

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benepali 25 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšīrce satur 25 mg etanercepta (*etanercept*).

Etanercepts ir cilvēka audzēja nekrozes faktora receptora p75 Fc konjugēta olbaltumviela, ko iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) zīdītāju gēnu ekspresijas sistēmas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Šķīdums ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens, un pH ir $6,2 \pm 0,3$. Šķīduma osmolalitāte ir 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Benepali kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts vidēji smaga un smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem, tajā skaitā metotreksātu (ja nav kontrindicēts), nav bijusi pietiekama.

Benepali var lietot monoterapijā, ja pacients nepanes metotreksātu vai ja turpmākā terapija ar metotreksātu nav piemērota.

Benepali ir indicēts arī smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai iepriekš ar metotreksātu neārstētiem pieaugušajiem.

Pierādīts, ka Benepali viens pats vai kombinācijā ar metotreksātu, palēnina locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, un uzlabo fiziskās funkcijas.

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartrīta (reimatoīdais faktors pozitīvs vai negatīvs) un progresējoša oligoartrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 2 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Psoriātiskā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Ar entezītu saistītā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju nav pietiekama vai pierādīta tās nepanesība.

Psoriātiskais artrīts

Aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem nav bijusi pietiekama. Etanercepts uzlabo fiziskās funkcijas psoriātiskā artrīta pacientiem un palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, pacientiem ar simetrisko poliartikulāro slimības apakštipu.

Aksiālais spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts

Smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju.

Neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Smaga neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja ir redzamas iekaisuma pazīmes, par ko liecina paaugstināti C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un/vai magnētiskās rezonanses izmeklēšanas (MRI) rezultāti, un nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Perēķļveida psoriāze

Vidēji smagas vai smagas perēķļveida psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija uz cita veida sistēmisko terapiju, vai tā ir kontrindicēta, vai pacientiem, kuri nepanes cita veida sistēmisko terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu, metotreksātu vai psoralēnu un ultravioletos A starus (PUVA) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēķļveida psoriāze bērniem

Hroniskas smagas perēķļveida psoriāzes ārstēšana bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuru slimības gaita netiek adekvāti kontrolēta ar citām sistēmiskām terapijām vai fototerapiju vai arī kuri nepanes šīs terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Benepali terapija jāsāk un jāpārtrauc speciālistam ar pieredzi reimatoīdā artrīta, juvenīlā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta, perēķļveida psoriāzes, perēķļveida psoriāzes bērniem diagnostikā un ārstēšanā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Benepali, jāizsniedz Pacienta kartīte.

Pieejami šādi Benepali stiprumi: 25 un 50 mg.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg etanercepta, ko ievada divas reizes nedēļā. Alternatīvi arī 50 mg ievadīšana vienu reizi nedēļā ir droša un efektīva (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts un neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg etanercepta, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg, ko ievada vienu reizi nedēļā.

Attiecībā uz visām iepriekš minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 terapijas nedēļu laikā. Terapijas turpināšana rūpīgi jāapsver pacientam, kuram atbildes reakcija šajā laika periodā nav radusies.

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg etanercepta, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg, ko ievada vienu reizi nedēļā. Alternatīvi var lietot 50 mg divas reizes nedēļā līdz 12 nedēļām un pēc tam, ja nepieciešams, lietot devu 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Ārstēšana ar Benepali ir jāturpina, līdz tiek sasniegta remisija, pat līdz 24 nedēļām. Dažiem pieaugušajiem pacientiem var būt nepieciešama nepārtraukta terapija ilgāk par 24 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc. Ja ir indicēta atkārtota terapija ar Benepali, jāievēro tie paši ārstēšanas ilguma nosacījumi. Devai jābūt 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo. Devas un lietošana ir tāda pati kā 18 - 64 gadus veciem pieaugušiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Benepali ir pieejams tikai kā 25 mg pilnšļirce, 50 mg pilnšļirce un 50 mg pildspalvveida pilnšļirce. Tāpēc Benepali nav iespējams ievadīt pediatriskiem pacientiem, kuriem nepieciešama deva, kas ir mazāka par pilnu 25 mg vai 50 mg devu. Pediatriskiem pacientiem, kuriem nepieciešama cita deva, nevis pilna 25 mg vai 50 mg deva, Benepali nedrīkst ievadīt. Ja nepieciešama alternatīva deva, jālieto citas etanerceptu saturošas zāles, kas piedāvā šādas iespējas.

Etanercepta devu bērniem nosaka atbilstoši ķermeņa masai. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg, deva ir precīzi jāaprēķina, pamatojoties uz mg/kg un tās ievadīšanai jāizmanto pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai vai pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (devas specifiskām indikācijām skatīt tālāk). Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk, var lietot fiksētas devas pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci.

Etanercepta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Juvenīls idiopātisks artrīts (JIA)

Ieteicamā deva ir 0,4 mg/kg (maksimāli līdz 25 mg vienā devā), ko ievada subkutānas injekcijas veidā divas reizes nedēļā, ievērojot starp devām 3 - 4 dienu intervālu, vai 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā), ievadot vienu reizi nedēļā. Pacientiem, kuriem pēc 4 mēnešiem nenovēro atbildes reakciju, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Bērniem ar JIA, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, lietošanai ir vairāk piemērota 10 mg flakona zāļu forma.

Oficiāli klīniskie pētījumi bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem nav veikti. Tomēr ierobežoti drošuma dati no pacientu reģistra liecina, ka drošuma profils bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem ir līdzīgs kā pieaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma, ja katru nedēļu subkutāni ievada 0,8 mg/kg devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Parasti etanercepts nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 2 gadiem juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai.

Perēkļveida psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma)

Ieteicamā deva ir 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā līdz 24 nedēļām. Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc.

Ja ir indicēta atkārtota Benepali terapija, ir jāievēro iepriekš sniegtie norādījumi par ārstēšanas ilgumu. Devai ir jābūt 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā.

Parasti etanercepts nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem perēkļveida psoriāzes ārstēšanai.

Lietošanas veids

Benepali ir paredzēts subkutānai lietošanai (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Plašāki norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Norādījumi par lietošanu”.

Sīkāka informācija par nejaušu lietošanu vai izmaiņām lietošanas grafikā, tajā skaitā izlaistām devām, ir sniegta lietošanas instrukcijas 3. punktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sepse vai tās risks.

Ārstēšanu ar Benepali nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tajā skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacientu izmeklēšana, lai konstatētu infekcijas, ir jāveic pirms ārstēšanas ar Benepali, tās laikā un pēc tās, ņemot vērā to, ka etanercepta vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 70 stundas (diapazonā no 7 līdz 300 stundām).

Etanercepta lietošanas laikā ir ziņots par nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un oportūnistiskām infekcijām, tajā skaitā invazīvām sēnīšu infekcijām, listeriozi un legionelozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs infekcijas izraisīja baktērijas, mikobaktērijas, sēnītes, vīrusi un parazīti (tajā skaitā viensūņņi). Dažos gadījumos attiecīgās sēnīšu vai citas oportūnistiskas infekcijas netika diagnosticētas, tādēļ atbilstoša ārstēšana aizkavējās un dažreiz rezultāts bija letāls. Izmeklējot pacientu, lai konstatētu iespējamās infekcijas, jāņem vērā attiecīgo oportūnistisko infekciju (piemēram, endēmisku mikožu) risks.

Pacienti, kuriem Benepali terapijas laikā attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro. Ja pacientam rodas nopietna infekcija, Benepali lietošana ir jāpārtrauc. Etanercepta efektivitāte un drošums pacientiem ar hroniskām infekcijām nav vērtēts. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Benepali lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai blakusslimībām, piemēram, progresējošu vai slikti kompensētu cukura diabētu, kas var veicināt infekciju rašanos.

Tuberkuloze

Pacientiem, kuri ārstēti ar etanerceptu, ir ziņots par aktīvas tuberkulozes gadījumiem, tajā skaitā miliāro tuberkulozi un ārpus plaušām lokalizētu tuberkulozi.

Pirms Benepali terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic izmeklēšana attiecībā gan uz aktīvo, gan neaktīvo (latento) tuberkulozi. Šajā izmeklēšanā ir jāiekļauj detalizēta anamnēze, kas ietver personisko tuberkulozes slimības vēsturi vai iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozi un iepriekš saņemtu

un/vai šobrīd lietotu imūnsupresīvo terapiju. Visiem pacientiem jāveic attiecīgie skrīninga testi, t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma (var attiekties vietēji ieteikumi). Šo testu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta kartītē. Zāļu izrakstītājiem jāatceras par viltus negatīvu tuberkulīna ādas testu rezultātu risku, it īpaši nopietni slimiem pacientiem vai pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem.

Ja tiek diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Benepali terapiju uzsākt nedrīkst. Ja tiek diagnosticēta neaktīva (latenta) tuberkuloze, pirms Benepali terapijas jāuzsāk latentās tuberkulozes ārstēšana ar prettuberkulozes terapiju, kas jāveic saskaņā ar vietējiem ieteikumiem. Šādā gadījumā ļoti rūpīgi jāizvērtē Benepali terapijas ieguvuma/riska līdzsvars.

Visi pacienti jāinformē, ka viņiem jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja Benepali terapijas laikā vai pēc tam parādās tuberkulozei raksturīgas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, savārgums/ķermeņa masas zudums, nedaudz paaugstināta temperatūra).

B hepatīta reaktivācija

Ir saņemti ziņojumi par B hepatīta reaktivizēšanos pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu (HBV) un vienlaicīgi saņēmuši TNF antagonistus, tajā skaitā etanerceptu. Tika ziņots arī par B hepatīta reaktivizēšanos anti-HBc pozitīviem, bet HBsAg negatīviem pacientiem. Pirms Benepali lietošanas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav HBV infekcija. HBV pozitīviem pacientiem ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Nozīmējot Benepali pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar HBV, jāievēro piesardzība. Šie pacienti jānovēro terapijas laikā un vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Dati par HBV pozitīvu pacientu ārstēšanu ar pretvīrusu terapiju kombinācijā ar TNF antagonistu terapiju nav pietiekami. Pacientiem, kuriem attīstās HBV infekcija, Benepali lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija un atbilstoša atbalstoša terapija.

Stāvokļa pasliktināšanās pacientiem ar C hepatītu

Ir bijuši ziņojumi par stāvokļa pasliktināšanos pacientiem ar C hepatītu, kuri saņēma etanerceptu. Pacientiem ar C hepatītu anamnēzē Benepali jālieto piesardzīgi.

Vienlaicīga ārstēšana ar anakinru

Vienlaicīga etanercepta un anakinras lietošana, salīdzinot ar etanercepta lietošanu monoterapijā, paaugstina smagu infekciju un neitropēnijas risku. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums. Tādēļ Benepali un anakinras kombinācijas lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga ārstēšana ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga abatacepta un etanercepta lietošana izraisīja nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības palielināšanos. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas

Par alerģiskām reakcijām, kas saistītas ar etanercepta lietošanu, ziņots bieži. Alerģiskas reakcijas ietvēra angioedēmu un nātreni, radās arī nopietnas reakcijas. Ja rodas nopietnas alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas, Benepali terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Imūnsupresija

Tā kā TNF ir iekaisuma mediators un celulārās imūnās atbildes reakcijas modulators, TNF antagonisti, tajā skaitā etanercepts, var ietekmēt organisma spējas pretoties infekcijām un ļaundabīgiem audzējiem. Pētījumā 49 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas tika ārstēti ar etanerceptu, nekonstatēja

vēlīna tipa paaugstinātas jutības reakciju nomākumu, imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos vai izmaiņas reaģētājšūnu populācijās.

Diviem juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem radās vējbaku infekcija un aseptiska meningīta pazīmes un simptomi, kas izzuda bez sekām. Pacientiem, kuriem ir ciešs kontakts ar vējbaku vīrusu, īslaicīgi jāpārtrauc Benepali terapija un jāapsver profilaktiska *Varicella zoster* imūnglobulīna lietošana.

Etanercepta efektivitāte un drošums pacientiem ar imūnsupresiju nav vērtēti.

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

Norobežotie un asinsrades sistēmas ļaundabīgie audzēji (izņemot ādas vēzi)

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kuri saņēma TNF antagonistus, novēroja vairāk limfomu gadījumu nekā pacientiem kontroles grupā. Tomēr sastopamība bija reta un placebo pacientu novērošanas periods bija īsāks nekā pacientiem, kuri saņēma TNF antagonista terapiju. Pēcregistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, ziņots par leikozes gadījumiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes fona risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu.

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leikozes vai citu ļaundabīgu asinsrades vai norobežotu ļaundabīgu audzēju risku ar TNF antagonistu ārstētiem pacientiem. Apsverot TNF antagonistu terapiju pacientiem, kuriem ir bijuši ļaundabīgi audzēji, vai terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem attīstās ļaundabīgs audzējs, jāievēro piesardzība.

Bērniem, pusaudžiem un jauniešiem (līdz 22 gadu vecumam), kuri ārstēti ar TNF antagonistiem (terapija sāka ≤ 18 gadu vecumā), tajā skaitā ar etanerceptu, pēcregistrācijas periodā ziņots par ļaundabīgiem audzējiem – dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Aptuveni puse gadījumu bija limfomas. Pārējos gadījumos bija dažādi ļaundabīgie audzēji, arī reti ļaundabīgie audzēji, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju risku.

Ādas vēzis

Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tajā skaitā etanerceptu, tika ziņots par melanomu un nemelanomas ādas vēzi (NMSC). Pēcregistrācijas periodā ļoti reti ziņots par Merkela šūnu vēža gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar etanerceptu. Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir ādas vēža riska faktori, ieteicama periodiska ādas pārbaude.

Apvienojot rezultātus, kas iegūti kontrolētos klīniskajos pētījumos, izrādījās, ka pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, NMSC novēroja biežāk nekā kontroles grupās, īpaši pacientiem ar psoriāzi.

Vakcinācija

Vienlaicīgi ar Benepali nedrīkst ievadīt dzīvas vakcīnas. Dati par sekundāru inficēšanos pēc dzīvo vakcīnu ievadīšanas pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, nav pieejami. Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar psoriātisku artrītu 184 pacienti 4. nedēļā saņēma arī multivalentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Šajā pētījumā lielākai daļai psoriātiskā artrīta pacientu, kuri saņēma etanerceptu, varēja novērot efektīvu B šūnu imūnās atbildes reakciju uz pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, bet tās titri kopumā bija nedaudz zemāki, salīdzinot ar pacientiem, kuri nesaņēma etanerceptu, un dažiem pacientiem titrs bija divas reizes augstāks. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Autoantivielu veidošanās

Ārstēšana ar Benepali var izraisīt autoantivielu veidošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskās reakcijas

Pacientiem, kuri ārstēti ar etanerceptu, ir ziņots par retiem pancitopēnijas gadījumiem un ļoti retiem aplastiskās anēmijas gadījumiem, dažreiz ar letālu iznākumu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir asins diskrāzijas, Benepali terapijas laikā jāievēro piesardzība. Visi pacienti un vecāki/aprūpētāji jābrīdina, ka, ja Benepali terapijas laikā pacientam attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrāzijām vai infekcijām (piemēram, pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumu veidošanās, asiņošana un bālums), nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Šādi pacienti nekavējoties jāizmeklē, tajā skaitā jāveic pilna asins aina. Ja asins diskrāzijas apstiprinās, Benepali lietošana ir jāpārtrauc.

Neiroloģiskie traucējumi

Saņemti reti ziņojumi par CNS demielinizējošiem bojājumiem ar etanerceptu ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt ir bijuši reti ziņojumi par perifērām demielinizējošām polineiopātijām (tajā skaitā Gijēna-Barē sindromu, hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineiopātiju, demielinizējošu polineiopātiju un multifokālu motoro neiopātiju). Lai gan klīniskie pētījumi, lai novērtētu etanercepta terapiju pacientiem ar multiplo sklerozi, nav veikti, citu TNF antagonistu klīniskie pētījumi pacientiem ar multiplo sklerozi liecina, ka tie paaugstina multiplās sklerozes aktivitāti. Nozīmējot Benepali pacientiem ar esošu vai nesen sākušos demielinizējošu slimību vai tiem, kuriem pastāv paaugstināts demielinizējošas slimības attīstības risks, ieteicams rūpīgi izvērtēt riska un ieguvuma attiecību, tajā skaitā veikt neiroloģisku izmeklēšanu.

Kombinētā terapija

Divus gadus ilgā kontrolētā klīniskā pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem, lietojot etanercepta un metotreksāta kombināciju, netika konstatēti negaidīti fakti un etanercepta drošuma profils, lietojot kombinācijā ar metotreksātu, bija līdzīgs tam, ko novēroja etanercepta un metotreksāta monoterapijas klīniskajos pētījumos. Pašlaik notiek ilgtermiņa pētījumi, lai novērtētu zāļu kombinācijas drošumu. Etanercepta un citu slimību modificējošo pretreimatisma līdzekļu (SMPL) kombinācijas ilgtermiņa lietošanas drošums nav pierādīts.

Etanercepta lietošana kombinācijā ar citu sistēmisku terapiju vai fototerapiju psoriāzes ārstēšanai nav pētīta.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo; klīniskā pieredze ar šiem pacientiem ir ierobežota.

Sastrēguma sirds mazspēja

Lietojo Benepali pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju (SSM), ārstiem ir jāievēro piesardzība. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, ir ziņots par SSM pasliktināšanos ar vai bez identificētiem veicinošiem faktoriem. Ir bijuši arī reti ($< 0,1\%$) ziņojumi par pirmreizējiem SSM gadījumiem, tajā skaitā SSM pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi sirds - asinsvadu slimība. Daži no šiem pacientiem ir bijuši jaunāki par 50 gadiem. Divi lieli klīniskie pētījumi, kuros izvērtēja etanercepta lietošanu SSM ārstēšanai, tika priekšlaicīgi pārtraukti efektivitātes trūkuma dēļ. Lai gan nepārliciecināši, vienā no šiem pētījumiem iegūtie dati liecina par iespējamu SSM pasliktināšanos ar etanerceptu ārstētiem pacientiem.

Alkohola izraisīts hepatīts

II fāzes randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā 48 hospitalizētiem pacientiem, kuriem vidēji smags vai smags alkohola izraisīts hepatīts ārstēti ar etanerceptu vai placebo, etanercepts nebija efektīvs, un mirstības rādītājs ar etanerceptu ārstētiem pacientiem pēc 6 mēnešiem bija būtiski augstāks. Līdz ar to

Benepali nedrīkst lietot alkohola izraisīta hepatīta ārstēšanai pacientiem. Lietojot Benepali pacientiem, kuriem ir vidēji smags un smags alkohola izraisīts hepatīts, ārstiem ir jāievēro piesardzība.

Vegenera granulomatoze

Placebo kontrolētā pētījumā, kurā 89 pieaugušie pacienti papildus standarta terapijai (kas ietvēra ciklofosfamīdu vai metotreksātu un glikokortikoidus) vidēji 25 mēnešus tika ārstēti ar etanerceptu, netika pierādīta etanercepta efektivitāte Vegenera granulomatozes ārstēšanā. Dažāda veida ļaundabīgu audzēju (izņemot ādas) sastopamība ar etanerceptu ārstētiem pacientiem bija būtiski lielāka nekā kontroles grupā. Benepali nav ieteicams Vegenera granulomatozes ārstēšanai.

Hipoglikēmija pacientiem, kuriem tiek ārstēts cukura diabēts

Saņemti ziņojumi par hipoglikēmiju pēc etanercepta lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuri lieto zāles cukura diabēta ārstēšanai, kā dēļ dažiem no šiem pacientiem bija jāsamazina pret diabēta zāļu deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdā artrīta, psoriātiska artrīta un ankilozējošā spondilīta 3. fāzes pētījumos nav novērotas nevēlamu blakusparādību, smagu nevēlamu blakusparādību un smagu infekciju vispārējas atšķirības 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tomēr ir jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus, un īpaša uzmanība jāpievērš tam, vai nerodas infekcijas.

Pediatriskā populācija

Vakcinācija

Pediatriskiem pacientiem pirms etanercepta terapijas uzsākšanas ieteicams saņemt visas nepieciešamās vakcīnas atbilstoši pašreizējām vakcinācijas vadlīnijām, ja tas iespējams (skatīt „Vakcinācija” iepriekš).

Benepali satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 25 mg, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga ārstēšana ar anakinru

Pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar etanerceptu un anakinru, novēroja lielāku nopietnu infekciju rādītāju, nekā pacientiem, kurus ārstēja tikai ar etanercepta vai anakinras monoterapiju (vēsturiski dati).

Turklāt dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri pamatterapijā saņēma metotreksātu, nopietnas infekcijas (7%) un neitropēniju biežāk novēroja tiem pacientiem, kurus ārstēja ar etanerceptu un anakinru, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti ar etanerceptu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Etanercepta un anakinras kombinācijai nav pierādīts lielāks klīniskais ieguvums, tādēļ tā nav ieteicama.

Vienlaicīga ārstēšana ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga abatacepta un etanercepta lietošana izraisīja nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības palielināšanos. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga ārstēšana ar sulfasalazīnu

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma noteiktas sulfasalazīna devas, kurām pievienoja etanerceptu, pacientiem kombinētās terapijas grupā novēroja statistiski nozīmīgu vidējā leukocītu skaita samazināšanos, salīdzinot ar pacientu grupām, kuras ārstēja ar etanercepta vai sulfasalazīna monoterapiju. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma. Ārstiem ir jāievēro piesardzība, apsverot kombinēto terapiju ar sulfasalazīnu.

Mijiedarbību nenovēro

Klīniskajos pētījumos mijiedarbību nenovēroja, lietojot etanerceptu kopā ar glikokortikoidiem, salicilātiem (izņemot sulfasalazīnu), nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), pretsāpju līdzekļiem vai metotreksātu (ieteikumus par vakcināciju skatīt 4.4. apakšpunktā).

Pētījumos ar metotreksātu, digoksīnu vai varfarīnu nav novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana, lai izvairītos no grūtniecības Benepali terapijas laikā un trīs nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Grūtniecība

Ar žurkām un trušiem veiktajos pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību netika iegūti pierādījumi par etanercepta nelabvēlīgu ietekmi uz žurku augļiem vai jaundzimušajiem. Etanercepta ietekme uz grūtniecības iznākumu tika pētīta divos novērošanas kohortu pētījumos. Vienā novērojuma pētījumā tika novērots lielāks smagu iedzimtu defektu rādītājs to grūtniecību gadījumā, kas tika pakļautas etanercepta iedarbībai ($n = 370$) pirmā trimestra laikā, salīdzinot ar grūtniecībām, kas netika pakļautas etanercepta vai cita TNF antagonista iedarbībai ($n = 164$) (pielāgotā izredžu attiecība 2,4, 95% TI: 1,0–5,5). Visbiežāk ziņoto smago iedzimto defektu veidi atbilda kopējā populācijā visbiežāk ziņotajiem defektiem, un konkrētas anomālijas netika noteiktas. Spontāno abortu, nedzīvi dzimušo bērnu vai nelielu malformāciju rādītāja izmaiņas nenovēroja. Citā novērošanas vairāku valstu reģistra pētījumā, kurā salīdzināja nevēlamas grūtniecības iznākuma risku sievietēm, kuras lietoja etanerceptu grūtniecības pirmo 90 dienu laikā ($n = 425$), un sievietēm, kuras lietoja nebioloģiskas zāles ($n = 3497$), netika novērots palielināts smagu iedzimtu defektu risks (nekoriģētā izredžu attiecība [*crude odds ratio*-OR] = 1,22; 95% TI: 0,79–1,90; pielāgotā OR = 0,96; 95% TI: 0,58–1,60 pēc pielāgošanas valstij, mātes slimībai, iepriekš dzimušu bērnu skaitam, mātes vecumam un smēķēšanai agrīnas grūtniecības laikā). Šis pētījums arī neuzrādīja palielinātu nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, nedzīvi dzimušu bērnu vai pirmajā dzīves gadā pieredzēto infekciju risku zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja etanerceptu. Benepali drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Etanercepts šķērso placentu un ir konstatēts to zīdaiņu serumā, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar etanerceptu. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma, tomēr zīdaiņi var būt pakļauti paaugstinātam infekcijas riskam. Dzīvu vācīnu ievadīšana zīdaiņiem 16 nedēļas pēc pēdējās Benepali devas ievadīšanas mātei parasti nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Pēc tā subkutānas ievadīšanas žurkām laktācijas periodā etanercepts izdalījās pienā un tika konstatēts arī mazuļu serumā. Ierobežota informācija no zinātniskās literatūras publikācijām liecina, ka etanercepts nelielā daudzumā ir konstatēts mātes pienā cilvēkam. Etanercepta lietošanu bērna

barošanas ar krūti laikā var apsvērt, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Lai gan sagaidāms, ka sistēmiskā iedarbība ar krūti barotam zīdainim būs neliela, jo etanercepts lielā mērā noārdās kuņģa-zarnu traktā, ir pieejami ierobežoti dati par sistēmisko iedarbību ar krūti barotam zīdainim. Tādēļ dzīvību vakcīnu (piemēram, BCG) ievadīšanu ar krūti barotam zīdainim laikā, kamēr māte saņem etanerceptu, var apsvērt 16 nedēļas pēc bērna barošanas ar krūti pārtraukšanas (vai agrāk, ja etanercepta līmenis zīdaiņa serumā nav nosakāms).

