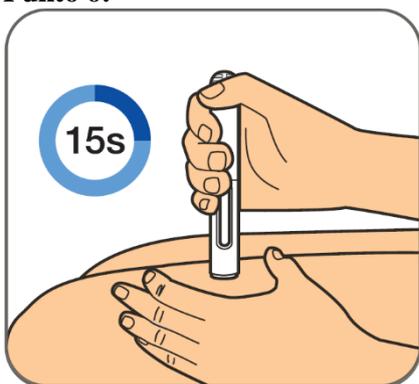
Premere con decisione la penna preriempita nel sito di iniezione per iniziare l'iniezione.

Si sentirà uno scatto del dispositivo quando l'iniezione inizia.

Continuare a tenere la penna preriempita saldamente premuta nel sito d'iniezione.

Si sentirà un secondo scatto.

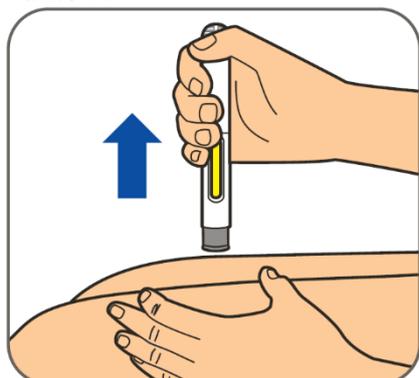
Punto 6:



Dopo il secondo scatto, contare lentamente fino a 15 per completare l'iniezione.

- **Non** allentare la pressione sul sito d'iniezione fino al completamento dell'iniezione.
- **Non** muovere la penna preriempita durante l'iniezione.

Punto 7:



Rimuovere la penna vuota dalla pelle.

L'apposito scudo protettivo ricoprirà interamente l'ago.

Controllare che l'asta gialla dello stantuffo sia visibile nella finestra per confermare il rilascio dell'intera dose.

Smaltimento:



Eliminare la penna vuota in un apposito contenitore per oggetti taglienti.

Chiedere istruzioni agli operatori sanitari su come eliminare correttamente il contenitore per oggetti taglienti quando è pieno. I contenitori per oggetti taglienti sono acquistabili in farmacia.

- **Non** gettare il contenitore per oggetti taglienti nei rifiuti domestici.
- **Non** riciclarlo.
- **Tenere sempre il contenitore fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

C. Medicazione del sito di iniezione

In caso di sanguinamento nel sito d'iniezione, premere della garza sul sito di iniezione.

- **Non** strofinare il sito di iniezione.

Se necessario, ricoprire il sito di iniezione con un cerotto.