Fertilitāte

Preklīniskie dati par etanercepta perinatālo un postnatālo toksicitāti un ietekmi uz fertilitāti un vispārējo reproduktīvo funkciju nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Etanercepts neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, pietūkums, nieze, apsārtums un asiņošana dūriena vietā), infekcijas (piemēram, augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts, urīnpūšļa infekcijas un ādas infekcijas), galvassāpes, alerģiskas reakcijas, autoantivielu veidošanās, nieze un drudzis.

Lietojot etanerceptu, ir ziņots par nopietnām blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, etanercepts, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var ietekmēt organisma aizsargspējas pret infekciju un vēzi. Nopietnas infekcijas skar mazāk nekā 1 no 100 pacientiem, kuri ārstēti ar etanerceptu. Saņemti ziņojumi par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām un sepsi. Ziņots arī par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem etanercepta lietošanas laikā, tajā skaitā krūts, plaušu, ādas un limfmezglu vēzi (limfomu).

Ziņots arī par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām blakusparādībām. Tas ietvēra retus ziņojumus par pancitopēniju un ļoti retus ziņojumus par aplastisku anēmiju. Centrālās un perifērās demielinizācijas gadījumi etanercepta lietošanas laikā novēroti attiecīgi reti un ļoti reti. Saņemti reti ziņojumi par sarkano vilkēdi, ar sarkano vilkēdi saistītiem stāvokļiem un vaskulītu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk norādītais nevēlamo blakusparādību saraksts pamatojas uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā.

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam (pacientu skaits, kuriem varētu attīstīties reakcija), izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (tajā skaitā augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, cistīts, ādas infekcija) *		Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, celulīts, bakteriālais artrīts, sepse un parazītu infekcijas)*	Tuberkuloze, oportūnistiskas infekcijas (tajā skaitā invazīvas sēnīšu, viensūņu, baktēriju, atipiskas mikobaktērijas, vīrusu infekcijas un <i>Legionella</i>)*		B hepatīta reaktivizācija, <i>listeria</i>
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Nemelanomas ādas vēzis* (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ļaundabīgā melanoma (skatīt 4.4. apakšpunktu), limfoma, leikoze		Merkela šūnu vēzis (skatīt 4.4. apakšpunktu), Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija, anēmija, leikopēnija, neitropēnija	Pancitopēnija*	Aplastiska anēmija*	Hematofāgiska histiocitoze (makrofāgu aktivācijas sindroms)*
Imūnās sistēmas traucējumi		Alerģiskas reakcijas (skatīt „Ādas un zemādas audu bojājumi”), autoantivielu veidošanās*	Vaskulīts (tajā skaitā vaskulīts ar pozitīvu antineitrofilo leukocītu citoplazmas antivielu testu)	Smagas alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas (tajā skaitā angioedēma, bronhu spazmas), sarkoidoze		Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			Demielinizējošas CNS pārmaiņas, kas liecina par multiplo sklerozi, vai lokāli demielinizācijas procesi, piemēram, redzes nerva neirīts un transversais mielīts (skatīt 4.4. apakšpunktu), perifēri demielinizējoši traucējumi, tajā skaitā Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija, demielinizējoša polineuropātija un multifokāla motora		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
				neuropātija (skatīt 4.4. apakšpunktu , krampju lēkmes		
Acu bojājumi			Uveīts, sklerīts			
Sirds funkcijas traucējumi			Sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās (skatīt 4.4. apakšpunkt u)	Jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums (skatīt 4.4. apakš punktu)		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				Intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze)*		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Iekaisīga zarnu slimība			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija*	Autoimūns hepatīts*		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze, izsitumi	Angioedēma, psoriāze (tajā skaitā jauns saslimšanas gadījums vai progresējoša psoriāze, un pustulas, galvenokārt uz plaukstām un pēdām), nātrene, psoriāzei līdzīgi izsitumi	Stīvensa- Džonsona sindroms, ādas vaskulīts (tajā skaitā paaugstinātas jutības izraisīts vaskulīts), erythema multiforme, lihenoidas reakcijas	Toksiska epidermas nekrolīze	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Sarkanās vilkēdes ādas forma, subakūta sarkanās vilkēdes ādas forma, sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Glomerulonefrīts		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumu veidošanās, eritēma, nieze, sāpes, pietūkums)) *	Drudzis				

*skatīt „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” turpmāk tekstā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

4 114 reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos aptuveni 6 gadus tika ārstēti ar etanerceptu, tajā skaitā 231 pacientam, kas 2 gadu aktīvi kontrolētā pētījumā tika ārstēti ar etanerceptu kombinācijā ar metotreksātu, novēroja simts divdesmit deviņus (129) dažāda veida jaunu ļaundabīgo audzēju gadījumus. Šajos klīniskajos pētījumos novērotais ļaundabīgo audzēju rādītājs un sastopamība bija līdzīgi plānotajam pētītajā populācijā. Kopumā tika ziņots par 2 ļaundabīgo audzēju gadījumiem klīniskajos pētījumos, kas ilga aptuveni 2 gadus un kuros tika iekļauti 240 ar etanerceptu ārstēti psoriātiska artrīta pacienti. Klīniskajos pētījumos, kas ilga vairāk kā divus gadus, ziņots par 6 ļaundabīgu audzēju gadījumiem 351 ankiloizējošā spondilīta pacientam, kuri ārstēti ar etanerceptu. Grupā no 2 711 perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri ārstēti ar etanerceptu dubultmaskētos un atklātos pētījumos līdz par 2,5 gadus, ziņots par 30 ļaundabīgo audzēju gadījumiem un 43 nemelanomas ādas vēža gadījumiem.

Grupā no 7 416 pacientiem, kuri ārstēti ar etanerceptu reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankiloizējošā spondilīta un psoriāzes klīniskajos pētījumos, tika ziņots par 18 limfomas gadījumiem.

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi arī par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā

Pacientiem ar reimatiskām slimībām, kuri ārstēti ar etanerceptu, bija nozīmīgi lielāka reakciju sastopamība injekcijas vietā, salīdzinot ar placebo (36%, salīdzinot ar 9%). Reakcijas injekcijas vietā parasti radās pirmajā mēnesī. Vidējais ilgums bija aptuveni 3-5 dienas. Vairumā gadījumu reakcijas injekcijas vietā etanercepta terapijas grupā neārstēja, un vairums pacientu, kuriem nozīmēja ārstēšanu, saņēma lokālas darbības līdzekļus, piemēram, kortikosteroīdus, vai perorālus antihistamīna līdzekļus. Turklāt dažiem pacientiem veidojās atkārtotas reakcijas injekcijas vietā, kas izpaudās kā ādas reakcija pēdējās injekcijas vietā vienlaikus ar reakcijām iepriekš veikto injekciju vietās. Šīs reakcijas parasti bija īslaicīgas un ārstēšanas laikā neatkārtojās.

Kontrolētos pētījumos pacientiem ar perēklveida psoriāzi reakcijas injekcijas vietā pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā radās aptuveni 13,6% ar etanerceptu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,4% pacientu placebo grupā.

Nopietnas infekcijas

Placebo kontrolētos pētījumos nenovēroja nopietnu infekciju (letālu, dzīvībai bīstamu vai tādu, kuriem nepieciešama hospitalizācija vai intravenoza antibiotiku lietošana) sastopamības palielināšanos.

Nopietnas infekcijas radās 6,3% reimatoīdā artrīta pacientu, kuri ārstēti ar etanerceptu līdz pat 48 mēnešus. Šādas infekcijas ietvēra abscesu (dažādās vietās), bakterēmiju, bronhītu, bursītu, celulītu, holecistītu, caureju, divertikulītu, endokardītu (iespējamu), gastroenterītu, B hepatītu, *herpes zoster* infekciju, čūlas uz kājām, mutes dobuma infekciju, osteomielītu, otītu, peritonītu, pneimoniju, pielonefritu, sepsi, septisku artrītu, sinusītu, ādas infekciju, ādas čūlas, urīnceļu infekciju, vaskulītu un brūču infekciju. 2 gadus ilgā aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā pacientus ārstēja vai nu etanercepta monoterapiju, metotreksāta monoterapiju, vai arī etanerceptu kombinācijā ar metotreksātu, nopietnu infekciju rādītājs visās grupās bija līdzīgs. Tomēr nevar izslēgt, ka etanercepta un metotreksāta kombinācijas lietošana var būt saistīta ar palielinātu infekciju rādītāju.

Placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga līdz 24 nedēļām, nenovēroja infekcijas rādītāju atšķirības pacientiem, kurus ārstēja ar etanerceptu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo perēklveida psoriāzes ārstēšanai. Nopietnas infekcijas ar etanerceptu ārstētajiem pacientiem bija celulīts, gastroenterīts, pneimonija, holecistīts, osteomielīts, gastrīts, apendicīts, streptokoku izraisīts fascīts, miozīts, septisks šoks, divertikulīts un abscess. Dubultmaskētos un atklātos psoriātiska artrīta pētījumos 1 pacientam tika ziņots par nopietnu infekciju (pneimoniju).

Etanercepta lietošanas laikā ziņots par nopietnām un letālām infekcijām; ierosinātāji, par kuriem saņemti ziņojumi, ir baktērijas, mikobaktērijas (tajā skaitā tuberkulozes), vīrusi un sēnītes. Dažas infekcijas radās dažu nedēļu laikā pēc etanercepta terapijas uzsākšanas pacientiem, kuriem bez reimatoīdā artrīta bija arī ar blakus slimībām (piemēram, cukura diabēts, sastrēguma sirds mazspēja, aktīva vai hroniska infekcija anamnēzē) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Benepali terapija var palielināt mirstību pacientiem ar diagnosticētu sepsi.

Saistībā ar etanercepta lietošanu ir ziņots par oportūnistiskām infekcijām, ieskaitot invazīvas sēnīšu, parazitāras (tajā skaitā viensūņņu), vīrusu (tajā skaitā *herpes zoster*), baktēriju (tajā skaitā listērijas un legionelas) un atipiskas mikobaktēriju infekcijas. Klīnisko pētījumu apvienoto datu kopā 15 402 pētāmām personām, kuras saņēma etanerceptu, oportūnistisko infekciju kopējā sastopamība bija 0,09%. Pēc iedarbības koriģētais rādītājs bija 0,06 gadījumi uz 100 pacientgadiem.

Pēc reģistrācijas periodā aptuveni puse no visiem oportūnistisko infekciju gadījumu ziņojumiem visā pasaulē bija invazīvas sēnīšu infekcijas. Visbiežāk ziņotās invazīvās sēnīšu infekcijas ietvēra *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* un *Histoplasma*. Invazīvas sēnīšu infekcijas izraisīja vairāk nekā pusi nāves gadījumu to pacientu vidū, kuriem radās oportūnistiskas infekcijas. Ziņojumos biežāk minētais nāves gadījumu cēlonis bija *Pneumocystis* pneimonija, neprecizētas sistēmiskas sēnīšu infekcijas un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pieaugušajiem pacientiem vairākos laika punktos pārbaudīja autoantivielu veidošanos serumā.

Vērtējot antinukleāro antivielu (ANA) rašanos, procentuāli vairāk reimatoīdā artrīta pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas ANA ($\geq 1:40$), bija etanercepta grupā (11%), salīdzinot ar placebo grupu (5%). Procentuāli vairāk bija arī pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas antivielas pret DNS dubultspirāli, nosakot ar radioimunoloģisko testu (15% ar etanerceptu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 4% ar placebo ārstēto pacientu) un nosakot ar *Crithidia luciliae* testu (3% ar etanerceptu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 0 ar placebo ārstēto pacientu). Pacientu, kuriem veidojās antikardioliopīna antivielas, proporcionālais īpatsvars bija līdzīgs gan etanercepta, gan placebo grupā. Ilgtermiņa ārstēšanas ar etanerceptu ietekme uz autoimūnu slimību attīstību nav zināma.

Saņemti reti ziņojumi par pacientiem, tajā skaitā pacientiem ar pozitīvu reimatoīdo faktoru, kuriem kopā ar sarkanai vilkēdei līdzīgo sindromu vai izsitumiem, kas klīniski vai pēc biopsijas datiem atbilda

subakūtai sarkanās vilkēdes ādas formai vai diskveida sarkanai vilkēdei, izveidojušās citas autoantivielas.

Pancitopēnija un aplastiska anēmija

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par pancitopēniju un aplastisko anēmiju, kas dažos gadījumos beidzās letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,06% (satopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) bija 0,47% (satopamības biežums: retāk). Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību (tajā skaitā pneimonītu un plaušu fibrozi), kas dažos gadījumos beidzās letāli.

Vienlaicīga ārstēšana ar anakinru

Pētījumos, kuros pieaugušie pacienti vienlaicīgi saņēma etanerceptu un anakinru, novēroja lielāku nopietnu infekciju rādītāju, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma etanercepta monoterapiju, un 2% pacientu (3/139) attīstījās neitropēnija (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $<1\,000/\text{mm}^3$). Vienam pacientam neitropēnijas laikā attīstījās celulīts, kas izzuda pēc hospitalizācijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija

Kontrolētu etanercepta klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos visu indikāciju gadījumā paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas (nevēlamā blakusparādība) biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,54% (satopamības biežums: retāk). Kontrolētu klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas biežums (gadījumu proporcija) bija 4,18% (satopamības biežums: bieži).

Autoimūnais hepatīts

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,02% (satopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) bija 0,24% (satopamības biežums: retāk).

Pediatriskā populācija

Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu

Kopumā nevēlamo blakusparādību biežums un veids pediatriem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem pacientiem. Atšķirības no pieaugušajiem un citi īpaši apsvērumi aplūkoti turpmākajos paragrāfos.

Juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem klīniskajos pētījumos novērotās infekcijas parasti bija vieglas un vidēji smagas, kā arī līdzīgas tām, kādas parasti novēro ambulatorajā pediatrikajā populācijā. Nopietnas nevēlamās blakusparādības par kurām saņemti ziņojumi, bija šādas: vējbakas ar aseptiska meningīta pazīmēm un simptomiem, kas izzuda bez sekām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu), apendicīts, gastroenterīts, depresija/personības traucējumi, ādas čūla, ezofagīts/gastrīts, A grupas streptokoku izraisīts septisks šoks, 1. tipa cukura diabēts un mīksto audu un pēdoperācijas brūču infekcija.

Vienā pētījumā bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu 43 no 69 (62%) bērniem 3 mēnešu laikā (1. daļa, atklāts pētījums), lietojot etanerceptu, attīstījās infekcija; 58 pacientiem, kuri pabeidza 12 mēnešu ilgo atklāto pētījuma pagarinājumu, infekciju biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga. Nevēlamo blakusparādību veids un procentuālais īpatsvars juvenīlā

idiopātiskā artrīta pacientiem bija līdzīgs kā novērots pētījumos ar etanerceptu pieaugušajiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, un tās lielākoties bija vieglas. 69 pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kas 3 mēnešus saņēma etanerceptu, par dažām nevēlamām blakusparādībām ziņoja daudz biežāk, salīdzinot ar 349 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Šīs nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (19% pacientu, 1,7 gadījumi uz pacientgadu), slikta dūša (9%, 1,0 gadījums uz pacientgadu), sāpes vēderā (19%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu) un vemšana (13%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu).

Klīniskos pētījumos pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu ir saņemti 4 ziņojumi par makrofāgu aktivācijas sindromu.

Nevēlamās blakusparādības pediatrikiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi

48 nedēļas ilgā pētījumā 211 bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar perēkļveida psoriāzi, ziņotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekšējos pētījumos pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem ar reimatoīdo artrītu nekonstatēja no devas atkarīgu toksicitāti. Lielākā deva, kas novērtēta, bija intravenoza 32 mg/m² piesātinošā deva, pēc kuras subkutāni ievadīja 16 mg/m² devu divas reizes nedēļā. Viens pacients ar reimatoīdo artrītu kļūdaini ievadīja sev subkutāni 62 mg etanercepta divas reizes nedēļā 3 nedēļas bez nevēlamu blakusparādību attīstības. Etanercepta antidots nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF-α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB01

Benepali ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Audzēja nekrozes faktors (TNF) ir galvenais citokīns, kas piedalās reimatoīdā artrīta iekaisuma procesā. Paaugstināts TNF līmenis tika konstatēts arī psoriātiskā artrīta pacientu sinoviālajā šķidrumā un psoriātiskajos ādas bojājumos, kā arī ankilozējošā spondilīta pacientu serumā un sinoviālajos audos. Perēkļveida psoriāzes gadījumā iekaisuma šūnu, tajā skaitā T šūnu, infiltrācijas process izraisa TNF līmeņa paaugstināšanos psoriātiskajā bojājumā, salīdzinot ar tā līmeni neskartajā ādas apvidū. Etanercepts konkurējoši inhibē TNF saistīšanos pie tā receptoriem uz šūnas virsmas un tādējādi nomāc TNF bioloģisko aktivitāti. TNF un limfotoksīns ir iekaisumu veicinoši citokīni, kas saistās ar diviem dažādiem šūnas virsmas receptoriem – 55 kilodaltonu (p55) un 75 kilodaltonu (p75) audzēja nekrozes faktora receptoriem (TNFR). Abi TNFR organismā dabiski pastāv gan ar membrānu saistītā, gan šķīstošā veidā. Uzskata, ka TNF bioloģisko aktivitāti regulē šķīstošie TNFR.

TNF un limfotoksīns pastāv galvenokārt homotrimēru veidā, un to bioloģiskā aktivitāte atkarīga no krusteniskas saistīšanās ar šūnas virsmas TNFR. Dimēriskiem šķīstošiem receptoriem, piemēram, etanerceptam, ir lielāka afinitāte pret TNF, salīdzinot ar monomēriskiem receptoriem, un tie izteikti spēcīgāk konkurējoši inhibē TNF saistīšanos ar tā šūnu receptoriem. Turklāt, izmantojot

imūnglobulīna Fc vietu par saistošo elementu dimēriskā receptora konstrukcijā, tiek nodrošināts ilgāks seruma eliminācijas pusperiods.

Darbības mehānisms

Daudzus no reimatoīdā artrīta un ankilozējošā spondilīta locītavu bojājumiem un ādas bojājumus perēkļveida psoriāzes gadījumā izraisa iekaisumu veicinošo mediatoru molekulas, kuras ir TNF kontrolētas sistēmas sastāvdaļa. Uzskata, ka etanercepta darbības mehānisms ir TNF saistīšanās pie šūnu virsmas TNFR konkurējoša inhibēšana, novēršot TNF mediēto šūnu atbildes reakciju TNF bioloģiskas inaktivēšanas dēļ. Etanercepts var arī modulēt bioloģiskās atbildes reakcijas, ko kontrolē papildu molekulas (piemēram, citokīni, adhēzijas molekulas vai proteīnāzes), kuru darbību ierosina vai regulē TNF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Šajā sadaļā apkopoti dati no četriem randomizētiem, kontrolētiem reimatoīdā artrīta pētījumiem pieaugušajiem, viena psoriātiskā artrīta pētījuma pieaugušajiem, viena ankilozējošā spondilīta pētījuma pieaugušajiem, diviem neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta pētījumiem pieaugušajiem, četriem perēkļveida psoriāzes pētījumiem pieaugušajiem, trijiem juvenīlā idiopātiskā artrīta pētījumiem un viena perēkļveida psoriāzes pētījuma pediātriskiem pacientiem.

Pieaugušie pacienti ar reimatoīdo artrītu

Etanercepta efektivitāti izvērtēja randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā izvērtēja 234 pieaugušos pacientus ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kuriem ir bijusi neveiksmīga terapija ar vismaz vienu, bet ne vairāk kā četriem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL). Etanercepta vai placebo 10 mg un 25 mg devas ievadīja subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Šī kontrolētā pētījuma rezultātus izteica kā reimatoīdā artrīta procentuālo uzlabošanos (%), izmantojot Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (*American College of Rheumatology* – ACR) atbildes reakcijas kritērijus.

ACR 20 un ACR 50 atbildes reakcijas biežāk novēroja pacientiem, kuri 3 un 6 mēnešus tika ārstēti ar etanerceptu, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem (ACR 20: etanercepts 62% un 59%, placebo 23% un 11% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; ACR 50: etanercepts 41% un 40%, placebo 8% un 5% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; $p < 0,01$ etanercepts, salīdzinot ar placebo visos trīs laika punktos gan ACR 20, gan ACR 50 atbildes reakcijai).

Aptuveni 15% pacientu, kuri saņēma etanerceptu, sasniedza ACR 70 atbildes reakciju 3. un 6. mēnesī, salīdzinot ar mazāk nekā 5% pacientu placebo grupā. Pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, klīnisku atbildes reakciju parasti novēroja 1 - 2 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas un gandrīz vienmēr to novēroja pēc 3 mēnešiem. Novēroja no devas atkarīgu atbildes reakciju – rezultāti pēc 10 mg devas lietošanas bija labāki par rezultātiem pēc placebo lietošanas, bet sliktāki nekā rezultāti pēc 25 mg devas lietošanas. Etanercepts bija nozīmīgi labāks nekā placebo pēc visiem ACR kritēriju komponentiem, kā arī pēc citiem reimatoīdā artrīta slimības aktivitātes rādītājiem, kas nav iekļauti ACR atbildes reakcijas kritērijos, piemēram, rīta stīvuma. Pētījuma laikā ik pēc 3 mēnešiem tika aizpildīta Veselības novērtējuma anketa (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ), kas ietvēra darbnespējas, vitalitātes, psihiskās veselības, vispārējā veselības stāvokļa un ar artrītu saistītā veselības stāvokļa apakšsadaļas. Ar etanerceptu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, 3. un 6. mēnesī uzlabojās rezultāti visās HAQ apakšsadaļās.

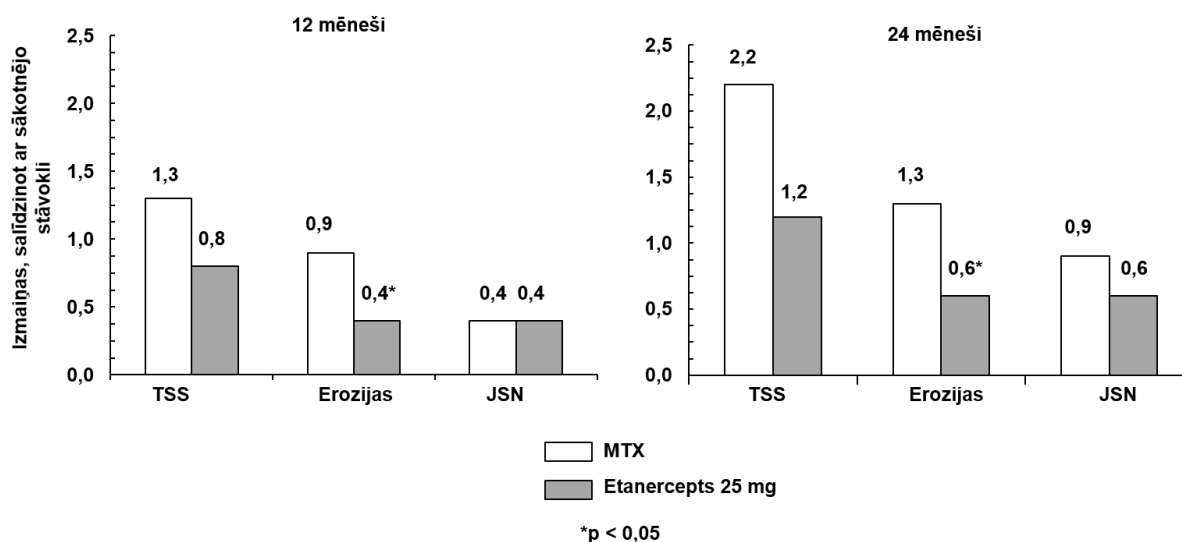
Pēc etanercepta lietošanas pārtraukšanas artrīta simptomi parasti atkārtojās mēneša laikā. Pamatojoties uz atklāto pētījumu rezultātiem, atkārtota etanercepta terapijas uzsākšana pēc līdz pat 24 mēnešu pārtraukšanas izraisīja tādu pašu atbildes reakciju kā pacientiem, kuri saņēma etanercepta terapiju bez pārtraukuma. Nepārtrauktu, ilgstošu atbildes reakciju līdz pat 10 gadiem novēroja atklātos pētījuma pagarinājumos, ja pacienti saņēma etanerceptu bez pārtraukuma.

Etanercepta efektivitāti salīdzināja ar metotreksāta efektivitāti randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kur kā primārais mērķa kritērijs 632 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu (slimības

ilgums <3 gadi), kuri nekad nav saņēmuši metotreksātu, bija maskēts radioloģisks novērtējums. Etanercepta vai placebo 10 mg un 25 mg devas ievadīja subkutāni (s.c.) divas reizes nedēļā līdz 24 mēnešiem. Pētījuma pirmo 8 nedēļu laikā metotreksāta devu palielināja no 7,5 mg nedēļā līdz maksimāli 20 mg nedēļā un turpināja lietot līdz 24 mēnešiem. Klīniskā uzlabošanās, tajā skaitā iedarbības sākums 2 nedēļu laikā, lietojot 25 mg etanercepta, bija līdzīga kā iepriekšējos pētījumos un saglabājās laika posmā līdz 24 mēnešiem. Sākotnējā stāvoklī pacientiem bija vidēji izteikta darbnespēja, vidējais HAQ punktu skaits bija 1,4 - 1,5. Ārstēšana ar 25 mg etanerceptu izraisīja ievērojamu uzlabošanos pēc 12 mēnešiem, aptuveni 44% pacientu sasniedza normālu HAQ punktu skaitu (mazāk nekā 0,5). Šis ieguvums saglabājās pētījuma 2. gadā.

Šajā pētījumā locītavu strukturālo bojājumu vērtēja radioloģiski un izteica kā izmaiņas kopējā Sharp novērtējuma punktu skaitā (*Total Sharp Score – TSS*) un tās komponentos, eroziju novērtējuma punktu skaitā un locītavas spraugas sašaurināšanās novērtējuma punktu skaitā (*Joint Space Narrowing score – JSN*). Plaukstu/plaukstu locītavu un pēdu radioloģiskos izmeklējumus veica pētījuma sākumā, pēc 6, 12 un 24 mēnešiem. Etanercepta 10 mg deva konsekvēnti mazāk ietekmēja strukturālo bojājumu nekā 25 mg deva. Etanercepta 25 mg deva bija ievērojami pārāka par metotreksātu, vērtējot pēc eroziju novērtējuma punktu skaita pēc 12 un 24 mēnešiem. Atšķirība starp TSS un JSN nebija statistiski nozīmīga starp metotreksātu un 25 mg etanercepta. Rezultāti attēloti grafikā turpmāk.

Radioloģiskā slimības progresēšana: etanercepta un metotreksāta salīdzinājums pacientiem ar <3 gadus ilgu RA



Citā aktīvi kontrolētā, dubultmaskētā, randomizētā pētījumā 682 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas ildzis no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (mediāna 5 gadi), un kuriem novērota neapmierinoša atbildes reakcija uz vismaz vienu no slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL), izņemot metotreksātu, tika salīdzināta klīniskā efektivitāte, drošums un radioloģiskā slimības progresēšana, ārstējot ar etanercepta monoterapiju (25 mg divas reizes nedēļā), metotreksāta monoterapiju (7,5 - 20 mg nedēļā, devas mediāna 20 mg) un vienlaicīgi uzsāktu etanercepta un metotreksāta kombināciju.

Pacientiem kombinētās etanercepta un metotreksāta terapijas grupā bija nozīmīgi lielākas ACR 20, ACR 50 un ACR 70 atbildes reakcijas un DAS un HAQ punktu skaita palielināšanās gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā, salīdzinot ar pacientiem no jebkuras monoterapijas grupas (rezultāti parādīti tabulā turpmāk). Arī pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas etanercepta un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju.

Kliniskās efektivitātes rezultāti 12. mēnesī: etanercepta, metotreksāta un etanercepta kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem

Mērķa kritērijs		Metotreksāts (n = 228)	Etanercepts (n = 223)	Etanercepts + metotreksāts (n = 231)
ACR atbildes reakcija ^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	(Punktu skaits ^b) Sākotnējais stāvoklis	5,5	5,7	5,5
	(Punktu skaits ^b) 52. nedēļā	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Sākotnējais stāvoklis	1,7	1,7	1,8
	52. nedēļā	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Pacienti, kuri nepabeidza pilnu 12 mēnešu pētījumu, klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

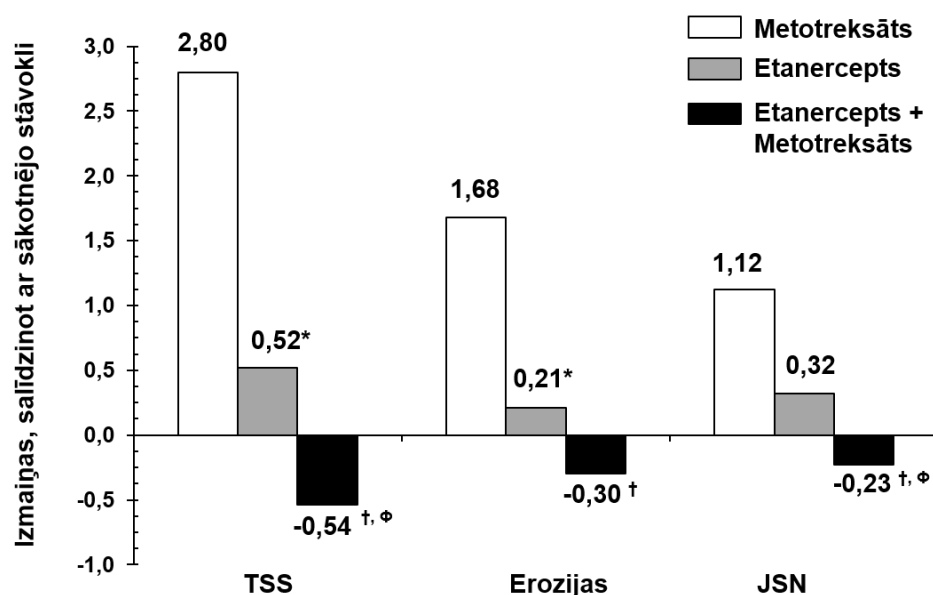
^b Slimības aktivitātes punktu skaits (*Disease Activity Score* – DAS) ir vidējās vērtības.

^c Remisija ir definēta kā DAS <1,6.

Pāru salīdzinājuma p vērtības: † = p <0,05 salīdzinot etanerceptu + metotreksātu ar metotreksātu un Φ = p <0,05 salīdzinot etanerceptu + metotreksātu ar etanerceptu.

Radioloģiskā slimības progresēšana 12. mēnesī bija nozīmīgi mazāka etanercepta grupā nekā metotreksāta grupā, bet kombinētās terapijas rādītāji bija nozīmīgi labāki par jebkuru monoterapiju, samazinot radioloģisko progresēšanu (skatīt grafiku turpmāk).

Radioloģiskā slimības progresēšana: etanercepta, metotreksāta un etanercepta kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (12 mēnešu rezultāti)



Pāru salīdzinājuma p vērtības: * = p <0,05, salīdzinot etanerceptu ar metotreksātu, † = p <0,05, salīdzinot etanerceptu + metotreksātu ar metotreksātu un Φ = p <0,05, salīdzinot etanerceptu + metotreksātu ar etanerceptu.

Arī pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas etanercepta un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju. Līdzīgi nozīmīgu etanercepta monoterapijas priekšrocību, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju, novēroja arī pēc 24 mēnešiem.

Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 24 mēnešiem bija lielāks etanercepta kombinācijas ar metotreksātu grupā, salīdzinot ar etanercepta monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupu (attiecīgi 62%, 50% un 36%; $p < 0,05$). Atšķirība starp etanercepta monoterapiju un metotreksāta monoterapiju arī bija nozīmīgas ($p < 0,05$). No pacientiem, kuri pētījuma laikā pabeidza pilnu 24 mēnešu terapiju, slimības neprogresēšanas rādītāji bija attiecīgi 78%, 70% un 61%.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 420 pacientiem ar aktīvu RA tika novērtēta 50 mg etanercepta (divas 25 mg subkutānas injekcijas) vienu reizi nedēļā lietošanas efektivitāte un drošums. Šajā pētījumā 53 pacienti saņēma placebo, 214 pacienti saņēma 50 mg etanercepta vienu reizi nedēļā un 153 pacienti saņēma 25 mg etanercepta divas reizes nedēļā. Abu etanercepta dozēšanas shēmu drošuma un efektivitātes profils bija līdzīgs, salīdzinot ietekmi uz RA pazīmēm un simptomiem 8. nedēļā. 16. nedēļā iegūtie dati neliecināja par abu dozēšanas shēmu līdzvērtīgumu.

Pieaugušie pacienti ar psoriātisku artrītu

Etanercepta efektivitāti izvērtēja randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 205 pacientiem ar psoriātisku artrītu. Pacienti bija vecumā no 18 līdz 70 gadiem ar aktīvu psoriātisku artrītu (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 sāpīgas locītavas), kas izpaudās kā vismaz viena no šādām formām: (1) skartas distālās starpfalangu locītavas (*distal interphalangeal* – DIP); (2) poliartikulārs artrīts (reimatoīdo mezgliņu trūkums un psoriāze); (3) *arthritis mutilans*; (4) asimetrisks psoriātisks artrīts vai (5) spondilītam līdzīgas ankilozes. Pacienti bija arī perēkļveida psoriāze ar mērķa bojājumu ≥ 2 cm diametrā.

Pacienti bija iepriekš ārstēti ar NPL (86%), SMPL (80%) un kortikosteroīdiem (24%). Pacienti, kuri saņēma metotreksāta terapiju (stabili ≥ 2 mēnešus), varēja turpināt stabilas metotreksāta devas ≤ 25 mg/nedēļā lietošanu. Etanercepta deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem reimatoīdā artrīta pacientiem) vai placebo tika ievadīti subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus. Dubultmaskētā pētījuma beigās pacienti varēja piedalīties ilgtermiņa atklātā pētījuma pagarinājumā ar kopējo ilgumu līdz 2 gadiem.

Klīniskās atbildes reakcijas tika izteiktas kā pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedza ACR 20, ACR 50 un ACR 70 atbildes reakciju, un Psoriātiskā artrīta atbildes reakcijas kritēriju (*Psoriatic Arthritis Response Criteria* – PsARC) uzlabošanās. Rezultāti ir apkopoti tabulā turpmāk.

Psoriātiskā artrīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā

Psoriātiskā artrīta atbildes reakcija		Pacientu procentuālais īpatsvars	
		Placebo n = 104	Etanercepts ^a n = 101
ACR 20	3. mēnesis	15	59 ^b
	6. mēnesis	13	50 ^b
ACR 50	3. mēnesis	4	38 ^b
	6. mēnesis	4	37 ^b
ACR 70	3. mēnesis	0	11 ^b
	6. mēnesis	1	9 ^c
PsARC	3. mēnesis	31	72 ^b
	6. mēnesis	23	70 ^b

^a 25 mg etanercepta s.c. divas reizes nedēļā.

^b $p < 0,001$, etanercepts, salīdzinot ar placebo.

^c $p < 0,01$, etanercepts, salīdzinot ar placebo.

Psoriātiskā artrīta pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, klīniska atbildes reakcija bija acīmredzama jau pirmās vizītes laikā (pēc 4 nedēļām), un tā saglabājās visu 6 ārstēšanās mēnešu laikā. Etanercepts bija būtiski labāks par placebo visos slimības aktivitātes mērījumos ($p < 0,001$), un atbildes reakcijas bija līdzīgas gan lietojot vienlaicīgi metotreksāta terapiju, gan bez tās. Psoriātiskā artrīta pacientu dzīves kvalitāti izvērtēja katrā laika punktā, izmantojot HAQ darbnespējas indeksu. Darbnespējas indeksa punktu skaits visos laika punktos bija nozīmīgi uzlabojies ar etanerceptu ārstētiem psoriātiskā artrīta pacientiem salīdzinājumā ar placebo ($p < 0,001$).

Psoriātiskā artrīta pētījumā novērtēja radiogrāfiskās izmaiņas. Plaukstu un plaukstu locītavu radioloģiskos izmeklējumus veica sākotnējā stāvoklī un 6., 12., un 24. mēnesī. Modificētais TSS pēc 12 mēnešiem ir norādīts tabulā turpmāk. Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 12 mēnešiem bija lielāks etanercepta grupā, salīdzinot ar placebo grupu (attiecīgi 73%, salīdzinot ar 47%; $p < 0,001$). Etanercepta ietekme uz radiogrāfisku slimības progresēšanu saglabājās pacientiem, kuri turpināja terapiju otra gada laikā. Perifēro locītavu bojājumu palēnināšanos novēroja pacientiem ar poliartrikulāru simetrisku locītavu bojājumu.

Vidējās (SE) izmaiņas kopējā *Sharp* novērtējuma punktu skaitā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli

Laiks	Placebo (n = 104)	Etanercepts (n = 101)
12. mēnesis	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standarta kļūda.

^a $p = 0,0001$.

Ārstēšana ar etanerceptu uzlaboja fizisko funkciju dubultmaskētā periodā, un šī labvēlīgā ietekme saglabājās ilgtermiņa iedarbības laikā līdz pat 2 gadiem.

Dati par etanercepta efektivitāti pacientiem ar ankilozējošām spondilītu līdzīgām un *arthritis mutilans* psoriātiskām artropātijām nav pietiekami, jo pētīto pacientu skaits ir mazs.

Pētījumi pacientiem ar psoriātisku artrītu, lietojot dozēšanas shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā, nav veikti. Pierādījumi par dozēšanas shēmas vienu reizi nedēļā efektivitāti šajā pacientu populācijā pamatojās uz pētījuma datiem pacientiem ar ankilozējošo spondilītu.

Pieaugušie pacienti ar ankilozējošo spondilītu

Etanercepta efektivitāti ankilozējošā spondilīta pacientiem novērtēja 3 randomizētos, dubultmaskētos pētījumos, kur etanercepta lietošanu 25 mg divas reizes nedēļā salīdzināja ar placebo. Kopumā tika iekļauts 401 pacients, 203 no kuriem bija ārstēti ar etanerceptu. Lielākajā no šiem pētījumiem ($n = 277$) tika iesaistīti pacienti vecumā no 18 līdz 70 gadiem, kuriem bija ankilozējošais spondilīts, kas tika definēts kā ≥ 30 punkti pēc Vizuālās analoģu skalas (VAS), vērtējot locītavu rīta stīvuma vidējo ilgumu un intensitāti, kā arī ≥ 30 punkti pēc VAS, vērtējot vismaz 2 no 3 turpmāk minētajiem rādītājiem: pacienta vispārējais novērtējums; VAS punktu skaits, izvērtējot muguras sāpes naktī un kopējās muguras sāpes; vidējais punktu skaits no 10 jautājumiem Bāta ankilozējošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* – BASFI). Pacienti, kuri saņēma SMPL, NPL vai kortikosteroīdus, varēja turpināt to lietošanu stabilās devās. Pacienti ar pilnīgu mugurkaula ankilozī netika iekļauti šajā pētījumā. 138 pacientiem 6 mēnešus divas reizes nedēļā ievadīja etanercepta devas 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem reimatoīdā artrīta pacientiem) vai placebo.

Efektivitātes primārais rādītājs (ASAS 20) bija $\geq 20\%$ uzlabošanās vismaz 3 no 4 skalas *Assessment in Ankylosing Spondylitis* (ASAS) kategorijām (pacientu vispārējais novērtējums, muguras sāpes, BASFI un iekaisums) un nepasliktināšanās pārējās kategorijās. ASAS 50 un ASAS 70 atbildes reakcijas novērtējumam izmantoja tos pašus kritērijus attiecīgi ar 50% uzlabošanos un 70% uzlabošanos.

Salīdzinot ar placebo, ārstēšana ar etanerceptu nozīmīgi uzlaboja ASAS 20, ASAS 50 un ASAS 70 jau 2 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas.

Ankilozējošā spondilīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā

Ankilozējošā spondilīta atbildes reakcija	Pacientu procentuālais īpatsvars	
	Placebo n = 139	Etanercepts n = 138
ASAS 20		
2 nedēļas	22	46 ^a
3 mēneši	27	60 ^a
6 mēneši	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nedēļas	7	24 ^a
3 mēneši	13	45 ^a
6 mēneši	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nedēļas	2	12 ^b
3 mēneši	7	29 ^b
6 mēneši	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanercepts, salīdzinot ar placebo.

^b p = 0,002, etanercepts, salīdzinot ar placebo.

Ankilozējošā spondilīta pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, klīniska atbildes reakcija bija acīmredzama jau pirmās vizītes laikā (pēc 2 nedēļām), un tā saglabājās visu 6 ārstēšanās mēnešu laikā. Atbildes reakcijas bija līdzīgas pacientiem, kuri sākotnējā stāvoklī saņēma papildu terapijas un kuri nesaņēma.

Līdzīgus rezultātus ieguva 2 mazākos ankilozējošā spondilīta pētījumos.

Ceturtā pētījumā 50 mg etanercepta (divas 25 mg subkutānas injekcijas) vienu reizi nedēļā lietošanas efektivitāte un drošums tika novērtēti dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 356 pacientiem ar aktīvu ankilozējošu spondilītu. Drošuma un efektivitātes profili, lietojot devu shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā un 25 mg divas reizes nedēļā, bija līdzīgi.

Pieaugušie pacienti ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu

1. pētījums

Etanercepta efektivitāti pacientiem ar neradiogrāfisku aksiālu spondiloartrītu (nr-AxSpa) novērtēja randomizētā, 12 nedēļu dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā izvērtēja 215 pieaugušos pacientus (modificētā terapijai paredzēto pacientu populācija) ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18 līdz 49 gadiem), kas definēti kā pacienti, kuri atbilda aksiāla spondiloartrīta ASAS klasifikācijas kritērijiem, bet neatbilda AS modificētajiem Ņujorkas kritērijiem. Pacientiem bija jābūt arī neatbilstošai atbildes reakcijai uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesība. Dubultmaskētā periodā pacienti 12 nedēļas saņēma 50 mg etanercepta vai placebo katru nedēļu. Efektivitātes primārais rādītājs (ASAS 40) bija 40% uzlabošanās vismaz trijās no četrām ASAS skalas kategorijām un nepasliktināšanās pārējās kategorijās. Pēc dubultmaskētā perioda sekoja atklātais periods, kurā visi pacienti saņēma 50 mg etanercepta vienu reizi nedēļā vēl 92 nedēļas. Lai novērtētu iekaisuma pakāpi, sākuma stāvoklī un 12. un 104. terapijas nedēļā tika veikti iliosakrālās locītavas un mugurkaula MR izmeklējumi.

Salīdzinot ar placebo, ārstēšana ar etanerceptu nozīmīgi uzlaboja ASAS 40, ASAS 20 un ASAS 5/6. Nozīmīgu uzlabošanos novēroja arī attiecībā uz ASAS daļēju remisiju un BASDAI 50. Rezultāti 12. nedēļā norādīti tabulā zemāk.

Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolētā nr-AxSpa pētījumā: mērķa kritēriju sasniegušo pacientu procentuālais īpatsvars

Dubultmaskētās klīniskās atbildes reakcijas 12. nedēļā	Placebo n = no 106 līdz 109*	Etanercepts n = no 103 līdz 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS daļēja remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Daži pacienti nesniedza pilnīgu informāciju par katru mērķa kritēriju.

**ASAS=Starptautiskā spondiloartrīta novērtējumu sabiedrība (*Assessments in Spondyloarthritis International Society*).

***Bāta ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

^a: p <0,001, ^b: <0,01 un ^c: <0,05; attiecīgi starp etanerceptu un placebo.

Pēc 12 terapijas nedēļām bija statistiski nozīmīga Kanādas spondiloartrīta pētniecības konsorcijs (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada – SPARCC*) rādītāju uzlabošanās ileosakrālajā locītavā (ISL), ko noteica ar MRI pacientiem, kuri saņēma etanerceptu. Koriģētās vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija 3,8 ar etanerceptu ārstētiem pacientiem (n = 95), salīdzinot ar 0,8 ar placebo ārstētiem pacientiem (n = 105) (p <0,001). Pēc 104 terapijas nedēļām SPARCC rādītāju, ko noteica ar MRI visiem etanercepta lietotājiem, vidējās izmaiņas no izejas stāvokļa bija 4,64 ISL (n = 153) un 1,40 mugurkaulam (n = 154).

Salīdzinot ar placebo, etanercepts no sākotnējā stāvokļa līdz 12. nedēļai statistiski nozīmīgi vairāk uzlaboja lielāko daļu ar veselību saistīto dzīves kvalitātes un fiziskās funkcijas novērtējumu, tajā skaitā BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D vispārējā veselības stāvokļa novērtējumu (*EuroQol 5D Overall Health State Score*) un SF-36 fizikāla komponenta novērtējumā (*SF-36 Physical Component Score*).

Nr-AxSpa pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, klīniska atbildes reakcija bija acīmredzama jau pirmās vizītes laikā (pēc 2 nedēļām), un tā saglabājās visu 2 terapijas gadu laikā. Šajā 2 terapijas gadu laikā turpinājās arī ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes un fizisko funkciju rādītāju uzlabošanās. 2 gadu laikā netika atklāti jauni dati saistībā ar zāļu drošumu. Pēc 104 terapijas nedēļām 8 pacientiem mugurkaula rentgenizmeklējumos novēroja uzlabošanos līdz 2. bilaterālai pakāpei, kas atbilstoši modificētajiem Ņujorkas radioloģiskiem kritērijiem liecina par aksiālo spondiloartropātiju.

2. pētījums

Šajā daudzcentru atklātajā 4. fāzes 3 periodu pētījumā tika novērtēta etanercepta terapijas atcelšana un atkārtota atsākšana pacientiem ar aktīvu nr-AxSpa, kuri pēc 24 nedēļu terapijas bija sasnieguši pietiekamu atbildes reakciju (neaktīvu slimības stāvokli pēc Ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes novērtējuma skalas (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score — ASDAS*), C-reaktīvās olbaltumvielas (CRO) rādītājs mazāks par 1,3).

209 pieaugušie pacienti ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18 līdz 49 gadiem), kuri tika definēti kā pacienti, kuri atbilst Starptautiskās spondiloartrīta biedrības novērtējuma (*Assessment of SpondyloArthritis International Society - ASAS*) aksiālā spondiloartrīta klasifikācijas kritērijiem (bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas kritērijiem AS), ar pozitīvu atradi MRI rezultātos (MRI novērojams aktīvs iekaisums, kas lielā mērā liecina par zarnu kaula locītavas iekaisumu, saistītu ar spondiloartrītu) un/vai pozitīvu hsCRO (definēta kā augstas jutības C-reaktīvā olbaltumviela [hsCRO]>3 mg/l), un aktīviem simptomiem, kurus ASDAS CRO novērtē atbilstoši rezultātam, kas ir vienāds ar vai lielāks par 2,1 skrīninga vizītes laikā, 24 nedēļas 1. periodā saņēma atklātu etanercepta 50 mg terapiju vienu reizi nedēļā un stabilu NPL pamatterapiju optimāli panesamā pretiekaisuma līdzekļa devā. Pacientiem bija jābūt arī ar nepietiekamu atbildes reakciju uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesību. 24. nedēļā 119 (57%) pacienti sasniedza neaktīvu slimības stāvokli un uzsāka 2. perioda 40 nedēļu

terapijas atcelšanas fāzi, kurā viņi pārtrauca etanercepta terapiju, tomēr turpināja lietot NPL pamatterapiju. Primārais efektivitātes rādītājs bija uzliesmojums (definēts kā *ASDAS* eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ), kas bija lielāks par vai vienāds ar 2,1) 40 nedēļu laikā pēc etanercepta terapijas atcelšanas. Pacienti, kuriem novēroja slimības uzliesmojumu, 12 nedēļas tika ārstēti ar etanerceptu 50 mg vienu reizi nedēļā (3. periods).

2. periodā to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem novēroja ≥ 1 slimības uzliesmojumu, palielinājās no 22% (25/112) 4. nedēļā līdz 67% (77/115) 40. nedēļā. Kopumā 75% (86/115) pacientu 40 nedēļu laikā pēc etanercepta terapijas atcelšanas novēroja slimības uzliesmojumu.

Galvenais 2. pētījuma sekundārais mērķis bija noteikt laiku līdz uzliesmojumam pēc etanercepta terapijas atcelšanas un papildus salīdzināt laiku līdz slimības uzliesmojumam ar laiku līdz uzliesmojumam 1. pētījuma pacientiem, kuri atbilda 2. pētījuma terapijas atcelšanas fāzes uzsākšanas prasībām un turpināja etanercepta terapiju.

Laika perioda mediāna līdz uzliesmojumam pēc etanercepta terapijas atcelšanas bija 16 nedēļas (95% TI: 13–24 nedēļas). Mazāk nekā 25% pacientu 1. pētījumā, kuriem terapija netika pārtraukta, ekvivalentā 40 nedēļu laikā, tāpat kā 2. pētījuma 2. periodā, novēroja slimības uzliesmojumu. Laiks līdz slimības uzliesmojumam bija statistiski nozīmīgi īsāks pacientiem, kuri pārtrauca etanercepta terapiju (2. pētījums), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu etanercepta terapiju (1. pētījums), $p < 0,0001$.

No 87 pacientiem, kuri uzsāka dalību 3. periodā un kuri 12 nedēļas tika ārstēti ar etanerceptu 50 mg vienu reizi nedēļā, 62% (54/87) sasniedza neaktīvu slimības stāvokli, un 50% no viņiem to sasniedza 5 nedēļu laikā (95% TI: 4–8 nedēļas).

Pieaugušie pacienti ar perēkļveida psoriāzi

Etanercepts ir ieteicams lietošanai pacientiem, kā norādīts 4.1. apakšpunktā. Pacienti, kuriem „nenovēro atbildes reakciju” attiecīgajā populācijā, ir pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju (PASI < 50 vai PGA mazāks nekā „labs”) vai tie, kuriem terapijas laikā slimība pasliktinājās un kuri saņēma adekvātu devu pietiekami ilgu laiku, lai varētu novērtēt atbildes reakciju uz vismaz vienu no trim galvenajām pieejamām sistēmiskajām terapijām.

Etanercepta efektivitāti salīdzinājumā ar citām sistēmiskajām terapijām pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi (kurai bija atbildes reakcija uz ārstēšanu ar citām sistēmiskajām terapijām) nenovērtēja pētījumos, tieši salīdzinot etanerceptu ar citām sistēmiskajām terapijām. Tā vietā etanercepta drošumu un efektivitāti izvērtēja četros randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs visos četros pētījumos bija pacientu procentuālais īpatsvars katrā terapijas grupā, kuri 12. nedēļā sasniedza PASI 75 (t.i., Psoriāzes laukuma un smaguma indeksa (*Psoriasis Area and Severity Index* – PASI) novērtējuma punktu skaita uzlabošanās vismaz par 75%, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli).

1. pētījums bija 2. fāzes pētījums pacientiem ≥ 18 gadu vecumā ar aktīvu, bet klīniski stabilu, perēkļveida psoriāzi, kas aptvēra $\geq 10\%$ no ķermeņa virsmas laukuma. Simts divpadsmit (112) pacienti tika randomizēti, lai saņemtu etanercepta devu 25 mg ($n = 57$) vai placebo ($n = 55$) divas reizes nedēļā 24 nedēļas.

2. pētījumā novērtēja 652 pacientus ar hronisku perēkļveida psoriāzi, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 1. pētījumā, un papildus kritērijs – minimālais psoriāzes laukuma un smaguma indekss (PASI) skrīninga laikā bija 10. Etanerceptu ievadīja devās 25 mg vienu reizi nedēļā, 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Dubultmaskētā ārstēšanas perioda pirmās 12 nedēļas pacienti saņēma placebo vai vienu no trīs iepriekš minētajām etanercepta devām. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām pacienti placebo grupā sāka ārstēšanu ar maskētu etanerceptu (25 mg divas reizes nedēļā); pacienti aktīvās terapijas grupā līdz 24. nedēļai turpināja ārstēšanu ar devu, kādu tiem noteica sākotnējās randomizācijas laikā.

3. pētījumā novērtēja 583 pacientus, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 2. pētījumā. Šajā pētījumā pacienti 12 nedēļas saņēma etanercepta 25 mg vai 50 mg devu vai placebo divas reizes nedēļā, un pēc tam visi pacienti papildus 24 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 25 mg etanercepta divas reizes nedēļā.

4. pētījumā novērtēja 142 pacientus, lietojot līdzīgus iekļaušanas kritērijus kā 2. un 3. pētījumā. Pacienti šajā pētījumā 12 nedēļas saņēma etanercepta devu 50 mg vai placebo vienu reizi nedēļā, un pēc tam visi pacienti papildus 12 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 50 mg etanercepta vienu reizi nedēļā.

1. pētījuma 12. nedēļā etanercepta terapijas grupā nozīmīgi lielākam pacientu procentuālajam īpatsvaram novēroja atbildes reakciju PASI 75 (30%), salīdzinot ar placebo grupu (2%) ($p < 0,0001$). 24. nedēļā 56% pacientu etanercepta terapijas grupā sasniedza PASI 75, salīdzinot ar 5% pacientu placebo grupā. 2., 3. un 4. pētījuma galvenie rezultāti norādīti tabulā zemāk.

Pacientu ar psoriāzi atbildes reakcijas 2., 3. un 4. pētījumā

Atbildes reakcija (%)	2. pētījums					3. pētījums			4. pētījums		
	Placebo	Etanercepts				Placebo	Etanercepts		Placebo	Etanercepts	
		25 mg divas reizes nedēļā		50 mg divas reizes nedēļā			25 mg divas reizes nedēļā	50 mg divas reizes nedēļā		50 mg vienu reizi nedēļā	50 mg vienu reizi nedēļā
n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90	
12. ned.	12. ned.	24. ned. ^a	12. ned.	24. ned. ^a	12. ned.	12. ned.	12. ned.	12. ned.	12. ned.	24. ned. ^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 , Izzudis vai gandrīz izzudis	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$, salīdzinot ar placebo

^a 2. un 4. pētījuma 24. nedēļā netika veikti statistiski salīdzinājumi ar placebo grupu, jo attiecīgā placebo grupa etanerceptu 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā sāka saņemt no 13. līdz 24. nedēļai.

^b Statists dermatologu vispārējs novērtējums (*Dermatologist Static Global Assessment* – DSGA). „Izzudis” vai „gandrīz izzudis” ir definēts kā 0 vai 1 skalā no 0 līdz 5.

Perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, nozīmīga atbildes reakcija salīdzinājumā ar placebo bija acīmredzama jau pirmās vizītes laikā (pēc 2 nedēļām), un tā saglabājās visu 24 ārstēšanās nedēļu laikā.

2. pētījumā bija arī zāļu lietošanas pārtraukuma periods, kad pacienti, kuri 24. nedēļā sasniedza PASI uzlabošanos vismaz 50%, terapiju pārtrauca. Pārtraucot ārstēšanu, pacientus novēroja, vai nerodas rikošeta efekts ($PASI \geq 150\%$, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) un kāds ir laiks līdz recidīvam (definēts kā terapijas rezultātu, kas sasniegti laikā no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai, samazināšanās vismaz par pusi). Terapijas pārtraukšanas periodā psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās, un laika līdz slimības recidīvam mediāna bija 3 mēneši. Slimības rikošeta uzliesmojumu un ar psoriāzi saistītas nevēlamās blakusparādības nenovēroja. Tika atklāti daži pierādījumi, kas liecināja par atkārtotas etanercepta terapijas ieguvumu pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz terapiju.

3. pētījumā lielākā daļa pacientu (77%), kuri sākumā tika randomizēti, lai saņemtu 50 mg divas reizes nedēļā un kuriem etanercepta deva 12. nedēļā tika samazināta līdz 25 mg divas reizes nedēļā, saglabāja

atbildes reakciju PASI 75 līdz 36. nedēļai. Pacientiem, kuri saņēma 25 mg divas reizes nedēļā visu pētījuma laiku, PASI 75 atbildes reakcija pakāpeniski uzlabojās laika posmā no 12. līdz 36. nedēļai.

4. pētījuma 12. nedēļā etanercepta terapijas grupā lielākam pacientu procentuālajam īpatsvaram novēroja atbildes reakciju PASI 75 (38%), salīdzinot ar placebo grupu (2%) ($p < 0,0001$). Pacientiem, kuri visu pētījumu saņēma 50 mg vienu reizi nedēļā, efektivitātes atbildes reakcijas turpināja uzlaboties, un 71% 24. nedēļā sasniedza PASI 75.

Ilgtermiņa (līdz 34 mēnešiem) atklātos pētījumos, kuros etanerceptu ievadīja bez pārtraukumiem, klīniskās atbildes reakcijas saglabājās, un drošums bija salīdzināms ar īslaicīgos pētījumos novēroto.

Klīnisko pētījumu datu analīzē neatklāja nekādus slimības sākotnējā stāvokļa rādītājus, kas palīdzētu klīnicistiem izvēlēties vispiemērotāko devu lietošanas veidu (periodiski vai pastāvīgi). Līdz ar to izvēlei starp periodisku vai pastāvīgu terapiju jāpamatojas uz ārsta izvērtējumu un pacienta individuālajām vajadzībām.

Antivielas pret etanerceptu

Dažiem ar etanerceptu ārstētiem pacientiem serumā konstatēja antivielas pret etanerceptu. Visas šīs antivielas parasti nebija neitralizējošas un pēc laika izzuda. Antivielu veidošanās nekorelē ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Pediatriskā populācija

Pediatriskie pacienti ar juvenīlo idiopātisko artrītu

Etanercepta lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta divdaļīgā pētījumā 69 pediatriskiem pacientiem ar poliartikulāras norises gaitas juvenīlo idiopātisko artrītu, kuriem bija atšķirīgi juvenīlā idiopātiskā artrīta sākuma veidi (poliartrīts, oligoartrīts, sistēmisks sākums). Pētījumā tika iekļauti 4 – 17 gadus veci pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu poliartikulāras norises gaitas juvenīlo idiopātisko artrītu, kas nepakļaujas metotreksāta terapijai vai nepanes to. Šie pacienti turpināja lietot viena nesteroidā pretiekaisuma līdzekļa nemainīgu uzturošo devu un/vai prednizonu ($< 0,2$ mg/kg dienā vai maksimāli 10 mg). Pētījuma pirmās daļas laikā visiem pacientiem subkutāni ievadīja 0,4 mg/kg (maksimāli 25 mg vienā devā) etanercepta divas reizes nedēļā. Otrās daļas laikā pacienti, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju, tika randomizēti etanercepta vai placebo lietošanai 4 mēnešus, un viņiem novērtēja slimības paasinājumu. Atbildes reakcijas tika vērtētas, izmantojot ACR Pedi 30, kas ir definēta kā vismaz trīs no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par 30% un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par 30%, kas ietver aktīvu locītavu skaitu, kustību ierobežojumu, ārsta un pacienta/vecāku vispārējo vērtējumu, funkcijas vērtējumu un eritrocītu grimšanas ātrumu (EGĀ). Slimības paasinājums tika definēts kā trīs no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par 30% un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par 30%, un vismaz divas aktīvas locītavas.

Pētījuma 1. daļā klīnisku atbildes reakciju konstatēja 51 no 69 pacientiem (74%), un šie pacienti tika iekļauti pētījuma 2. daļā. Pētījuma 2. daļā slimības paasinājums radās 6 no 25 pacientiem (24%), kas turpināja lietot etanerceptu, salīdzinot ar 20 pacientiem no 26 (77%) placebo grupā ($p=0,007$). No 2. daļas sākuma laika mediāna līdz paasinājumam pacientiem, kas lietoja etanerceptu, bija 116 dienas un placebo grupas pacientiem – 28 dienas. Dažiem no pacientiem, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju un kas tika iekļauti pētījuma 2. daļā un lietoja etanerceptu, uzlabošanās vēl turpinājās no 3. līdz 7. mēnesim, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem, kuriem uzlabošanās nenovēroja.

Atklātā pētījuma pagarinājuma fāzē drošuma pārbaudei 58 pediatriskie pacienti, kas tika iekļauti dotajā pētījumā (kuriem pētījuma uzsākšanas brīdī bija vismaz pilni 4 gadi), turpināja lietot etanerceptu līdz 10 gadu vecumam. Ilgstošas lietošanas rezultātā nopietnu blakusparādību un smagu infekciju rādītāji nepalielinājās.

Etanercepta monoterapijas ($n = 103$), etanercepta un metotreksāta kombinācijas ($n = 294$) vai metotreksāta monoterapijas ($n = 197$) ilgtermiņa drošums tika novērtēts 3 gadu laikā, analizējot datus

par 594 reģistrā novērotiem pediatriem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz 18 gadiem, 39 no tiem bija vecumā no 2 līdz 3 gadiem. Kopumā par infekcijām biežāk tika ziņots pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju (3,8%, salīdzinot ar 2%), kā arī ar etanercepta lietošanu saistītas infekcijas bija smagākas.

Citā atklātā, vienas grupas pētījumā (n = 127) 60 pacienti ar ilgstošu oligoartrītu (IO) (15 pacienti vecumā no 2 līdz 4 gadiem, 23 pacienti vecumā no 5 līdz 11 gadiem un 22 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem), 38 pacienti ar enteziālo artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) un 29 pacienti ar psoriātisko artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar etanerceptu, 12 nedēļas katru nedēļu ievadot 0,8 mg/kg devu (maksimāli līdz 50 mg vienā devā). Vairumam no visu JIA apakštipu pacientiem rādītāji atbilda ACR Pedi 30 kritērijiem, un tika novērota klīniska uzlabošanās attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem, piemēram, jutīgo locītavu skaits un ārstā vispārējais novērtējums. Drošuma profils atbilda novērojumiem citos JIA pētījumos.

No 127 pacientiem, kuri piedalījās pamatpētījumā, 109 piedalījās atklātā pētījuma pagarinājumā un tika novēroti vēl papildus 8 gadus, kopumā līdz 10 gadiem. Pētījuma pagarinājuma beigās 84/109 (77%) pacienti bija pabeiguši pētījumu; 27 (25%) pacienti aktīvi lietoja etanerceptu, 7 (6%) terapija tika atcelta neaktīvas slimības dēļ; 5 (5%) pacienti bija atsākuši etanercepta terapiju pēc agrākas terapijas atcelšanas; un 45 (41%) bija pārtraukuši etanercepta lietošanu (bet palika uzraudzībā); 25/109 (23%) pacienti pilnīgi pārtrauca pētījumu. Klīniskā stāvokļa uzlabojums, kas tika sasniegts pamatpētījumā, kopumā saglabājās attiecībā uz visiem efektivitātes mērķa kritērijiem visā novērošanas periodā. Pacienti, kuri aktīvi lietoja etanerceptu, vienu reizi pētījuma pagarinājuma laikā pēc vēlēšanās varēja iesaistīties terapijas atcelšanas-atkārtotas atsākšanas periodā, pamatojoties uz pētnieka slēdzienu par klīnisko atbildes reakciju. 30 pacienti uzsāka terapijas atcelšanas periodu. 17 pacientiem tika ziņots par slimības paasinājumiem (definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$ vismaz 3 no 6 ACR *Pedi* komponentiem ar uzlabošanu $\geq 30\%$ ne vairāk kā 1 no atlikušajiem 6 komponentiem un vismaz 2 aktīvas locītavas); laika mediāna līdz paasinājumam pēc etanercepta terapijas atcelšanas bija 190 dienas. 13 pacientiem terapija tika atkārtoti atsākta, un laika mediāna līdz terapijas atsākšanai pēc atcelšanas bija aptuveni 274 dienas. Tā kā datu apjoms ir ierobežots, šie rezultāti ir jāinterpretē piesardzīgi.

Drošuma profils atbilda novērojumiem pamatpētījumā.

Nav veikti pētījumi pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, lai vērtētu ilgstošas etanercepta terapijas iedarbību uz pacientiem, kuriem 3 mēnešu laikā pēc etanercepta terapijas uzsākšanas nenovēro atbildes reakciju. Tāpat nav veikti pētījumi, lai izvērtētu etanercepta ieteicamās devas samazināšanas ietekme pēc etanercepta ilgstošas lietošanas pacientiem ar JIA.

Pediatriem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi

Etanercepta efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauti 211 bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar mērenu vai smagu perēkļveida psoriāzi (definēta kā sPGA ≥ 3 , iesaistīti $\geq 10\%$ BSA un PASI ≥ 12). Piemērotie pacienti bija saņēmuši fototerapiju vai sistēmisku terapiju, vai viņu slimība, lietojot lokālas iedarbības līdzekļus, netika adekvāti kontrolēta.

Pacienti saņēma 0,8 mg/kg etanercepta (līdz 50 mg) vai placebo vienu reizi nedēļā 12 nedēļas. 12. nedēļā pozitīvi reaģējušo pacientu (piemēram, PASI 75) īpatsvars etanercepta randomizēto lietotāju grupā bija lielāks nekā randomizētiem placebo lietotāju grupā.

Perēkļveida psoriāzes rezultāti pediatriem pacientiem pēc 12 nedēļām

	Etanercepts 0,8 mg/kg vienu reizi nedēļā (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)

PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “tīrs” vai “minimāls”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Saīsinājums: sPGA-statistsks Ārsta vispārējais novērtējums.

^a $p < 0,0001$, salīdzinot ar placebo.

Pēc 12 nedēļu dubultmaskētā terapijas perioda visi pacienti saņēma etanerceptu 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) vienu reizi nedēļā vēl 24 nedēļas. Atklātajā periodā novērotā reakcija bija tāda pati kā dubultmaskētajā periodā novērotā.

Randomizētajā zāļu pārtraukuma periodā nozīmīgi vairāk pacientu, kuri atkārtoti randomizēti placebo lietošanai, bija recidīvs (PASI 75 reakcijas zudums), salīdzinot ar pacientiem, kuri atkārtoti randomizēti etanercepta lietošanai. Turpinot terapiju, reakcija tika saglabāta 48 nedēļas.

Pēc 48 nedēļu ilga augstāk aprakstītā pētījuma, etanercepta ilgtermiņa drošums un efektivitāte, lietojot 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) vienu reizi nedēļā, tika izvērtēta atklātā pētījuma pagarinājumā 181 bērnam ar perēkļveida psoriāzi laika periodā līdz 2 gadiem. Ilgtermiņa pieredze ar etanerceptu bija salīdzināma ar sākotnējo 48 nedēļu ilgo pētījumu un neatklāja jaunus ar zāļu drošumu saistītus datus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Etanercepta koncentrāciju serumā noteica ar enzīmu imūnsorbcijas (ELISA) metodi, kas ļauj atklāt ar ELISA reaģējošus sabrukšanas produktus, kā arī pamatsavienojumu.

Uzsūkšanās

Etanercepts lēni uzsūcas no subkutānās injekcijas vietas, pēc vienreizējas devas ievadīšanas, maksimālo koncentrāciju serumā sasniedzot aptuveni pēc 48 stundām. Absolūtā biopieejamība ir 76%. Lietojot zāles divas reizes nedēļā, paredzams, ka līdzsvara koncentrācija būs apmēram divas reizes lielāka nekā pēc vienreizējas devas ievadīšanas. Pēc vienreizējas 25 mg etanercepta devas subkutānas ievadīšanas vidējā maksimālā koncentrācija serumā veseliem brīvprātīgiem bija $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, laukums zem līknes bija $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Vidējās koncentrācijas serumā līdzsvara stāvoklī ārstētiem RA pacientiem bija attiecīgi C_{max} 2,4 mg/l, salīdzinot ar 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l, salīdzinot ar 1,4 mg/l, un parciālais AUC $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$, salīdzinot ar $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$, salīdzinot etanerceptu 50 mg vienu reizi nedēļā ($n = 21$) ar etanerceptu 25 mg divas reizes nedēļā ($n = 16$). Atklātā, vienas devas, divu veidu terapiju, krustmijas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika konstatēts, ka etanercepta 50 mg/ml vienreizēja injekcija ir bioekvivalenta divām vienlaicīgi ievadītām 25 mg/ml injekcijām.

Ankilozējošā spondilīta pacientu populācijas farmakokinētikas analīzē etanercepta līdzsvara stāvokļa AUC bija $466 \text{ mg} \times \text{h/ml}$ un $474 \text{ mg} \times \text{h/ml}$, lietojot attiecīgi 50 mg etanercepta vienu reizi nedēļā ($n = 154$) un 25 mg divas reizes nedēļā ($n = 148$).

Izkliede

Etanercepta koncentrācijas un laika attiecību raksturo bieksponenciāla līkne. Etanercepta centrālais izklijes tilpums ir 7,6 l, izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 10,4 l.

Eliminācija

Etanercepts no organisma izdalās lēni. Eliminācijas pusperiods ir ilgs, aptuveni 70 stundas. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu klīrenss ir aptuveni 0,066 l/h, kas ir nedaudz mazāks par veseliem brīvprātīgajiem novēroto klīrensu – 0,11 l/h. Turklāt etanercepta farmakokinētika reimatoīdā artrīta pacientiem, ankilozējošā spondilīta un perēkļveida psoriāzes pacientiem ir līdzīga.

Acīmredzamu farmakokinētikas atšķirību vīriešiem un sievietēm nav.

Linearitāte

Devas proporcionalitāte nav oficiāli novērtēta, bet devas diapazona robežās nenovēro acīmredzamu klīrensa piesātinājumu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Lai gan pacientiem un brīvprātīgajiem pēc radioaktīvi iezīmēta etanercepta lietošanas urīnā tiek konstatēta radioaktivitāte, pacientiem ar akūtu nieru mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Nieru darbības traucējumu gadījumā deva nav jāmaina.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar akūtu aknu mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Aknu darbības traucējumu gadījumā deva nav jāmaina.

Gados vecāki cilvēki

Vecuma izraisītas pārmaiņas pētīja etanercepta koncentrācijas serumā populācijas farmakokinētikas analīzē. Klīrenss un izkļiendes tilpums 65 - 87 gadus veciem pacientiem bija līdzīgs kā pacientiem jaunākiem par 65 gadiem.

Pediatriskā populācija

Pediatriskie pacienti ar juvenīlo idiopātisko artrītu

Pētījumā par etanercepta lietošanu poliartikulāras norises gaitas juvenīlā idiopātiskā artrīta ārstēšanai 69 pacienti (4 – 17 gadus veci) 3 mēnešus lietoja 0,4 mg/kg etanercepta divas reizes nedēļā.

Koncentrācijas serumā bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar reimatoīdu artrītu.

Vismazākajiem bērniem (4 gadus veciem) bija samazināts klīrenss (palielināts klīrenss, ja rēķina pēc ķermeņa masas), salīdzinot ar vecākiem bērniem (12 gadus veciem) un pieaugušajiem. Lietošanas simulācija liecina, ka vecākiem bērniem (10 – 17 gadus veciem) koncentrācija serumā būs gandrīz tāda pati kā pieaugušajiem, mazākiem bērniem tā būs izteikti zemāka.

Pediatriskie pacienti ar perēkļveida psoriāzi

Bērni ar perēkļveida psoriāzi (vecumā no 4 līdz 17 gadiem) vienu reizi nedēļā līdz 48 nedēļām saņēma 0,8 mg/kg (līdz 50 mg nedēļā) etanercepta. Vidējās zemākās līdzsvara stāvokļa koncentrācijas serumā 12., 24. un 48. nedēļā bija no 1,6 līdz 2,1 µg/ml. Šīs vidējās koncentrācijas pediatriskiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi bija līdzīgas koncentrācijām, kas tika konstatētas pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kuri bija saņēmuši 0,4 mg/kg etanercepta divas reizes nedēļā, nepārsniedzot 50 mg nedēļā. Šīs vidējās koncentrācijas bija līdzīgas tām, kas tika konstatētas pieaugušiem perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma 25 mg etanercepta divas reizes nedēļā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Etanercepta toksikoloģijas pētījumos nekonstatēja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti. Pēc vairākiem *in vitro* un *in vivo* pētījumiem tika konstatēts, ka etanercepts nav genotoksisks. Etanercepta kancerogenitātes pētījumi un standarta fertilitātes un postnatālās toksicitātes novērtēšana nav veikti, jo grauzējiem izveidojās neitralizējošas antivielas.

Etanercepts pelēm un žurkām neizraisīja nāvi vai izteiktas toksicitātes pazīmes pēc vienreizējas subkutānas 2 000 mg/kg vai vienreizējas intravenozas 1 000 mg/kg devas ievadīšanas. Etanerceptam nebija devu ierobežojošas vai mērķa orgānu toksicitātes Makaka sugas pērtiķiem pēc 15 mg/kg devas subkutānas ievadīšanas divas reizes nedēļā 4 vai 26 nedēļas bez pārtraukuma, kas atbilstoši AUC izraisīja 27 reizes lielāku koncentrāciju serumā nekā cilvēkam pēc ieteicamās 25 mg devas lietošanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Nātrija hlorīds
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc šļirces izņemšanas no ledusskapja nogaidiet aptuveni 30 minūtes, lai ļautu Benepali šķīdumam šļircē sasilt līdz istabas temperatūrai. Nesasildiet jebkādā citā veidā. Pēc tam ir ieteicams nekavējoties izlietot.

Benepali var uzglabāt temperatūrā līdz 30°C (maksimāli) laika periodā līdz 31 dienai, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Benepali ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots 31 dienas laikā pēc izņemšanas no ledusskapja.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīga stikla (I klases) pilnšļirce ar nerūsējošā tērauda adatu, adatas gumijas uzgali un gumijas virzuli, kas satur 0,51 ml šķīduma.

Benepali ir pieejams iepakojumos, kas satur 4 pilnšļirces, vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 8 (2 iepakojumi pa 4) pilnšļirces, un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 24 (6 iepakojumi pa 4) pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Pirms injekcijas Benepali vienreizējās lietošanas pilnšļircei jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (aptuveni 30 minūtes). Ļaujot pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai, adatas uzgali nedrīkst noņemt. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam vai gaiši dzeltenam, un tas var saturēt mazas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas.

Plašāki norādījumi par ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Norādījumi par lietošanu”.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 14. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 18. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benepali 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Benepali 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katra pilnšļirce satur 50 mg etanercepta (*etanercept*).

50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg etanercepta (*etanercept*).

Etanercepts ir cilvēka audzēja nekrozes faktora receptora p75 Fc konjugēta olbaltumviela, ko iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) zīdītāju gēnu ekspresijas sistēmas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Šķīdums ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens, un pH ir $6,2 \pm 0,3$. Šķīduma osmolalitāte ir 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Benepali kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts vidēji smaga un smaga aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem, tajā skaitā metotreksātu (ja nav kontrindicēts), nav bijusi pietiekama.

Benepali var lietot monoterapijā, ja pacients nepanes metotreksātu vai ja turpmākā terapija ar metotreksātu nav piemērota.

Benepali ir indicēts arī smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai iepriekš ar metotreksātu neārstētiem pieaugušajiem.

Pierādīts, ka Benepali viens pats vai kombinācijā ar metotreksātu, palēnina locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, un uzlabo fiziskās funkcijas.

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartrīta (reimatoīdais faktors pozitīvs vai negatīvs) un progresējoša oligoartrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 2 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Psoriātiskā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Ar entezītu saistītā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju nav pietiekama vai pierādīta tās nepanesība.

Psoriātiskais artrīts

Aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem nav bijusi pietiekama. Etanercepts uzlabo fiziskās funkcijas psoriātiskā artrīta pacientiem un palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentģenoloģiski, pacientiem ar simetrisko poliartikulāro slimības apakštipu.

Aksiālais spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts

Smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz standarta terapiju.

Neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Smaga neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja ir redzamas iekaisuma pazīmes, par ko liecina paaugstināti C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un/vai magnētiskās rezonanses izmeklēšanas (MRI) rezultāti, un nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Perēkļveida psoriāze

Vidēji smagas vai smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija uz cita veida sistēmisko terapiju, vai tā ir kontrindicēta, vai pacientiem, kuri nepanes cita veida sistēmisko terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu, metotreksātu vai psoralēnu un ultravioletos A starus (PUVA) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēkļveida psoriāze bērniem

Hroniskas smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšana bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuru slimības gaita netiek adekvāti kontrolēta ar citām sistēmiskām terapijām vai fototerapiju vai arī kuri nepanes šīs terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Benepali terapija jāsaņem un jāpārtrauc speciālistam ar pieredzi reimatoīdā artrīta, juvenīlā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta, perēkļveida psoriāzes, perēkļveida psoriāzes bērniem diagnostikā un ārstēšanā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Benepali, jāizsniedz Pacienta kartīte.

Pieejami šādi Benepali stiprumi: 25 un 50 mg.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā deva ir 50 mg etanercepta, ko ievada vienu reizi nedēļā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts un neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Ieteicamā deva ir 50 mg etanercepta, ko ievada vienu reizi nedēļā.

Attiecībā uz visām iepriekš minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 terapijas nedēļu laikā. Terapijas turpināšana rūpīgi jāapsver pacientam, kuram

atbildes reakcija šajā laika periodā nav radusies.

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 50 mg etanercepta, ko ievada vienu reizi nedēļā. Alternatīvi var lietot 50 mg divas reizes nedēļā līdz 12 nedēļām lietot un pēc tam, ja nepieciešams, lietot devu 50 mg vienu reizi nedēļā. Ārstēšana ar Benepali ir jāturpina, līdz tiek sasniegta remisija, pat līdz 24 nedēļām. Dažiem pieaugušajiem pacientiem var būt nepieciešama nepārtraukta terapija ilgāk par 24 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc. Ja ir indicēta atkārtota terapija ar Benepali, jāievēro tie paši ārstēšanas ilguma nosacījumi. Devai jābūt 50 mg vienu reizi nedēļā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo. Devas un lietošana ir tāda pati kā 18 - 64 gadus veciem pieaugušiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Benepali ir pieejams tikai kā 25 mg pilnšļirce, 50 mg pilnšļirce un 50 mg pildspalvveida pilnšļirce. Tāpēc Benepali nav iespējams ievadīt pediatriskiem pacientiem, kuriem nepieciešama deva, kas ir mazāka par pilnu 25 mg vai 50 mg devu. Pediatriskiem pacientiem, kuriem nepieciešama cita deva, nevis pilna 25 mg vai 50 mg deva, Benepali nedrīkst ievadīt. Ja nepieciešama alternatīva deva, jālieto citas etanerceptu saturošas zāles, kas piedāvā šādas iespējas.

Etanercepta devu bērniem nosaka atbilstoši ķermeņa masai. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg, deva ir precīzi jāaprēķina, pamatojoties uz mg/kg, un tās ievadīšanai jāizmanto pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai vai pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (devas specifiskām indikācijām skatīt tālāk). Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk, var lietot fiksētas devas pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci.

Etanercepta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Juvenīls idiopātisks artrīts (JIA)

Ieteicamā deva ir 0,4 mg/kg (maksimāli līdz 25 mg vienā devā), ko ievada subkutānas injekcijas veidā divas reizes nedēļā, ievērojot starp devām 3 - 4 dienu intervālu, vai 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā), ievadot vienu reizi nedēļā. Pacientiem, kuriem pēc 4 mēnešiem nenovēro atbildes reakciju, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Bērniem ar JIA, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, lietošanai ir vairāk piemērota 10 mg flakona zāļu forma.

Oficiāli klīniskie pētījumi bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem nav veikti. Tomēr ierobežoti drošuma dati no pacientu reģistra liecina, ka drošuma profils bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem ir līdzīgs kā pieaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma, ja katru nedēļu subkutāni ievada 0,8 mg/kg lielu devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Parasti etanercepts nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 2 gadiem juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai.

Perēkļveida psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma)

Ieteicamā deva ir 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā līdz 24 nedēļām. Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc.

Ja ir indicēta atkārtota Benepali terapija, ir jāievēro iepriekš sniegtie norādījumi par ārstēšanas ilgumu. Devai ir jābūt 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā.

Parasti etanercepts nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem perēkļveida psoriāzes ārstēšanai.

Lietošanas veids

Benepali ir paredzēts subkutānai lietošanai (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Plašāki norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Norādījumi par lietošanu”.

Sīkāka informācija par nejaušu lietošanu vai izmaiņām lietošanas grafikā, tajā skaitā izlaistām devām, ir sniegta lietošanas instrukcijas 3. punktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sepse vai tās risks.

Ārstēšanu ar Benepali nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tajā skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacientu izmeklēšana, lai konstatētu infekcijas, ir jāveic pirms ārstēšanas ar Benepali, tās laikā un pēc tās, ņemot vērā to, ka etanercepta vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 70 stundas (diapazonā no 7 līdz 300 stundām).

Etanercepta lietošanas laikā ir ziņots par nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un oportunistiskām infekcijām, tajā skaitā invazīvām sēnīšu infekcijām, listeriozi un legionelozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs infekcijas izraisīja baktērijas, mikobaktērijas, sēnītes, vīrusi un parazīti (tajā skaitā viensūņņi). Dažos gadījumos attiecīgās sēnīšu vai citas oportunistiskas infekcijas netika diagnosticētas, tādēļ atbilstoša ārstēšana aizkavējās un dažreiz rezultāts bija letāls. Izmeklējot pacientu, lai konstatētu iespējamās infekcijas, jāņem vērā attiecīgo oportunistisko infekciju (piemēram, endēmisku mikožu) risks.

Pacienti, kuriem Benepali terapijas laikā attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro. Ja pacientam rodas nopietna infekcija, Benepali lietošana ir jāpārtrauc. Etanercepta efektivitāte un drošums pacientiem ar hroniskām infekcijām nav vērtēts. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Benepali lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai blakusslimībām, piemēram, progresējošu vai slikti kompensētu cukura diabētu, kas var veicināt infekciju rašanos.

Tuberkuloze

Pacientiem, kuri ārstēti ar etanerceptu, ir ziņots par aktīvas tuberkulozes gadījumiem, tajā skaitā miliāro tuberkulozi un ārpus plaušām lokalizētu tuberkulozi.

Pirms Benepali terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic izmeklēšana attiecībā gan uz aktīvo, gan neaktīvo (latento) tuberkulozi. Šajā izmeklēšanā ir jāiekļauj detalizēta anamnēze, kas ietver personisko tuberkulozes slimības vēsturi vai iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozi un iepriekš saņemtu un/vai šobrīd lietotu imūnsupresīvo terapiju. Visiem pacientiem jāveic attiecīgie skrīninga testi, t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma (var attiekties vietēji ieteikumi). Šo testu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta kartītē. Zāļu izrakstītājiem jāatceras par viltus negatīvu tuberkulīna ādas testu rezultātu risku, it īpaši nopietni slimiem pacientiem vai pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem.

Ja tiek diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Benepali terapiju uzsākt nedrīkst. Ja tiek diagnosticēta neaktīva (latenta) tuberkuloze, pirms Benepali terapijas jāuzsāk latentās tuberkulozes ārstēšana ar prettuberkulozes terapiju, kas jāveic saskaņā ar vietējiem ieteikumiem. Šādā gadījumā ļoti rūpīgi jāizvērtē Benepali terapijas ieguvuma/riska līdzsvars.

Visi pacienti jāinformē, ka viņiem jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja Benepali terapijas laikā vai pēc tam parādās tuberkulozei raksturīgas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, savārgums/ķermeņa masas zudums, nedaudz paaugstināta temperatūra).

B hepatīta reaktivācija

Ir saņemti ziņojumi par B hepatīta reaktivizēšanos pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu (HBV) un vienlaicīgi saņēmuši TNF antagonistus, tajā skaitā etanerceptu. Tika ziņots arī par B hepatīta reaktivizēšanos anti-HBc pozitīviem, bet HBsAg negatīviem pacientiem. Pirms Benepali lietošanas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav HBV infekcija. HBV pozitīviem pacientiem ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Nozīmējot Benepali pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar HBV, jāievēro piesardzība. Šie pacienti jānovēro terapijas laikā un vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Dati par HBV pozitīvu pacientu ārstēšanu ar pretvīrusu terapiju kombinācijā ar TNF antagonistu terapiju nav pietiekami. Pacientiem, kuriem attīstās HBV infekcija, Benepali lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija un atbilstoša atbalstoša terapija.

Stāvokļa pasliktināšanās pacientiem ar C hepatītu

Ir bijuši ziņojumi par stāvokļa pasliktināšanos pacientiem ar C hepatītu, kuri saņēma etanerceptu. Pacientiem ar C hepatītu anamnēzē Benepali jālieto piesardzīgi.

Vienlaicīga ārstēšana ar anakinru

Vienlaicīga etanercepta un anakinras lietošana, salīdzinot ar etanercepta lietošanu monoterapijā, paaugstina smagu infekciju un neitropēnijas risku. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums. Tādēļ Benepali un anakinras kombinācijas lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga ārstēšana ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga abatacepta un etanercepta lietošana izraisīja nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības palielināšanos. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas

Par alerģiskām reakcijām, kas saistītas ar etanercepta lietošanu, ziņots bieži. Alerģiskas reakcijas ietvēra angioedēmu un nātreni, radās arī nopietnas reakcijas. Ja rodas nopietnas alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas, Benepali terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Imūnsupresija

Tā kā TNF ir iekaisuma mediators un celulārās imūnās atbildes reakcijas modulators, TNF antagonisti, tajā skaitā etanercepts, var ietekmēt organisma spējas pretoties infekcijām un ļaundabīgiem audzējiem. Pētījumā 49 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas tika ārstēti ar etanerceptu, nekonstatēja vēlīna tipa paaugstinātas jutības reakciju nomākumu, imūnglobulīnu līmeņa pazemināšanos vai izmaiņas reaģētājšūnu populācijās.

Diviem juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem radās vājību infekcija un aseptiska meningīta pazīmes un simptomi, kas izzuda bez sekām. Pacientiem, kuriem ir ciešs kontakts ar vājību vīrusu, īslaicīgi jāpārtrauc Benepali terapija un jāapsver profilaktiska *Varicella zoster* imūnglobulīna lietošana.

Etanercepta efektivitāte un drošums pacientiem ar imūnsupresiju nav vērtēti.

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

Norobežotie un asinsrades sistēmas ļaundabīgie audzēji (izņemot ādas vēzi)

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kuri saņēma TNF antagonistus, novēroja vairāk limfomu gadījumu nekā pacientiem kontroles grupā. Tomēr sastopamība bija reta un placebo pacientu novērošanas periods bija īsāks nekā pacientiem, kuri saņēma TNF antagonista terapiju. Pēcregistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, ziņots par leukozes gadījumiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leukozes fona risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu.

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leukozes vai citu ļaundabīgu asinsrades vai norobežotu ļaundabīgu audzēju risku ar TNF antagonistu ārstētiem pacientiem. Apsverot TNF antagonistu terapiju pacientiem, kuriem ir bijuši ļaundabīgi audzēji, vai terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem attīstās ļaundabīgs audzējs, jāievēro piesardzība.

Bērniem, pusaudžiem un jauniešiem (līdz 22 gadu vecumam), kuri ārstēti ar TNF antagonistiem (terapija sāka ≤ 18 gadu vecumā), tajā skaitā ar etanerceptu, pēcregistrācijas periodā ziņots par ļaundabīgiem audzējiem – dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Aptuveni puse gadījumu bija limfomas. Pārējos gadījumos bija dažādi ļaundabīgie audzēji, arī reti ļaundabīgie audzēji, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju risku.

Ādas vēzis

Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tajā skaitā etanerceptu, tika ziņots par melanomu un nemelanomas ādas vēzi (NMSC). Pēcregistrācijas periodā ļoti reti ziņots par Merkela šūnu vēža gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar etanerceptu. Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir ādas vēža riska faktori, ieteicama periodiska ādas pārbaude.

Apvienojot rezultātus, kas iegūti kontrolētos klīniskajos pētījumos, izrādījās, ka pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, NMSC novēroja biežāk nekā kontroles grupās, īpaši pacientiem ar psoriāzi.

Vakcinācija

Vienlaicīgi ar Benepali nedrīkst ievadīt dzīvas vakcīnas. Dati par sekundāru inficēšanos pēc dzīvo vakcīnu ievadīšanas pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, nav pieejami. Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar psoriātisku artrītu 184 pacienti 4. nedēļā saņēma arī multivalentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Šajā pētījumā lielākai daļai psoriātiskā artrīta pacientu, kuri saņēma etanerceptu, varēja novērot efektīvu B šūnu imūnās atbildes reakciju uz pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, bet tās titri kopumā bija nedaudz zemāki, salīdzinot ar

pacienti, kuri nesaņēma etanerceptu, un dažiem pacientiem titrs bija divas reizes augstāks. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Autoantivielu veidošanās

Ārstēšana ar Benepali var izraisīt autoantivielu veidošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskās reakcijas

Pacienti, kuri ārstēti ar etanerceptu, ir ziņots par retiem pancitopēnijas gadījumiem un ļoti retiem aplastiskās anēmijas gadījumiem, dažreiz ar letālu iznākumu. Pacienti, kuriem anamnēzē ir asins diskrazijas, Benepali terapijas laikā jāievēro piesardzība. Visi pacienti un vecāki/aprūpētāji jābrīdina, ka, ja Benepali terapijas laikā pacientam attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrazijām vai infekcijām (piemēram, pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumu veidošanās, asiņošana un bālums), nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Šādi pacienti nekavējoties jāizmeklē, tajā skaitā jāveic pilna asins aina. Ja asins diskrazijas apstiprinās, Benepali lietošana ir jāpārtrauc.

Neiroloģiskie traucējumi

Saņemti reti ziņojumi par CNS demielinizējošiem bojājumiem ar etanerceptu ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt ir bijuši reti ziņojumi par perifērām demielinizējošām polineuropātijām (tajā skaitā Gijēna-Barē sindromu, hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineuropātiju, demielinizējošu polineuropātiju un multifokālu motoro neiropatiju). Lai gan klīniskie pētījumi, lai novērtētu etanercepta terapiju pacientiem ar multiplo sklerozi, nav veikti, citu TNF antagonistu klīniskie pētījumi pacientiem ar multiplo sklerozi liecina, ka tie paaugstina multiplās sklerozes aktivitāti. Nozīmējot Benepali pacientiem ar esošu vai nesen sākušos demielinizējošu slimību vai tiem, kuriem pastāv paaugstināts demielinizējošas slimības attīstības risks, ieteicams rūpīgi izvērtēt riska un ieguvuma attiecību, tajā skaitā veikt neiroloģisku izmeklēšanu.

Kombinētā terapija

Divus gadus ilgā kontrolētā klīniskā pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem, lietojot etanercepta un metotreksāta kombināciju, netika konstatēti negaidīti fakti un etanercepta drošuma profils, lietojot kombinācijā ar metotreksātu, bija līdzīgs tam, ko novēroja etanercepta un metotreksāta monoterapijas klīniskajos pētījumos. Pašlaik notiek ilgtermiņa pētījumi, lai novērtētu zāļu kombinācijas drošumu. Etanercepta un citu slimību modificējošo pretreimatisma līdzekļu (SMPL) kombinācijas ilgtermiņa lietošanas drošums nav pierādīts.

Etanercepta lietošana kombinācijā ar citu sistēmisku terapiju vai fototerapiju psoriāzes ārstēšanai nav pētīta.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo; klīniskā pieredze ar šiem pacientiem ir ierobežota.

Sastrēguma sirds mazspēja

Lietoja Benepali pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju (SSM), ārstiem ir jāievēro piesardzība. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, ir ziņots par SSM pasliktināšanos ar vai bez identificētiem veicinošiem faktoriem. Ir bijuši arī reti (< 0,1 %) ziņojumi par pirmreizējiem SSM gadījumiem, tajā skaitā SSM pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi sirds - asinsvadu slimība. Daži no šiem pacientiem ir bijuši jaunāki par 50 gadiem. Divi lieli klīniskie pētījumi, kuros izvērtēja etanercepta lietošanu SSM ārstēšanai, tika priekšlaicīgi pārtraukti efektivitātes trūkuma dēļ. Lai gan nepārliciecināši, vienā no šiem pētījumiem iegūtie dati liecina par iespējamu SSM pasliktināšanos ar etanerceptu ārstētiem pacientiem.

Alkohola izraisīts hepatīts

II fāzes randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā 48 hospitalizētiem pacientiem, kuriem vidēji smags vai smags alkohola izraisīts hepatīts ārstēti ar etanerceptu vai placebo etanercepts nebija efektīvs, un mirstības rādītājs ar etanerceptu ārstētiem pacientiem pēc 6 mēnešiem bija būtiski augstāks. Līdz ar to Benepali nedrīkst lietot alkohola izraisīta hepatīta ārstēšanai pacientiem. Lietojot Benepali pacientiem, kuriem ir vidēji smags un smags alkohola izraisīts hepatīts, ārstiem ir jāievēro piesardzība.

Vegenera granulomatoze

Placebo kontrolētā pētījumā, kurā 89 pieaugušie pacienti papildus standarta terapijai (kas ietvēra ciklofosfamīdu vai metotreksātu un glikokortikoidus) vidēji 25 mēnešus tika ārstēti ar etanerceptu, netika pierādīta etanercepta efektivitāte Vegenera granulomatozes ārstēšanā. Dažāda veida ļaundabīgu audzēju (izņemot ādas) sastopamība ar etanerceptu ārstētiem pacientiem bija būtiski lielāka nekā kontroles grupā. Benepali nav ieteicams Vegenera granulomatozes ārstēšanai.

Hipoglikēmija pacientiem, kuriem tiek ārstēts cukura diabēts

Saņemti ziņojumi par hipoglikēmiju pēc etanercepta lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuri lieto zāles cukura diabēta ārstēšanai, kā dēļ dažiem no šiem pacientiem bija jāsamazina pretdiabēta zāļu deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdā artrīta, psoriātiska artrīta un ankilozējošā spondilīta 3. fāzes pētījumos nav novērotas nevēlamu blakusparādību, smagu nevēlamu blakusparādību un smagu infekciju vispārējās atšķirības 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tomēr ir jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus, un īpaša uzmanība jāpievērš tam, vai nerodas infekcijas.

Pediatriskā populācija

Vakcinācija

Pediatriskiem pacientiem pirms etanercepta terapijas uzsākšanas ieteicams saņemt visas nepieciešamās vakcīnas atbilstoši pašreizējām vakcinācijas vadlīnijām, ja tas iespējams (skatīt „Vakcinācija” iepriekš).

Benepali satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 50 mg, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga ārstēšana ar anakinru

Pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar etanerceptu un anakinru, novēroja lielāku nopietnu infekciju rādītāju, nekā pacientiem, kurus ārstēja tikai ar etanercepta vai anakinras monoterapiju (vēsturiski dati).

Turklāt dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri pamatterapijā saņēma metotreksātu, nopietnas infekcijas (7%) un neitropēniju biežāk novēroja tiem pacientiem, kurus ārstēja ar etanerceptu un anakinru, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti ar etanerceptu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Etanercepta un anakinras kombinācijai nav pierādīts lielāks klīniskais ieguvums, tādēļ tā nav ieteicama.

Vienlaicīga ārstēšana ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga abatacepta un etanercepta lietošana izraisīja nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības palielināšanos. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga ārstēšana ar sulfasalazīnu

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma noteiktas sulfasalazīna devas, kurām pievienoja etanerceptu, pacientiem kombinētās terapijas grupā novēroja statistiski nozīmīgu vidējā leukocītu skaita samazināšanos, salīdzinot ar pacientu grupām, kuras ārstēja ar etanercepta vai sulfasalazīna monoterapiju. Šis mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma. Ārstiem ir jāievēro piesardzība, apsverot kombinēto terapiju ar sulfasalazīnu.

Mijiedarbību nenovēro

Klīniskajos pētījumos mijiedarbību nenovēroja, lietojot etanerceptu kopā ar glikokortikoidiem, salicilātiem (izņemot sulfasalazīnu), nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), pretsāpju līdzekļiem vai metotreksātu (ieteikumus par vakcināciju skatīt 4.4. apakšpunktā).

Pētījumos ar metotreksātu, digoksīnu vai varfarīnu nav novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana, lai izvairītos no grūtniecības Benepali terapijas laikā un trīs nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Grūtniecība

Ar žurkām un trušiem veiktajos pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību netika iegūti pierādījumi par etanercepta nelabvēlīgu ietekmi uz žurku augļiem vai jaundzimušajiem. Etanercepta ietekme uz grūtniecības iznākumu tika pētīta divos novērošanas kohortu pētījumos. Vienā novērojuma pētījumā tika novērots lielāks smagu iedzimtu defektu rādītājs to grūtniecību gadījumā, kas tika pakļautas etanercepta iedarbībai ($n = 370$) pirmā trimestra laikā, salīdzinot ar grūtniecībām, kas netika pakļautas etanercepta vai cita TNF antagonista iedarbībai ($n = 164$) (pielāgotā izredžu attiecība 2,4, 95% TI: 1,0–5,5). Visbiežāk ziņoto smago iedzimto defektu veidi atbilda kopējā populācijā visbiežāk ziņotajiem defektiem, un konkrētas anomālijas netika noteiktas. Spontāno abortu, nedzīvi dzimušo bērnu vai nelielu malformāciju rādītāja izmaiņas nenovēroja. Citā novērošanas vairāku valstu reģistra pētījumā, kurā salīdzināja nevēlamas grūtniecības iznākuma risku sievietēm, kuras lietoja etanerceptu grūtniecības pirmo 90 dienu laikā ($n = 425$), un sievietēm, kuras lietoja nebioloģiskas zāles ($n = 3497$), netika novērots palielināts smagu iedzimtu defektu risks (nekorrigētā izredžu attiecība [*crude odds ratio*-OR] = 1,22; 95% TI: 0,79–1,90; pielāgotā OR = 0,96; 95% TI: 0,58–1,60 pēc pielāgošanas valstij, mātes slimībai, iepriekš dzimušu bērnu skaitam, mātes vecumam un smēķēšanai agrīnas grūtniecības laikā). Šis pētījums arī neuzrādīja palielinātu nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, nedzīvi dzimušu bērnu vai pirmajā dzīves gadā pieredzēto infekciju risku zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja etanerceptu. Benepali drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Etanercepts šķērso placentu un ir konstatēts to zīdaiņu serumā, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar etanerceptu. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma, tomēr zīdaiņi var būt pakļauti paaugstinātam infekcijas riskam. Dzīvu vakcīnu ievadīšana zīdaiņiem 16 nedēļas pēc pēdējās Benepali devas ievadīšanas mātei parasti nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Pēc tā subkutānas ievadīšanas žurkām laktācijas periodā etanercepts izdalījās pienā un tika konstatēts arī mazuļu serumā. Ierobežota informācija no zinātniskās literatūras publikācijām liecina, ka etanercepts nelielā daudzumā ir konstatēts mātes pienā cilvēkam. Etanercepta lietošanu bērna barošanas ar krūti laikā var apsvērt, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Lai gan sagaidāms, ka sistēmiskā iedarbība ar krūti barotam zīdainim būs neliela, jo etanercepts lielā mērā noārdās kuņģa-zarnu traktā, ir pieejami ierobežoti dati par sistēmisko iedarbību ar krūti barotam zīdainim. Tādēļ dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG) ievadīšanu ar krūti barotam zīdainim laikā, kamēr māte saņem etanerceptu, var apsvērt 16 nedēļas pēc bērna barošanas ar krūti pārtraukšanas (vai agrāk, ja etanercepta līmenis zīdaiņa serumā nav nosakāms).

Fertilitāte

Preklīniskie dati par etanercepta perinatālo un postnatālo toksicitāti un ietekmi uz fertilitāti un vispārējo reproduktīvo funkciju nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Etanercepts neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, pietūkums, nieze, apsārtums un asiņošana dūriena vietā), infekcijas (piemēram, augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts, urīnpūšļa infekcijas un ādas infekcijas), galvassāpes, alerģiskas reakcijas, autoantivielu veidošanās, nieze un drudzis.

Lietojot etanerceptu, ir ziņots par nopietnām blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, etanercepts, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var ietekmēt organisma aizsargspējas pret infekciju un vēzi. Nopietnas infekcijas skar mazāk nekā 1 no 100 pacientiem, kuri ārstēti ar etanerceptu. Saņemti ziņojumi par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām un sepsi. Ziņots arī par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem etanercepta lietošanas laikā, tajā skaitā krūts, plaušu, ādas un limfmezglu vēzi (limfomu).

Ziņots arī par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām blakusparādībām. Tas ietvēra retus ziņojumus par pancitopēniju un ļoti retus ziņojumus par aplastisku anēmiju. Centrālās un perifērās demielinizācijas gadījumi etanercepta lietošanas laikā novēroti attiecīgi reti un ļoti reti. Saņemti reti ziņojumi par sarkano vilkēdi, ar sarkano vilkēdi saistītiem stāvokļiem un vaskulītu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk norādītais nevēlamo blakusparādību saraksts pamatojas uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā.

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam (pacientu skaits, kuriem varētu attīstīties reakcija), izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (tajā skaitā augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, cistīts, ādas infekcija)*		Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, celulīts, bakteriālais artrīts, sepse un parazītu infekcijas)*	Tuberkuloze, oportūnistiskas infekcijas (tajā skaitā invazīvas sēnīšu, viensūņu, baktēriju, atipiskas mikobaktērijas, vīrusu infekcijas un <i>Legionella</i>)*		B hepatīta reaktivizācija, <i>listeria</i>
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Nemelanomas ādas vēzis* (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ļaundabīgā melanoma (skatīt 4.4. apakšpunktu), limfoma, leikoze		Merkela šūnu vēzis (skatīt 4.4. apakšpunktu), Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija, neitropēnija	Pancitopēnija*	Aplastiska anēmija*	Hematofāgiska histiocitose (makrofāgu aktivācijas sindroms)*
Imūnās sistēmas traucējumi		Alerģiskas reakcijas (skatīt „Ādas un zemādas audu bojājumi”), autoantivielu veidošanās*	Vaskulīts (tajā skaitā vaskulīts ar pozitīvu antineitrofilo leukocītu citoplazmas antivielu testu)	Smagas alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas (tajā skaitā angioedēma, bronhu spazmas), sarkoidoze		Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			Demielinizējošas CNS pārmaiņas, kas liecina par multiplo sklerozi, vai lokāli demielinizācijas procesi, piemēram, redzes nerva neirīts un transversais mielīts (skatīt 4.4. apakšpunktu), perifēri demielinizējoši traucējumi, tajā skaitā Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija, demielinizējoša polineuropātija un multifokāla motora		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
				neuropātija (skatīt 4.4. apakšpunktu , krampju lēkmes		
Acu bojājumi			Uveīts, sklerīts			
Sirds funkcijas traucējumi			Sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās (skatīt 4.4. apakšpunkt u)	Jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums (skatīt 4.4. apakš punktu)		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				Intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze)*		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Iekaisīga zarnu slimība			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija*	Autoimūns hepatīts*		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze, izsitumi	Angioedēma, psoriāze (tajā skaitā jauns saslimšanas gadījums vai progresējoša psoriāze, un pustulas, galvenokārt uz plaukstām un pēdām), nātrene, psoriāzei līdzīgi izsitumi	Stīvensa- Džonsona sindroms, ādas vaskulīts (tajā skaitā paaugstinātas jutības izraisīts vaskulīts), erythema multiforme, lihenoidas reakcijas	Toksiska epidermas nekrolīze	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Sarkanās vilkēdes ādas forma, subakūta sarkanās vilkēdes ādas forma, sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Glomerulonefrīts		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumu veidošanās, eritēma, nieze, sāpes, pietūkums)*	Drudzis				

*skatīt „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” turpmāk tekstā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

4 114 reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos aptuveni 6 gadus tika ārstēti ar etanerceptu, tajā skaitā 231 pacientam, kas 2 gadu aktīvi kontrolētā pētījumā tika ārstēti ar etanerceptu kombinācijā ar metotreksātu, novēroja simts divdesmit deviņus (129) dažāda veida jaunu ļaundabīgo audzēju gadījumus. Šajos klīniskajos pētījumos novērotais ļaundabīgo audzēju rādītājs un sastopamība bija līdzīgi plānotajam pētītajā populācijā. Kopumā tika ziņots par 2 ļaundabīgo audzēju gadījumiem klīniskajos pētījumos, kas ilga aptuveni 2 gadus un kuros tika iekļauti 240 ar etanerceptu ārstēti psoriātiska artrīta pacienti. Klīniskajos pētījumos, kas ilga vairāk kā divus gadus, ziņots par 6 ļaundabīgu audzēju gadījumiem 351 ankiloizējošā spondilīta pacientam, kuri ārstēti ar etanerceptu. Grupā no 2 711 perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri ārstēti ar etanerceptu dubultmaskētos un atklātos pētījumos līdz par 2,5 gadus, ziņots par 30 ļaundabīgo audzēju gadījumiem un 43 nemelanomas ādas vēža gadījumiem.

Grupā no 7 416 pacientiem, kuri ārstēti ar etanerceptu reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankiloizējošā spondilīta un psoriāzes klīniskajos pētījumos, tika ziņots par 18 limfomas gadījumiem.

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi arī par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā

Pacientiem ar reimatiskām slimībām, kuri ārstēti ar etanerceptu, bija nozīmīgi lielāka reakciju sastopamība injekcijas vietā, salīdzinot ar placebo (36%, salīdzinot ar 9%). Reakcijas injekcijas vietā parasti radās pirmajā mēnesī. Vidējais ilgums bija aptuveni 3-5 dienas. Vairumā gadījumu reakcijas injekcijas vietā etanercepta terapijas grupā neārstēja, un vairums pacientu, kuriem nozīmēja ārstēšanu, saņēma lokālas darbības līdzekļus, piemēram, kortikosteroīdus, vai perorālus antihistamīna līdzekļus. Turklāt dažiem pacientiem veidojās atkārtotas reakcijas injekcijas vietā, kas izpaudās kā ādas reakcija pēdējās injekcijas vietā vienlaikus ar reakcijām iepriekš veikto injekciju vietās. Šīs reakcijas parasti bija īslaicīgas un ārstēšanas laikā neatkārtojās.

Kontrolētos pētījumos pacientiem ar perēklveida psoriāzi reakcijas injekcijas vietā pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā radās aptuveni 13,6% ar etanerceptu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,4% pacientu placebo grupā.

Nopietnas infekcijas

Placebo kontrolētos pētījumos nenovēroja nopietnu infekciju (letālu, dzīvībai bīstamu vai tādu, kuriem nepieciešama hospitalizācija vai intravenoza antibiotiku lietošana) sastopamības palielināšanos.

Nopietnas infekcijas radās 6,3% reimatoīdā artrīta pacientu, kuri ārstēti ar etanerceptu līdz pat 48 mēnešus. Šādas infekcijas ietvēra abscesu (dažādās vietās), bakterēmiju, bronhītu, bursītu, celulītu, holecistītu, caureju, divertikulītu, endokardītu (iespējamu), gastroenterītu, B hepatītu, *herpes zoster* infekciju, čūlas uz kājām, mutes dobuma infekciju, osteomielītu, otītu, peritonītu, pneimoniju, pielonefritu, sepsi, septisku artrītu, sinusītu, ādas infekciju, ādas čūlas, urīnceļu infekciju, vaskulītu un brūču infekciju. 2 gadus ilgā aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā pacientus ārstēja vai nu etanercepta monoterapiju, metotreksāta monoterapiju, vai arī etanerceptu kombinācijā ar metotreksātu, nopietnu infekciju rādītājs visās grupās bija līdzīgs. Tomēr nevar izslēgt, ka etanercepta un metotreksāta kombinācijas lietošana var būt saistīta ar palielinātu infekciju rādītāju.

Placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga līdz 24 nedēļām, nenovēroja infekcijas rādītāju atšķirības pacientiem, kurus ārstēja ar etanerceptu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo perēklveida psoriāzes ārstēšanai. Nopietnas infekcijas ar etanerceptu ārstētajiem pacientiem bija celulīts, gastroenterīts, pneimonija, holecistīts, osteomielīts, gastrīts, apendicīts, streptokoku izraisīts fascīts, miozīts, septisks šoks, divertikulīts un abscess. Dubultmaskētos un atklātos psoriātiska artrīta pētījumos 1 pacientam tika ziņots par nopietnu infekciju (pneimoniju).

Etanercepta lietošanas laikā ziņots par nopietnām un letālām infekcijām; ierosinātāji, par kuriem saņemti ziņojumi, ir baktērijas, mikobaktērijas (tajā skaitā tuberkulozes), vīrusi un sēnītes. Dažas infekcijas radās dažu nedēļu laikā pēc etanercepta terapijas uzsākšanas pacientiem, kuriem bez reimatoīdā artrīta bija arī ar blakus slimības (piemēram, cukura diabēts, sastrēguma sirds mazspēja, aktīva vai hroniska infekcija anamnēzē) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Benepali terapija var palielināt mirstību pacientiem ar diagnosticētu sepsi.

Saistībā ar etanercepta lietošanu ir ziņots par oportūnistiskām infekcijām, ieskaitot invazīvas sēnīšu, parazitāras (tajā skaitā viensūņņu), vīrusu (tajā skaitā *herpes zoster*), baktēriju (tajā skaitā listērijas un legionelas) un atipiskas mikobaktēriju infekcijas. Klīnisko pētījumu apvienoto datu kopā 15 402 pētāmām personām, kuras saņēma etanerceptu, oportūnistisko infekciju kopējā sastopamība bija 0,09%. Pēc iedarbības koriģētais rādītājs bija 0,06 gadījumi uz 100 pacientgadiem.

Pēc reģistrācijas periodā aptuveni puse no visiem oportūnistisko infekciju gadījumu ziņojumiem visā pasaulē bija invazīvas sēnīšu infekcijas. Visbiežāk ziņotās invazīvās sēnīšu infekcijas ietvēra *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* un *Histoplasma*. Invazīvas sēnīšu infekcijas izraisīja vairāk nekā pusi nāves gadījumu to pacientu vidū, kuriem radās oportūnistiskas infekcijas. Ziņojumos biežāk minētais nāves gadījumu cēlonis bija *Pneumocystis* pneimonija, neprecizētas sistēmiskas sēnīšu infekcijas un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pieaugušajiem pacientiem vairākos laika punktos pārbaudīja autoantivielu veidošanos serumā.

Vērtējot antinukleāro antivielu (ANA) rašanos, procentuāli vairāk reimatoīdā artrīta pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas ANA ($\geq 1:40$), bija etanercepta grupā (11%), salīdzinot ar placebo grupu (5%). Procentuāli vairāk bija arī pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas antivielas pret DNS dubultspirāli, nosakot ar radioimunoloģisko testu (15% ar etanerceptu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 4% ar placebo ārstēto pacientu) un nosakot ar *Crithidia luciliae* testu (3% ar etanerceptu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 0 ar placebo ārstēto pacientu). Pacientu, kuriem veidojās antikardioliopīna antivielas, proporcionālais īpatsvars bija līdzīgs gan etanercepta, gan placebo grupā. Ilgtermiņa ārstēšanas ar etanerceptu ietekme uz autoimūnu slimību attīstību nav zināma.

Saņemti reti ziņojumi par pacientiem, tajā skaitā pacientiem ar pozitīvu reimatoīdo faktoru, kuriem kopā ar sarkanai vilkēdei līdzīgo sindromu vai izsitumiem, kas klīniski vai pēc biopsijas datiem atbilda

subakūtai sarkanās vilkēdes ādas formai vai diskveida sarkanai vilkēdei, izveidojušās citas autoantivielas.

Pancitopēnija un aplastiska anēmija

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par pancitopēniju un aplastisko anēmiju, kas dažos gadījumos beidzās letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,06% (satopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) bija 0,47% (satopamības biežums: retāk). Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību (tajā skaitā pneimonītu un plaušu fibrozi), kas dažos gadījumos beidzās letāli.

Vienlaicīga ārstēšana ar anakinru

Pētījumos, kuros pieaugušie pacienti vienlaicīgi saņēma etanerceptu un anakinru, novēroja lielāku nopietnu infekciju rādītāju, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma etanercepta monoterapiju, un 2% pacientu (3/139) attīstījās neitropēnija (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $<1\,000/\text{mm}^3$). Vienam pacientam neitropēnijas laikā attīstījās celulīts, kas izzuda pēc hospitalizācijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija

Kontrolētu etanercepta klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos visu indikāciju gadījumā paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas (nevēlamā blakusparādība) biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,54% (satopamības biežums: retāk). Kontrolētu klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas biežums (gadījumu proporcija) bija 4,18% (satopamības biežums: bieži).

Autoimūnais hepatīts

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,02% (satopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) bija 0,24% (satopamības biežums: retāk).

Pediatriskā populācija

Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu

Kopumā nevēlamo blakusparādību biežums un veids pediatriem pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem pacientiem. Atšķirības no pieaugušajiem un citi īpaši apsvērumi aplūkoti turpmākajos paragrāfos.

Juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem klīniskajos pētījumos novērotās infekcijas parasti bija vieglas un vidēji smagas, kā arī līdzīgas tām, kādas parasti novēro ambulatorajā pediatrikajā populācijā. Nopietnas nevēlamās blakusparādības par kurām saņemti ziņojumi, bija šādas: vējbakas ar aseptiska meningīta pazīmēm un simptomiem, kas izzuda bez sekām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu), apendicīts, gastroenterīts, depresija/personības traucējumi, ādas čūla, ezofagīts/gastrīts, A grupas streptokoku izraisīts septisks šoks, 1. tipa cukura diabēts un mīksto audu un pēcoperācijas brūču infekcija.

Vienā pētījumā bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu 43 no 69 (62%) bērniem 3 mēnešu laikā (1. daļa, atklāts pētījums), lietojot etanerceptu, attīstījās infekcija; 58 pacientiem, kuri pabeidza 12 mēnešu ilgo atklāto pētījuma pagarinājumu, infekciju biežums un

smaguma pakāpe bija līdzīga. Nevēlamo blakusparādību veids un procentuālais īpatsvars juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem bija līdzīgs kā novērots pētījumos ar etanerceptu pieaugušajiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, un tās lielākoties bija vieglas. 69 pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kas 3 mēnešus saņēma etanerceptu, par dažām nevēlamām blakusparādībām ziņoja daudz biežāk, salīdzinot ar 349 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Šīs nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (19% pacientu, 1,7 gadījumi uz pacientgadu), slikta dūša (9%, 1,0 gadījums uz pacientgadu), sāpes vēderā (19%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu) un vemšana (13%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu).

Klīniskos pētījumos pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu ir saņemti 4 ziņojumi par makrofāgu aktivācijas sindromu.

Nevēlamās blakusparādības pediatrikiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi

48 nedēļas ilgā pētījumā 211 bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar perēkļveida psoriāzi, ziņotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekšējos pētījumos pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem ar reimatoīdo artrītu nekonstatēja no devas atkarīgu toksicitāti. Lielākā deva, kas novērtēta, bija intravenoza 32 mg/m² piesātinošā deva, pēc kuras subkutāni ievadīja 16 mg/m² devu divas reizes nedēļā. Viens pacients ar reimatoīdo artrītu kļūdaini ievadīja sev subkutāni 62 mg etanercepta divas reizes nedēļā 3 nedēļas bez nevēlamu blakusparādību attīstības. Etanercepta antidots nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF-α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB01

Benepali ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Audzēja nekrozes faktors (TNF) ir galvenais citokīns, kas piedalās reimatoīdā artrīta iekaisuma procesā. Paaugstināts TNF līmenis tika konstatēts arī psoriātiskā artrīta pacientu sinoviālajā šķidrumā un psoriātiskajos ādas bojājumos, kā arī ankilozējošā spondilīta pacientu serumā un sinoviālajos audos. Perēkļveida psoriāzes gadījumā iekaisuma šūnu, tajā skaitā T šūnu, infiltrācijas process izraisa TNF līmeņa paaugstināšanos psoriātiskajā bojājumā, salīdzinot ar tā līmeni neskartajā ādas apvidū. Etanercepts konkurējoši inhibē TNF saistīšanos pie tā receptoriem uz šūnas virsmas un tādējādi nomāc TNF bioloģisko aktivitāti. TNF un limfotoksīns ir iekaisumu veicinoši citokīni, kas saistās ar diviem dažādiem šūnas virsmas receptoriem – 55 kilodaltonu (p55) un 75 kilodaltonu (p75) audzēja nekrozes faktora receptoriem (TNFR). Abi TNFR organismā dabiski pastāv gan ar membrānu saistītā, gan šķīstošā veidā. Uzskata, ka TNF bioloģisko aktivitāti regulē šķīstošie TNFR.

TNF un limfotoksīns pastāv galvenokārt homotrimēru veidā, un to bioloģiskā aktivitāte atkarīga no krusteniskas saistīšanās ar šūnas virsmas TNFR. Dimēriskiem šķīstošiem receptoriem, piemēram,

etanerceptam, ir lielāka afinitāte pret TNF, salīdzinot ar monomēriskiem receptoriem, un tie izteikti spēcīgāk konkurējoši inhibē TNF saistīšanos ar tā šūnu receptoriem. Turklāt, izmantojot imūnglobulīna Fc vietu par saistošo elementu dimēriskā receptora konstrukcijā, tiek nodrošināts ilgāks seruma eliminācijas pusperiods.

Darbības mehānisms

Daudzus no reimatoīdā artrīta un ankilozējošā spondilīta locītavu bojājumiem un ādas bojājumus perēkļveida psoriāzes gadījumā izraisa iekaisumu veicinošo mediatoru molekulas, kuras ir TNF kontrolētas sistēmas sastāvdaļa. Uzskata, ka etanercepta darbības mehānisms ir TNF saistīšanās pie šūnu virsmas TNFR konkurējoša inhibēšana, novēršot TNF mediēto šūnu atbildes reakciju TNF bioloģiskas inaktivēšanas dēļ. Etanercepts var arī modulēt bioloģiskās atbildes reakcijas, ko kontrolē papildu molekulas (piemēram, citokīni, adhēzijas molekulas vai proteīnāzes), kuru darbību ierosina vai regulē TNF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Šajā sadaļā apkopoti dati no četriem randomizētiem, kontrolētiem reimatoīdā artrīta pētījumiem pieaugušajiem, viena psoriātiskā artrīta pētījuma pieaugušajiem, viena ankilozējošā spondilīta pētījuma pieaugušajiem, diviem neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta pētījumiem pieaugušajiem, četriem perēkļveida psoriāzes pētījumiem pieaugušajiem, trijiem juvenīlā idiopātiskā artrīta pētījumiem un viena perēkļveida psoriāzes pētījuma pediatriem pacientiem.

Pieaugušie pacienti ar reimatoīdo artrītu

Etanercepta efektivitāti izvērtēja randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā izvērtēja 234 pieaugušos pacientus ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kuriem ir bijusi neveiksmīga terapija ar vismaz vienu, bet ne vairāk kā četriem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL). Etanercepta vai placebo 10 mg un 25 mg devas ievadīja subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Šī kontrolētā pētījuma rezultātus izteica kā reimatoīdā artrīta procentuālo uzlabošanos (%), izmantojot Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (*American College of Rheumatology* – ACR) atbildes reakcijas kritērijus.

ACR 20 un ACR 50 atbildes reakcijas biežāk novēroja pacientiem, kuri 3 un 6 mēnešus tika ārstēti ar etanerceptu, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem (ACR 20: etanercepts 62% un 59%, placebo 23% un 11% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; ACR 50: etanercepts 41% un 40%, placebo 8% un 5% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; $p < 0,01$ etanercepts, salīdzinot ar placebo visos trīs laika punktos gan ACR 20, gan ACR 50 atbildes reakcijai).

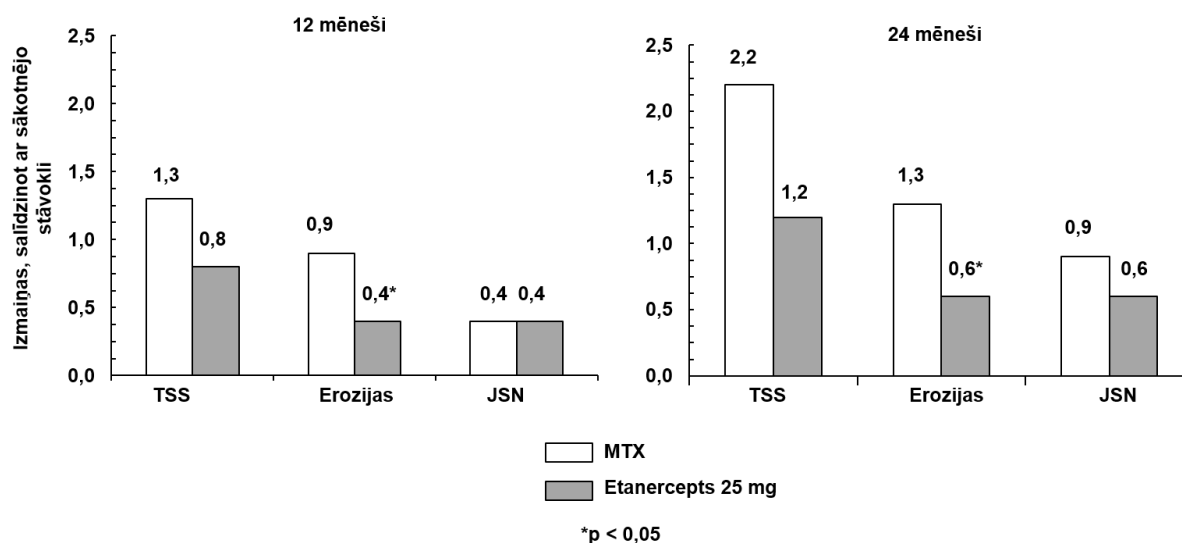
Aptuveni 15% pacientu, kuri saņēma etanerceptu, sasniedza ACR 70 atbildes reakciju 3. un 6. mēnesī, salīdzinot ar mazāk nekā 5% pacientu placebo grupā. Pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, klīnisku atbildes reakciju parasti novēroja 1 - 2 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas un gandrīz vienmēr to novēroja pēc 3 mēnešiem. Novēroja no devas atkarīgu atbildes reakciju – rezultāti pēc 10 mg devas lietošanas bija labāki par rezultātiem pēc placebo lietošanas, bet sliktāki nekā rezultāti pēc 25 mg devas lietošanas. Etanercepts bija nozīmīgi labāks nekā placebo pēc visiem ACR kritēriju komponentiem, kā arī pēc citiem reimatoīdā artrīta slimības aktivitātes rādītājiem, kas nav iekļauti ACR atbildes reakcijas kritērijos, piemēram, rīta stīvuma. Pētījuma laikā ik pēc 3 mēnešiem tika aizpildīta Veselības novērtējuma anketa (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ), kas ietvēra darbnespējas, vitalitātes, psihiskās veselības, vispārējā veselības stāvokļa un ar artrītu saistītā veselības stāvokļa apakšsadaļas. Ar etanerceptu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, 3. un 6. mēnesī uzlabojās rezultāti visās HAQ apakšsadaļās.

Pēc etanercepta lietošanas pārtraukšanas artrīta simptomi parasti atkārtojās mēneša laikā. Pamatojoties uz atklāto pētījumu rezultātiem, atkārtota etanercepta terapijas uzsākšana pēc līdz pat 24 mēnešu pārtraukšanas izraisīja tādu pašu atbildes reakciju kā pacientiem, kuri saņēma etanercepta terapiju bez pārtraukuma. Nepārtrauktu, ilgstošu atbildes reakciju līdz pat 10 gadiem novēroja atklātos pētījuma pagarinājumos, ja pacienti saņēma etanerceptu bez pārtraukuma.

Etanercepta efektivitāti salīdzināja ar metotreksāta efektivitāti randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kur kā primārais mērķa kritērijs 632 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums <3 gadi), kuri nekad nav saņēmuši metotreksātu, bija maskēts radioloģisks novērtējums. Etanercepta vai placebo 10 mg un 25 mg devas ievadīja subkutāni (s.c.) divas reizes nedēļā līdz 24 mēnešiem. Pētījuma pirmo 8 nedēļu laikā metotreksāta devu palielināja no 7,5 mg nedēļā līdz maksimāli 20 mg nedēļā un turpināja lietot līdz 24 mēnešiem. Klīniskā uzlabošanās, tajā skaitā iedarbības sākums 2 nedēļu laikā, lietojot 25 mg etanercepta, bija līdzīga kā iepriekšējos pētījumos un saglabājās laika posmā līdz 24 mēnešiem. Sākotnējā stāvoklī pacientiem bija vidēji izteikta darbnespēja, vidējais HAQ punktu skaits bija 1,4 - 1,5. Ārstēšana ar 25 mg etanerceptu izraisīja ievērojamu uzlabošanos pēc 12 mēnešiem, aptuveni 44% pacientu sasniedza normālu HAQ punktu skaitu (mazāk nekā 0,5). Šis ieguvums saglabājās pētījuma 2. gadā.

Šajā pētījumā locītavu strukturālo bojājumu vērtēja radioloģiski un izteica kā izmaiņas kopējā Sharp novērtējuma punktu skaitā (*Total Sharp Score* – TSS) un tās komponentos, eroziju novērtējuma punktu skaitā un locītavas spraugas sašaurināšanās novērtējuma punktu skaitā (*Joint Space Narrowing score* – JSN). Plauktu/plauktu locītavu un pēdu radioloģiskos izmeklējumus veica pētījuma sākumā, pēc 6, 12 un 24 mēnešiem. Etanercepta 10 mg deva konsekventi mazāk ietekmēja strukturālo bojājumu nekā 25 mg deva. Etanercepta 25 mg deva bija ievērojami pārāka par metotreksātu, vērtējot pēc eroziju novērtējuma punktu skaita pēc 12 un 24 mēnešiem. Atšķirība starp TSS un JSN nebija statistiski nozīmīga starp metotreksātu un 25 mg etanercepta. Rezultāti attēloti grafikā turpmāk.

Radioloģiskā slimības progresēšana: etanercepta un metotreksāta salīdzinājums pacientiem ar <3 gadus ilgu RA



Citā aktīvi kontrolētā, dubultmaskētā, randomizētā pētījumā 682 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas iildzis no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (mediāna 5 gadi), un kuriem novērota neapmierinoša atbildes reakcija uz vismaz vienu no slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL), izņemot metotreksātu, tika salīdzināta klīniskā efektivitāte, drošums un radioloģiskā slimības progresēšana, ārstējot ar etanercepta monoterapiju (25 mg divas reizes nedēļā), metotreksāta monoterapiju (7,5 - 20 mg nedēļā, devas mediāna 20 mg) un vienlaicīgi uzsāktu etanercepta un metotreksāta kombināciju.

Pacientiem kombinētās etanercepta un metotreksāta terapijas grupā bija nozīmīgi lielākas ACR 20, ACR 50 un ACR 70 atbildes reakcijas un DAS un HAQ punktu skaita palielināšanās gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā, salīdzinot ar pacientiem no jebkuras monoterapijas grupas (rezultāti parādīti tabulā turpmāk). Arī pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas etanercepta un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju.

Kliniskās efektivitātes rezultāti 12. mēnesī: etanercepta, metotreksāta un etanercepta kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem

Mērķa kritērijs		Metotreksāts (n = 228)	Etanercepts (n = 223)	Etanercepts + metotreksāts (n = 231)
ACR atbildes reakcija ^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	(Punktu skaits ^b) Sākotnējais stāvoklis	5,5	5,7	5,5
	(Punktu skaits ^b) 52. nedēļā	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Sākotnējais stāvoklis	1,7	1,7	1,8
	52. nedēļā	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Pacienti, kuri nepabeidza pilnu 12 mēnešu pētījumu, klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

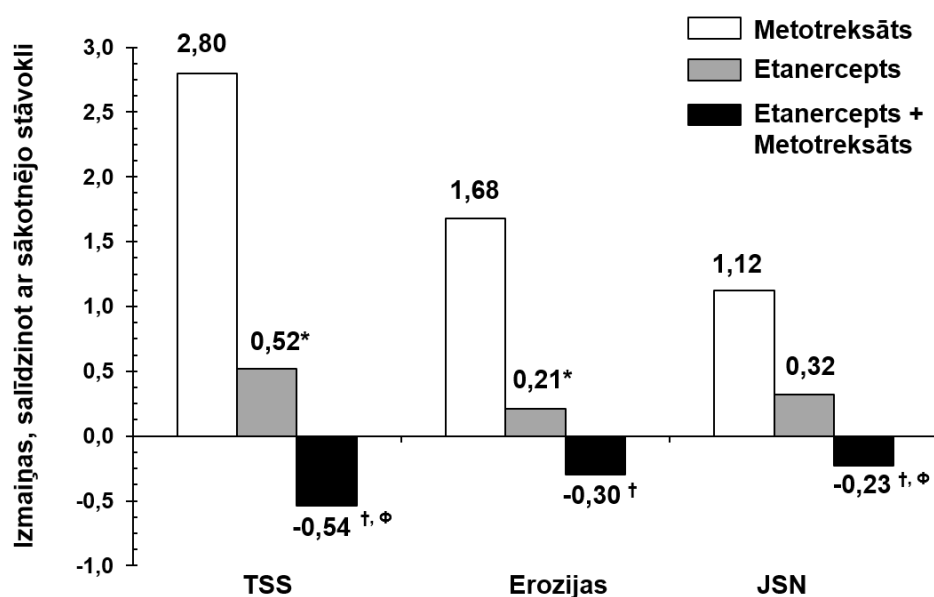
^b Slimības aktivitātes punktu skaits (*Disease Activity Score* – DAS) ir vidējās vērtības.

^c Remisija ir definēta kā DAS <1,6.

Pāru salīdzinājuma p vērtības: † = p <0,05 salīdzinot etanerceptu + metotreksātu ar metotreksātu un Φ = p <0,05 salīdzinot etanerceptu + metotreksātu ar etanerceptu.

Radioloģiskā slimības progresēšana 12. mēnesī bija nozīmīgi mazāka etanercepta grupā nekā metotreksāta grupā, bet kombinētās terapijas rādītāji bija nozīmīgi labāki par jebkuru monoterapiju, samazinot radioloģisko progresēšanu (skatīt grafiku turpmāk).

Radioloģiskā slimības progresēšana: etanercepta, metotreksāta un etanercepta kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (12 mēnešu rezultāti)



Pāru salīdzinājuma p vērtības: * = p <0,05, salīdzinot etanerceptu ar metotreksātu, † = p <0,05, salīdzinot etanerceptu + metotreksātu ar metotreksātu un Φ = p <0,05, salīdzinot etanerceptu + metotreksātu ar etanerceptu.

Arī pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas etanercepta un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju. Līdzīgi nozīmīgu etanercepta monoterapijas priekšrocību, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju, novēroja arī pēc 24 mēnešiem.

Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 24 mēnešiem bija lielāks etanercepta kombinācijas ar metotreksātu grupā, salīdzinot ar etanercepta monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupu (attiecīgi 62%, 50% un 36%; $p < 0,05$). Atšķirība starp etanercepta monoterapiju un metotreksāta monoterapiju arī bija nozīmīgas ($p < 0,05$). No pacientiem, kuri pētījuma laikā pabeidza pilnu 24 mēnešu terapiju, slimības neprogresēšanas rādītāji bija attiecīgi 78%, 70% un 61%.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 420 pacientiem ar aktīvu RA tika novērtēta 50 mg etanercepta (divas 25 mg subkutānas injekcijas) vienu reizi nedēļā lietošanas efektivitāte un drošums. Šajā pētījumā 53 pacienti saņēma placebo, 214 pacienti saņēma 50 mg etanercepta vienu reizi nedēļā un 153 pacienti saņēma 25 mg etanercepta divas reizes nedēļā. Abu etanercepta dozēšanas shēmu drošuma un efektivitātes profils bija līdzīgs, salīdzinot ietekmi uz RA pazīmēm un simptomiem 8. nedēļā. 16. nedēļā iegūtie dati neliecināja par abu dozēšanas shēmu līdzvērtīgumu. Viena 50 mg/ml etanercepta injekcija bija bioekvivalenta divām vienlaicīgām 25 mg/ml injekcijām.

Pieaugušie pacienti ar psoriātisku artrītu

Etanercepta efektivitāti izvērtēja randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 205 pacientiem ar psoriātisku artrītu. Pacienti bija vecumā no 18 līdz 70 gadiem ar aktīvu psoriātisku artrītu (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 sāpīgas locītavas), kas izpaudās kā vismaz viena no šādām formām: (1) skartas distālās starpfalangu locītavas (*distal interphalangeal* – DIP); (2) poliartikulārs artrīts (reimatoīdo mezgliņu trūkums un psoriāze); (3) *arthritis mutilans*; (4) asimetrisks psoriātisks artrīts vai (5) spondilītam līdzīgas ankilozes. Pacientiem bija arī perēkļveida psoriāze ar mērķa bojājumu ≥ 2 cm diametrā.

Pacienti bija iepriekš ārstēti ar NPL (86%), SMPL (80%) un kortikosteroīdiem (24%). Pacienti, kuri saņēma metotreksāta terapiju (stabili ≥ 2 mēnešus), varēja turpināt stabilas metotreksāta devas ≤ 25 mg/nedēļā lietošanu. Etanercepta deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem reimatoīdā artrīta pacientiem) vai placebo tika ievadīti subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus. Dubultmaskētā pētījuma beigās pacienti varēja piedalīties ilgtermiņa atklātā pētījuma pagarinājumā ar kopējo ilgumu līdz 2 gadiem.

Klīniskās atbildes reakcijas tika izteiktas kā pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedza ACR 20, ACR 50 un ACR 70 atbildes reakciju, un Psoriātiskā artrīta atbildes reakcijas kritēriju (*Psoriatic Arthritis Response Criteria* – PsARC) uzlabošanās. Rezultāti ir apkopoti tabulā turpmāk.

Psoriātiskā artrīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā

Psoriātiskā artrīta atbildes reakcija		Pacientu procentuālais īpatsvars	
		Placebo n = 104	Etanercepts ^a n = 101
ACR 20	3. mēnesis	15	59 ^b
	6. mēnesis	13	50 ^b
ACR 50	3. mēnesis	4	38 ^b
	6. mēnesis	4	37 ^b
ACR 70	3. mēnesis	0	11 ^b
	6. mēnesis	1	9 ^c
PsARC	3. mēnesis	31	72 ^b
	6. mēnesis	23	70 ^b

^a 25 mg etanercepta s.c. divas reizes nedēļā.

^b $p < 0,001$, etanercepts, salīdzinot ar placebo.

^c $p < 0,01$, etanercepts, salīdzinot ar placebo.

Psoriātiskā artrīta pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, klīniska atbildes reakcija bija acīmredzama jau pirmās vizītes laikā (pēc 4 nedēļām), un tā saglabājās visu 6 ārstēšanās mēnešu laikā. Etanercepts bija būtiski labāks par placebo visos slimības aktivitātes mērījumos ($p < 0,001$), un atbildes reakcijas bija līdzīgas gan lietojot vienlaicīgi metotreksāta terapiju, gan bez tās. Psoriātiskā artrīta pacientu dzīves kvalitāti izvērtēja katrā laika punktā, izmantojot HAQ darbnespējas indeksu. Darbnespējas indeksa punktu skaits visos laika punktos bija nozīmīgi uzlabojies ar etanerceptu ārstētiem psoriātiskā artrīta pacientiem salīdzinājumā ar placebo ($p < 0,001$).

Psoriātiskā artrīta pētījumā novērtēja radiogrāfiskās izmaiņas. Plaukstu un plaukstu locītavu radioloģiskos izmeklējumus veica sākotnējā stāvoklī un 6., 12., un 24. mēnesī. Modificētais TSS pēc 12 mēnešiem ir norādīts tabulā turpmāk. Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 12 mēnešiem bija lielāks etanercepta grupā, salīdzinot ar placebo grupu (attiecīgi 73%, salīdzinot ar 47%; $p < 0,001$). Etanercepta ietekme uz radiogrāfisku slimības progresēšanu saglabājās pacientiem, kuri turpināja terapiju otra gada laikā. Perifēro locītavu bojājumu palēnināšanos novēroja pacientiem ar poliartrikulāru simetrisku locītavu bojājumu.

Vidējās (SE) izmaiņas kopējā *Sharp* novērtējuma punktu skaitā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli

Laiks	Placebo (n = 104)	Etanercepts (n = 101)
12. mēnesis	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standarta kļūda.

^a $p = 0,0001$.

Ārstēšana ar etanerceptu uzlaboja fizisko funkciju dubultmaskētā periodā, un šī labvēlīgā ietekme saglabājās ilgtermiņa iedarbības laikā līdz pat 2 gadiem.

Dati par etanercepta efektivitāti pacientiem ar ankilozējošām spondilītu līdzīgām un *arthritis mutilans* psoriātiskām artropātijām nav pietiekami, jo pētīto pacientu skaits ir mazs.

Pētījumi pacientiem ar psoriātisku artrītu, lietojot dozēšanas shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā, nav veikti. Pierādījumi par dozēšanas shēmas vienu reizi nedēļā efektivitāti šajā pacientu populācijā pamatojās uz pētījuma datiem pacientiem ar ankilozējošo spondilītu.

Pieaugušie pacienti ar ankilozējošo spondilītu

Etanercepta efektivitāti ankilozējošā spondilīta pacientiem novērtēja 3 randomizētos, dubultmaskētos pētījumos, kur etanercepta lietošanu 25 mg divas reizes nedēļā salīdzināja ar placebo. Kopumā tika iekļauts 401 patients, 203 no kuriem bija ārstēti ar etanerceptu. Lielākajā no šiem pētījumiem ($n = 277$) tika iesaistīti pacienti vecumā no 18 līdz 70 gadiem, kuriem bija ankilozējošais spondilīts, kas tika definēts kā ≥ 30 punkti pēc Vizuālās analoģu skalas (VAS), vērtējot locītavu rīta stīvuma vidējo ilgumu un intensitāti, kā arī ≥ 30 punkti pēc VAS, vērtējot vismaz 2 no 3 turpmāk minētajiem rādītājiem: pacienta vispārējais novērtējums; VAS punktu skaits, izvērtējot muguras sāpes naktī un kopējās muguras sāpes; vidējais punktu skaits no 10 jautājumiem Bāta ankilozējošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* – BASFI). Pacienti, kuri saņēma SMPL, NPL vai kortikosteroīdus, varēja turpināt to lietošanu stabilās devās. Pacienti ar pilnīgu mugurkaula ankilozī netika iekļauti šajā pētījumā. 138 pacientiem 6 mēnešus divas reizes nedēļā ievadīja etanercepta devas 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem reimatoīdā artrīta pacientiem) vai placebo.

Efektivitātes primārais rādītājs (ASAS 20) bija $\geq 20\%$ uzlabošanās vismaz 3 no 4 skalas *Assessment in Ankylosing Spondylitis* (ASAS) kategorijām (pacientu vispārējais novērtējums, muguras sāpes, BASFI un iekaisums) un nepasliktināšanās pārējās kategorijās. ASAS 50 un ASAS 70 atbildes reakcijas novērtējumam izmantoja tos pašus kritērijus attiecīgi ar 50% uzlabošanos un 70% uzlabošanos.

Salīdzinot ar placebo, ārstēšana ar etanerceptu nozīmīgi uzlaboja ASAS 20, ASAS 50 un ASAS 70 jau 2 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas.

Ankilozējošā spondilīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā

Ankilozējošā spondilīta atbildes reakcija	Pacientu procentuālais īpatsvars	
	Placebo n = 139	Etanercepts n = 138
ASAS 20		
2 nedēļas	22	46 ^a
3 mēneši	27	60 ^a
6 mēneši	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nedēļas	7	24 ^a
3 mēneši	13	45 ^a
6 mēneši	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nedēļas	2	12 ^b
3 mēneši	7	29 ^b
6 mēneši	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanercepts, salīdzinot ar placebo.

^b p = 0,002, etanercepts, salīdzinot ar placebo.

Ankilozējošā spondilīta pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, klīniska atbildes reakcija bija acīmredzama jau pirmās vizītes laikā (pēc 2 nedēļām), un tā saglabājās visu 6 ārstēšanās mēnešu laikā. Atbildes reakcijas bija līdzīgas pacientiem, kuri sākotnējā stāvoklī saņēma papildu terapijas un kuri nesaņēma.

Līdzīgus rezultātus ieguva 2 mazākos ankilozējošā spondilīta pētījumos.

Ceturta pētījumā 50 mg etanercepta (divas 25 mg subkutānas injekcijas) vienu reizi nedēļā lietošanas efektivitāte un drošums tika novērtēti dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 356 pacientiem ar aktīvu ankilozējošu spondilītu. Drošuma un efektivitātes profili, lietojot devu shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā un 25 mg divas reizes nedēļā, bija līdzīgi.

Pieaugušie pacienti ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu

1. pētījums

Etanercepta efektivitāti pacientiem ar neradiogrāfisku aksiālu spondiloartrītu (nr-AxSpa) novērtēja randomizētā, 12 nedēļu dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā izvērtēja 215 pieaugušos pacientus (modificētā terapijai paredzēto pacientu populācija) ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18 līdz 49 gadiem), kas definēti kā pacienti, kuri atbilda aksiāla spondiloartrīta ASAS klasifikācijas kritērijiem, bet neatbilda AS modificētajiem Ņujorkas kritērijiem. Pacientiem bija jābūt arī neatbilstošai atbildes reakcijai uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesība. Dubultmaskētā periodā pacienti 12 nedēļas saņēma 50 mg etanercepta vai placebo katru nedēļu. Efektivitātes primārais rādītājs (ASAS 40) bija 40% uzlabošanās vismaz trijās no četrām ASAS skalas kategorijām un nepasliktināšanās pārējās kategorijās. Pēc dubultmaskētā perioda sekoja atklātais periods, kurā visi pacienti saņēma 50 mg etanercepta vienu reizi nedēļā vēl 92 nedēļas. Lai novērtētu iekaisuma pakāpi, sākuma stāvoklī un 12. un 104. terapijas nedēļā tika veikti iliosakrālās locītavas un mugurkaula MR izmeklējumi.

Salīdzinot ar placebo, ārstēšana ar etanerceptu nozīmīgi uzlaboja ASAS 40, ASAS 20 un ASAS 5/6. Nozīmīgu uzlabošanos novēroja arī attiecībā uz ASAS daļēju remisiju un BASDAI 50. Rezultāti 12. nedēļā norādīti tabulā zemāk.

Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolētā nr-AxSpa pētījumā: mērķa kritēriju sasniegušo pacientu procentuālais īpatsvars

Dubultmaskētās klīniskās atbildes reakcijas 12. nedēļā	Placebo n = no 106 līdz 109*	Etanercepts n = no 103 līdz 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS daļēja remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Daži pacienti nesniedza pilnīgu informāciju par katru mērķa kritēriju.

**ASAS=Starptautiskā spondiloartrīta novērtējumu sabiedrība (*Assessments in Spondyloarthritis International Society*).

***Bāta ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

^a: p <0,001, ^b: <0,01 un ^c: <0,05; attiecīgi starp etanerceptu un placebo.

Pēc 12 terapijas nedēļām bija statistiski nozīmīga Kanādas spondiloartrīta pētniecības konsorcijs (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada – SPARCC*) rādītāju uzlabošanās ileosakrālajā locītavā (ISL), ko noteica ar MRI pacientiem, kuri saņēma etanerceptu. Koriģētās vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija 3,8 ar etanerceptu ārstētiem pacientiem (n = 95), salīdzinot ar 0,8 ar placebo ārstētiem pacientiem (n = 105) (p <0,001). Pēc 104 terapijas nedēļām SPARCC rādītāju, ko noteica ar MRI visiem etanercepta lietotājiem, vidējās izmaiņas no izejas stāvokļa bija 4,64 ISL (n = 153) un 1,40 mugurkaulam (n = 154).

Salīdzinot ar placebo, etanercepts no sākotnējā stāvokļa līdz 12. nedēļai statistiski nozīmīgi vairāk uzlaboja lielāko daļu ar veselību saistīto dzīves kvalitātes un fiziskās funkcijas novērtējumu, tajā skaitā BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D vispārējā veselības stāvokļa novērtējumu (*EuroQol 5D Overall Health State Score*) un SF-36 fizikāla komponenta novērtējumā (*SF-36 Physical Component Score*).

Nr-AxSpa pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, klīniska atbildes reakcija bija acīmredzama jau pirmās vizītes laikā (pēc 2 nedēļām), un tā saglabājās visu 2 terapijas gadu laikā. Šajā 2 terapijas gadu laikā turpinājās arī ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes un fizisko funkciju rādītāju uzlabošanās. 2 gadu laikā netika atklāti jauni dati saistībā ar zāļu drošumu. Pēc 104 terapijas nedēļām 8 pacientiem mugurkaula rentgenizmeklējumos novēroja uzlabošanos līdz 2. bilaterālai pakāpei, kas atbilstoši modificētajiem Ņujorkas radioloģiskiem kritērijiem liecina par aksiālo spondiloartropātiju.

2. pētījums

Šajā daudzcentru atklātajā 4. fāzes 3 periodu pētījumā tika novērtēta etanercepta terapijas atcelšana un atkārtota atsākšana pacientiem ar aktīvu nr-AxSpa, kuri pēc 24 nedēļu terapijas bija sasnieguši pietiekamu atbildes reakciju (neaktīvu slimības stāvokli pēc Ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes novērtējuma skalas (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ASDAS*), C-reaktīvās olbaltumvielas (CRO) rādītājs mazāks par 1,3).

209 pieaugušie pacienti ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18 līdz 49 gadiem), kuri tika definēti kā pacienti, kuri atbilst Starptautiskās spondiloartrīta biedrības novērtējuma (*Assessment of SpondyloArthritis International Society – ASAS*) aksiālā spondiloartrīta klasifikācijas kritērijiem (bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas kritērijiem AS), ar pozitīvu atradi MRI rezultātos (MRI novērojams aktīvs iekaisums, kas lielā mērā liecina par zarnu kaula locītavas iekaisumu, saistītu ar spondiloartrītu) un/vai pozitīvu hsCRO (definēta kā augstas jutības C-reaktīvā olbaltumviela [hsCRO]>3 mg/l), un aktīviem simptomiem, kurus ASDAS CRO novērtē atbilstoši rezultātam, kas ir vienāds ar vai lielāks par 2,1 skrīninga vizītes laikā, 24 nedēļas 1. periodā saņēma atklātu etanercepta 50 mg terapiju vienu reizi nedēļā un stabilu NPL pamatterapiju optimāli panesamā pretiekaisuma līdzekļa devā. Pacientiem

bija jābūt arī ar nepietiekamu atbildes reakciju uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesību. 24. nedēļā 119 (57%) pacienti sasniedza neaktīvu slimības stāvokli un uzsāka 2. perioda 40 nedēļu terapijas atcelšanas fāzi, kurā viņi pārtrauca etanercepta terapiju, tomēr turpināja lietot NPL pamatterapiju. Primārais efektivitātes rādītājs bija uzliesmojums (definēts kā *ASDAS* eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ), kas bija lielāks par vai vienāds ar 2,1) 40 nedēļu laikā pēc etanercepta terapijas atcelšanas. Pacienti, kuriem novēroja slimības uzliesmojumu, 12 nedēļas tika atkārtoti ārstēti ar etanerceptu 50 mg vienu reizi nedēļā (3. periods).

2. periodā to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem novēroja ≥ 1 slimības uzliesmojumu, palielinājās no 22% (25/112) 4. nedēļā līdz 67% (77/115) 40. nedēļā. Kopumā 75% (86/115) pacientu 40 nedēļu laikā pēc etanercepta terapijas atcelšanas novēroja slimības uzliesmojumu.

Galvenais 2. pētījuma sekundārais mērķis bija noteikt laiku līdz uzliesmojumam pēc etanercepta terapijas atcelšanas un papildus salīdzināt laiku līdz slimības uzliesmojumam ar laiku līdz uzliesmojumam 1. pētījuma pacientiem, kuri atbilda 2. pētījuma terapijas atcelšanas fāzes uzsākšanas prasībām un turpināja etanercepta terapiju.

Laika perioda mediāna līdz uzliesmojumam pēc etanercepta terapijas atcelšanas bija 16 nedēļas (95% TI: 13–24 nedēļas). Mazāk nekā 25% pacientu 1. pētījumā, kuriem terapija netika pārtraukta, ekvivalentā 40 nedēļu laikā, tāpat kā 2. pētījuma 2. periodā, novēroja slimības uzliesmojumu. Laiks līdz slimības uzliesmojumam bija statistiski nozīmīgi īsāks pacientiem, kuri pārtrauca etanercepta terapiju (2. pētījums), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu etanercepta terapiju (1. pētījums), $p < 0,0001$.

No 87 pacientiem, kuri uzsāka dalību 3. periodā un kuri 12 nedēļas tika ārstēti ar etanerceptu 50 mg vienu reizi nedēļā, 62% (54/87) sasniedza neaktīvu slimības stāvokli, un 50% no viņiem to sasniedza 5 nedēļu laikā (95% TI: 4–8 nedēļas).

Pieaugušie pacienti ar perēkļveida psoriāzi

Etanercepts ir ieteicams lietošanai pacientiem, kā norādīts 4.1. apakšpunktā. Pacienti, kuriem „nenovēro atbildes reakciju” attiecīgajā populācijā, ir pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju (PASI < 50 vai PGA mazāks nekā „labs”) vai tie, kuriem terapijas laikā slimība pasliktinājās un kuri saņēma adekvātu devu pietiekami ilgu laiku, lai varētu novērtēt atbildes reakciju uz vismaz vienu no trim galvenajām pieejamām sistēmiskajām terapijām.

Etanercepta efektivitāti salīdzinājumā ar citām sistēmiskajām terapijām pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi (kurai bija atbildes reakcija uz ārstēšanu ar citām sistēmiskajām terapijām) nenovērtēja pētījumos, tieši salīdzinot etanerceptu ar citām sistēmiskajām terapijām. Tā vietā etanercepta drošumu un efektivitāti izvērtēja četros randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs visos četros pētījumos bija pacientu procentuālais īpatsvars katrā terapijas grupā, kuri 12. nedēļā sasniedza PASI 75 (t.i., Psoriāzes laukuma un smaguma indeksa (*Psoriasis Area and Severity Index* – PASI) novērtējuma punktu skaita uzlabošanās vismaz par 75%, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli).

1. pētījums bija 2. fāzes pētījums pacientiem ≥ 18 gadu vecumā ar aktīvu, bet klīniski stabilu, perēkļveida psoriāzi, kas aptvēra $\geq 10\%$ no ķermeņa virsmas laukuma. Simts divpadsmit (112) pacienti tika randomizēti, lai saņemtu etanercepta devu 25 mg ($n = 57$) vai placebo ($n = 55$) divas reizes nedēļā 24 nedēļas.

2. pētījumā novērtēja 652 pacientus ar hronisku perēkļveida psoriāzi, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 1. pētījumā, un papildus kritērijs – minimālais psoriāzes laukuma un smaguma indekss (PASI) skrīninga laikā bija 10. Etanerceptu ievadīja devās 25 mg vienu reizi nedēļā, 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Dubultmaskētā ārstēšanas perioda pirmās 12 nedēļas pacienti saņēma placebo vai vienu no trīs iepriekš minētajām etanercepta devām. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām pacienti placebo grupā sāka ārstēšanu ar maskētu etanerceptu (25 mg divas

reizes nedēļā); pacienti aktīvās terapijas grupā līdz 24. nedēļai turpināja ārstēšanu ar devu, kādu tiem noteica sākotnējās randomizācijas laikā.

3. pētījumā novērtēja 583 pacientus, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 2. pētījumā. Šajā pētījumā pacienti 12 nedēļas saņēma etanercepta 25 mg vai 50 mg devu vai placebo divas reizes nedēļā, un pēc tam visi pacienti papildus 24 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 25 mg etanercepta divas reizes nedēļā.

4. pētījumā novērtēja 142 pacientus, lietojot līdzīgus iekļaušanas kritērijus kā 2. un 3. pētījumā. Pacienti šajā pētījumā 12 nedēļas saņēma etanercepta devu 50 mg vai placebo vienu reizi nedēļā, un pēc tam visi pacienti papildus 12 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 50 mg etanercepta vienu reizi nedēļā.

1. pētījuma 12. nedēļā etanercepta terapijas grupā nozīmīgi lielākam pacientu procentuālajam īpatsvaram novēroja atbildes reakciju PASI 75 (30%), salīdzinot ar placebo grupu (2%) ($p < 0,0001$). 24. nedēļā 56% pacientu etanercepta terapijas grupā sasniedza PASI 75, salīdzinot ar 5% pacientu placebo grupā. 2., 3. un 4. pētījuma galvenie rezultāti norādīti tabulā zemāk.

Pacientu ar psoriāzi atbildes reakcijas 2., 3. un 4. pētījumā

Atbildes reakcija (%)	2. pētījums					3. pētījums			4. pētījums		
	Placebo	Etanercepts				Placebo	Etanercepts		Placebo	Etanercepts	
		25 mg divas reizes nedēļā		50 mg divas reizes nedēļā			25 mg divas reizes nedēļā	50 mg divas reizes nedēļā		50 mg vienu reizi nedēļā	50 mg vienu reizi nedēļā
n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90	
12. ned.	12. ned.	24. ned. ^a	12. ned.	24. ned. ^a	12. ned.	12. ned.	12. ned.	12. ned.	12. ned.	24. ned. ^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 , Izzudis vai gandrīz izzudis	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$, salīdzinot ar placebo.

^a 2. un 4. pētījuma 24. nedēļā netika veikti statistiski salīdzinājumi ar placebo grupu, jo attiecīgā placebo grupa etanerceptu 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā sāka saņemt no 13. līdz 24. nedēļai.

^b Statists dermatologu vispārējs novērtējums (*Dermatologist Static Global Assessment* – DSGA). „Izzudis” vai „gandrīz izzudis” ir definēts kā 0 vai 1 skalā no 0 līdz 5.

Perēklveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, nozīmīga atbildes reakcija salīdzinājumā ar placebo bija acīmredzama jau pirmās vizītes laikā (pēc 2 nedēļām), un tā saglabājās visu 24 ārstēšanās nedēļu laikā.

2. pētījumā bija arī zāļu lietošanas pārtraukuma periods, kad pacienti, kuri 24. nedēļā sasniedza PASI uzlabošanos vismaz 50%, terapiju pārtrauca. Pārtraucot ārstēšanu, pacientus novēroja, vai nerodas rikošeta efekts ($PASI \geq 150\%$, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli) un kāds ir laiks līdz recidīvam (definēts kā terapijas rezultātu, kas sasniegti laikā no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai, samazināšanās vismaz par pusi). Terapijas pārtraukšanas periodā psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās, un laika līdz slimības recidīvam mediāna bija 3 mēneši. Slimības rikošeta uzliesmojumu un ar psoriāzi saistītas nevēlamās blakusparādības nenovēroja. Tika atklāti daži pierādījumi, kas liecināja par atkārtotas etanercepta terapijas ieguvumu pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz terapiju.

3. pētījumā lielākā daļa pacientu (77%), kuri sākumā tika randomizēti, lai saņemtu 50 mg divas reizes nedēļā un kuriem etanercepta deva 12. nedēļā tika samazināta līdz 25 mg divas reizes nedēļā, saglabāja atbildes reakciju PASI 75 līdz 36. nedēļai. Pacientiem, kuri saņēma 25 mg divas reizes nedēļā visu pētījuma laiku, PASI 75 atbildes reakcija pakāpeniski uzlabojās laika posmā no 12. līdz 36. nedēļai.

4. pētījuma 12. nedēļā etanercepta terapijas grupā lielākam pacientu procentuālajam īpatsvaram novēroja atbildes reakciju PASI 75 (38%), salīdzinot ar placebo grupu (2%) ($p < 0,0001$). Pacientiem, kuri visu pētījumu saņēma 50 mg vienu reizi nedēļā, efektivitātes atbildes reakcijas turpināja uzlaboties, un 71% 24. nedēļā sasniedza PASI 75.

Ilgtermiņa (līdz 34 mēnešiem) atklātos pētījumos, kuros etanerceptu ievadīja bez pārtraukumiem, klīniskās atbildes reakcijas saglabājās, un drošums bija salīdzināms ar īslaicīgos pētījumos novēroto.

Klīnisko pētījumu datu analīzē neatklāja nekādus slimības sākotnējā stāvokļa rādītājus, kas palīdzētu klīnicistiem izvēlēties vispiemērotāko devu lietošanas veidu (periodiski vai pastāvīgi). Līdz ar to izvēlei starp periodisku vai pastāvīgu terapiju jāpamatojas uz ārsta izvērtējumu un pacienta individuālajām vajadzībām.

Antivielas pret etanerceptu

Dažiem ar etanerceptu ārstētiem pacientiem serumā konstatēja antivielas pret etanerceptu. Visas šīs antivielas parasti nebija neitralizējošas un pēc laika izzuda. Antivielu veidošanās nekorelē ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām.

Pediātriskā populācija

Pediātriskie pacienti ar juvenīlo idiopātisko artrītu

Etanercepta lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta divdaļīgā pētījumā 69 pediātriskiem pacientiem ar poliarikulāras norises gaitas juvenīlo idiopātisko artrītu, kuriem bija atšķirīgi juvenīlā idiopātiskā artrīta sākuma veidi (poliartrīts, oligoartrīts, sistēmisks sākums). Pētījumā tika iekļauti 4 – 17 gadus veci pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu poliarikulāras norises gaitas juvenīlo idiopātisko artrītu, kas nepakļaujas metotreksāta terapijai vai nepanes to. Šie pacienti turpināja lietot viena nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa nemainīgu uzturošo devu un/vai prednizonu ($< 0,2$ mg/kg dienā vai maksimāli 10 mg). Pētījuma pirmās daļas laikā visiem pacientiem subkutāni ievadīja 0,4 mg/kg (maksimāli 25 mg vienā devā) etanercepta divas reizes nedēļā. Otrās daļas laikā pacienti, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju, tika randomizēti etanercepta vai placebo lietošanai 4 mēnešus, un viņiem novērtēja slimības paasinājumu. Atbildes reakcijas tika vērtētas, izmantojot ACR Pedi 30, kas ir definēta kā vismaz trīs no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par 30% un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par 30%, kas ietver aktīvu locītavu skaitu, kustību ierobežojumu, ārsta un pacienta/vecāku vispārējo vērtējumu, funkcijas vērtējumu un eritrocītu grimšanas ātrumu (EGĀ). Slimības paasinājums tika definēts kā trīs no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par 30% un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par 30%, un vismaz divas aktīvas locītavas.

Pētījuma 1. daļā klīnisku atbildes reakciju konstatēja 51 no 69 pacientiem (74%), un šie pacienti tika iekļauti pētījuma 2. daļā. Pētījuma 2. daļā slimības paasinājums radās 6 no 25 pacientiem (24%), kas turpināja lietot etanerceptu, salīdzinot ar 20 pacientiem no 26 (77%) placebo grupā ($p=0,007$). No 2. daļas sākuma laika mediāna līdz paasinājumam pacientiem, kas lietoja etanerceptu, bija 116 dienas un placebo grupas pacientiem – 28 dienas. Dažiem no pacientiem, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju un kas tika iekļauti pētījuma 2. daļā un lietoja etanerceptu, uzlabošanās vēl turpinājās no 3. līdz 7. mēnesim, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem, kuriem uzlabošanās nenovēroja.

Atklātā pētījuma pagarinājuma fāzē drošuma pārbaudei 58 pediātriskie pacienti, kas tika iekļauti dotajā pētījumā (kuriem pētījuma uzsākšanas brīdī bija vismaz pilni 4 gadi), turpināja lietot etanerceptu līdz 10 gadu vecumam. Ilgstošas lietošanas rezultātā nopietnu blakusparādību un smagu infekciju rādītāji nepalielinājās.

Etanercepta monoterapijas (n = 103), etanercepta un metotreksāta kombinācijas (n = 294) vai metotreksāta monoterapijas (n = 197) ilgtermiņa drošums tika novērtēts 3 gadu laikā, analizējot datus par 594 reģistrā novērotiem pediatriem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz 18 gadiem, 39 no tiem bija vecumā no 2 līdz 3 gadiem. Kopumā par infekcijām biežāk tika ziņots pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju (3,8%, salīdzinot ar 2%), kā arī ar etanercepta lietošanu saistītas infekcijas bija smagākas.

Citā atklātā, vienas grupas pētījumā (n = 127) 60 pacienti ar ilgstošu oligoartrītu (IO) (15 pacienti vecumā no 2 līdz 4 gadiem, 23 pacienti vecumā no 5 līdz 11 gadiem un 22 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem), 38 pacienti ar entezītu saistīto artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) un 29 pacienti ar psoriātisko artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar etanerceptu, 12 nedēļas katru nedēļu ievadot 0,8 mg/kg devu (maksimāli līdz 50 mg vienā devā). Vairumam no visu JIA apakštipu pacientiem rādītāji atbilda ACR Pedi 30 kritērijiem, un tika novērota klīniska uzlabošanās attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem, piemēram, jutīgo locītavu skaits un ārsta vispārējais novērtējums. Drošuma profils atbilda novērojumiem citos JIA pētījumos.

No 127 pacientiem, kuri piedalījās pamatpētījumā, 109 piedalījās atklātā pētījuma pagarinājumā un tika novēroti vēl papildus 8 gadus, kopumā līdz 10 gadiem. Pētījuma pagarinājuma beigās 84/109 (77%) pacienti bija pabeiguši pētījumu; 27 (25%) pacienti aktīvi lietoja etanerceptu, 7 (6%) terapija tika atcelta neaktīvas slimības dēļ; 5 (5%) pacienti bija atsākuši etanercepta terapiju pēc agrākas terapijas atcelšanas; un 45 (41%) bija pārtraukuši etanercepta lietošanu (bet palika uzraudzībā); 25/109 (23%) pacienti pilnīgi pārtrauca pētījumu. Klīniskā stāvokļa uzlabojums, kas tika sasniegts pamatpētījumā, kopumā saglabājās attiecībā uz visiem efektivitātes mērķa kritērijiem visā novērošanas periodā. Pacienti, kuri aktīvi lietoja etanerceptu, vienu reizi pētījuma pagarinājuma laikā pēc vēlēšanās varēja iesaistīties terapijas atcelšanas-atkārtotas atsākšanas periodā, pamatojoties uz pētnieka slēdzienu par klīnisko atbildes reakciju. 30 pacienti uzsāka terapijas atcelšanas periodu. 17 pacientiem tika ziņots par slimības paasinājumiem (definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$ vismaz 3 no 6 ACR *Pedi* komponentiem ar uzlabošanos $\geq 30\%$ ne vairāk kā 1 no atlikušajiem 6 komponentiem un vismaz 2 aktīvas locītavas); laika mediāna līdz paasinājumam pēc etanercepta terapijas atcelšanas bija 190 dienas. 13 pacientiem terapija tika atkārtoti atsākta, un laika mediāna līdz terapijas atsākšanai pēc atcelšanas bija aptuveni 274 dienas. Tā kā datu apjoms ir ierobežots, šie rezultāti ir jāinterpretē piesardzīgi.

Drošuma profils atbilda novērojumiem pamatpētījumā.

Nav veikti pētījumi pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, lai vērtētu ilgstošas etanercepta terapijas iedarbību uz pacientiem, kuriem 3 mēnešu laikā pēc etanercepta terapijas uzsākšanas nenovēro atbildes reakciju. Tāpat nav veikti pētījumi, lai izvērtētu etanercepta ieteicamās devas samazināšanas ietekmi pēc etanercepta ilgstošas lietošanas pacientiem ar JIA.

Pediatrikskie pacienti ar perēkļveida psoriāzi

Etanercepta efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauti 211 bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar mērenu vai smagu perēkļveida psoriāzi (definēta kā sPGA ≥ 3 , iesaistīti $\geq 10\%$ BSA un PASI ≥ 12). Piemērotie pacienti bija saņēmuši fototerapiju vai sistēmisku terapiju, vai viņu slimība, lietojot lokālas iedarbības līdzekļus, netika adekvāti kontrolēta.

Pacienti saņēma 0,8 mg/kg etanercepta (līdz 50 mg) vai placebo vienu reizi nedēļā 12 nedēļas. 12. nedēļā pozitīvi reaģējušo pacientu (piemēram, PASI 75) īpatsvars etanercepta randomizēto lietotāju grupā bija lielāks nekā randomizētiem placebo lietotāju grupā.

Perēklveida psoriāzes rezultāti pediatriem pacientiem pēc 12 nedēļām

	Etanercepts 0,8 mg/kg vienu reizi nedēļā (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “tīrs” vai “minimāls”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Saīsinājums: sPGA-statistsks Ārsta vispārējais novērtējums.

^a $p < 0,0001$, salīdzinot ar placebo.

Pēc 12 nedēļu dubultmaskētā terapijas perioda visi pacienti saņēma etanerceptu 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) vienu reizi nedēļā vēl 24 nedēļas. Atklātajā periodā novērotā reakcija bija tāda pati kā dubultmaskētajā periodā novērotā.

Randomizētajā zāļu pārtraukuma periodā nozīmīgi vairāk pacientu, kuri atkārtoti randomizēti placebo lietošanai, bija recidīvs (PASI 75 reakcijas zudums), salīdzinot ar pacientiem, kuri atkārtoti randomizēti etanercepta lietošanai. Turpinot terapiju, reakcija tika saglabāta 48 nedēļas.

Pēc 48 nedēļu ilga augstāk aprakstītā pētījuma, etanercepta ilgtermiņa drošums un efektivitāte, lietojot 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) reizi nedēļā, tika izvērtēta atklātā pētījuma pagarinājumā 181 bērnam ar perēklveida psoriāzi laika periodā līdz 2 gadiem. Ilgtermiņa pieredze ar etanerceptu bija salīdzināma ar sākotnējo 48 nedēļu ilgo pētījumu un neatklāja jaunus ar zāļu drošumu saistītus datus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Etanercepta koncentrāciju serumā noteica ar enzīmu imūnsorbijas (ELISA) metodi, kas ļauj atklāt ar ELISA reaģējošus sabrukšanas produktus, kā arī pamatsavienojumu.

Uzsūkšanās

Etanercepts lēni uzsūcas no subkutānās injekcijas vietas, pēc vienreizējas devas ievadīšanas, maksimālo koncentrāciju serumā sasniedzot aptuveni pēc 48 stundām. Absolūtā biopieejamība ir 76%. Lietojot zāles divas reizes nedēļā, paredzams, ka līdzsvara koncentrācija būs apmēram divas reizes lielāka nekā pēc vienreizējas devas ievadīšanas. Pēc vienreizējas 25 mg etanercepta devas subkutānas ievadīšanas vidējā maksimālā koncentrācija serumā veseliem brīvprātīgiem bija $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, laukums zem līknes bija $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Vidējās koncentrācijas serumā līdzsvara stāvoklī ārstētiem RA pacientiem bija attiecīgi C_{max} 2,4 mg/l, salīdzinot ar 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l, salīdzinot ar 1,4 mg/l, un parciālais AUC $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$, salīdzinot ar $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$, salīdzinot etanerceptu 50 mg vienu reizi nedēļā ($n = 21$) ar etanerceptu 25 mg divas reizes nedēļā ($n = 16$). Atklātā, vienas devas, divu veidu terapiju, krustmijas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika konstatēts, ka etanercepta 50 mg/ml vienreizēja injekcija ir bioekvivalenta divām vienlaicīgi ievadītām 25 mg/ml injekcijām.

Ankilozējošā spondilīta pacientu populācijas farmakokinētikas analīzē etanercepta līdzsvara stāvokļa AUC bija $466 \text{ mg} \times \text{h/ml}$ un $474 \text{ mg} \times \text{h/ml}$, lietojot attiecīgi 50 mg etanercepta vienu reizi nedēļā ($n = 154$) un 25 mg divas reizes nedēļā ($n = 148$).

Izkliede

Etanercepta koncentrācijas un laika attiecību raksturo bieksponenciāla līkne. Etanercepta centrālais izklijes tilpums ir 7,6 l, izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 10,4 l.

Eliminācija

Etanercepts no organisma izdalās lēni. Eliminācijas pusperiods ir ilgs, aptuveni 70 stundas. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu klīrenss ir aptuveni 0,066 l/h, kas ir nedaudz mazāks par veseliem brīvprātīgajiem novēroto klīrensu – 0,11 l/h. Turklāt etanercepta farmakokinētika reimatoīdā artrīta pacientiem, ankilozējošā spondilīta un perēkļveida psoriāzes pacientiem ir līdzīga.

Acīmredzamu farmakokinētikas atšķirību vīriešiem un sievietēm nav.

Linearitāte

Devas proporcionalitāte nav oficiāli novērtēta, bet devas diapazona robežās nenovēro acīmredzamu klīrensa piesātinājumu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Lai gan pacientiem un brīvprātīgajiem pēc radioaktīvi iezīmēta etanercepta lietošanas urīnā tiek konstatēta radioaktivitāte, pacientiem ar akūtu nieru mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Nieru darbības traucējumu gadījumā deva nav jāmaina.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar akūtu aknu mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Aknu darbības traucējumu gadījumā deva nav jāmaina.

Gados vecāki cilvēki

Vecuma izraisītas pārmaiņas pētīja etanercepta koncentrācijas serumā populācijas farmakokinētikas analīzē. Klīrenss un izkļiendes tilpums 65 - 87 gadus veciem pacientiem bija līdzīgs kā pacientiem jaunākiem par 65 gadiem.

Pediatriskā populācija

Pediatriskie pacienti ar juvenīlo idiopātisko artrītu

Pētījumā par etanercepta lietošanu poliartikulāras norises gaitas juvenīlā idiopātiskā artrīta ārstēšanai 69 pacienti (4 – 17 gadus veci) 3 mēnešus lietoja 0,4 mg/kg etanercepta divas reizes nedēļā. Koncentrācijas serumā bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar reimatoīdu artrītu. Vismazākajiem bērniem (4 gadus veciem) bija samazināts klīrenss (palielināts klīrenss, ja rēķina pēc ķermeņa masas), salīdzinot ar vecākiem bērniem (12 gadus veciem) un pieaugušajiem. Lietošanas simulācija liecina, ka vecākiem bērniem (10 – 17 gadus veciem) koncentrācija serumā būs gandrīz tāda pati kā pieaugušajiem, mazākiem bērniem tā būs izteikti zemāka.

Pediatriskie pacienti ar perēkļveida psoriāzi

Bērni ar perēkļveida psoriāzi (vecumā no 4 līdz 17 gadiem) vienu reizi nedēļā līdz 48 nedēļām saņēma 0,8 mg/kg (līdz 50 mg nedēļā) etanercepta. Vidējās zemākās līdzsvara stāvokļa koncentrācijas serumā 12., 24. un 48. nedēļā bija no 1,6 līdz 2,1 µg/ml. Šīs vidējās koncentrācijas pediatriskiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi bija līdzīgas koncentrācijām, kas tika konstatētas pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kuri bija saņēmuši 0,4 mg/kg etanercepta divas reizes nedēļā, nepārsniedzot 50 mg nedēļā. Šīs vidējās koncentrācijas bija līdzīgas tām, kas tika konstatētas pieaugušiem perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma 25 mg etanercepta divas reizes nedēļā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Etanercepta toksikoloģijas pētījumos nekonstatēja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti. Pēc vairākiem *in vitro* un *in vivo* pētījumiem tika konstatēts, ka etanercepts nav genotoksisks. Etanercepta kancerogenitātes pētījumi un standarta fertilitātes un postnatālās toksicitātes novērtēšana nav veikti, jo grauzējiem izveidojās neitralizējošas antivielas.

Etanercepta pelēm un žurkām neizraisīja nāvi vai izteiktas toksicitātes pazīmes pēc vienreizējas subkutānas 2 000 mg/kg vai vienreizējas intravenozas 1 000 mg/kg devas ievadīšanas. Etanerceptam nebija devu ierobežojošas vai mērķa orgānu toksicitātes Makaka sugas pērtiķiem pēc 15 mg/kg devas subkutānas ievadīšanas divas reizes nedēļā 4 vai 26 nedēļas bez pārtraukuma, kas atbilstoši AUC izraisīja 27 reizes lielāku koncentrāciju serumā nekā cilvēkam pēc ieteicamās 25 mg devas lietošanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Nātrijs hlorīds
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces vai pildspalvveida pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc šļirces vai pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja nogaidiet aptuveni 30 minūtes, lai ļautu Benepali šķīdumam šļircē vai pildspalvveida pilnšļircē sasilt līdz istabas temperatūrai. Nesasildiet jebkādā citā veidā. Pēc tam ir ieteicams nekavējoties izlietot.

Benepali var uzglabāt temperatūrā līdz 30°C (maksimāli) laika periodā līdz 31 dienai, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Benepali ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots 31 dienas laikā pēc izņemšanas no ledusskapja.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Caurspīdīga stikla (I klases) pilnšļirce ar nerūsējošā tērauda adatu, adatas gumijas uzgali un gumijas virzuli, kas satur 0,98 ml šķīduma.

Benepali ir pieejams iepakojumos, kas satur 4 pilnšļirces, un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 12 (3 iepakojumi pa 4) pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Pildspalvveida pilnšļirce satur Benepali pilnšļirci. Šļirce pildspalvā ir izgatavota no caurspīdīga I klases stikla ar 27. izmēra nerūsējošā tērauda adatu, adatas gumijas uzgali un gumijas virzuli. Benepali ir pieejams iepakojumos, kas satur 4 pildspalvveida pilnšļirces, un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 12 (3 iepakojumi pa 4) pildspalvveida pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Pirms injekcijas Benepali vienreizējās lietošanas pilnšļircei jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (aptuveni 30 minūtes). Ļaujot pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai, adatas uzgali nedrīkst noņemt. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam vai gaiši dzeltenam, un tas var saturēt mazas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas.

Plašāki norādījumi par ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Norādījumi par lietošanu”.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Pirms injekcijas Benepali vienreizējās lietošanas pildspalvveida pilnšļircei jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (aptuveni 30 minūtes). Ļaujot pildspalvveida pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai, adatas uzgali nedrīkst noņemt. Skatoties kontroles lodziņā, šķīdumam jābūt caurspīdīgam līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam vai gaiši dzeltenam, un tas var saturēt mazas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas.

Plašāka informācija par ievadīšanu ir atrodama lietošanas instrukcijas 7. punktā „Norādījumi par lietošanu”.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 14. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 18. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms etanercepta lietošanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ar kompetento nacionālo iestādi ir jāvienojas par apmācības programmas saturu un formātu, tajā skaitā par komunikācijas līdzekļiem, izplatīšanas modalitātēm un citiem programmas aspektiem.

Apmācības programmas mērķis ir samazināt smagu infekciju risku.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, ka katrā valstī, kurā etanercepts ir pieejams, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu parakstīt etanerceptu, tiek izsniegti tālāk norādītie izglītojošie materiāli vai ir pieeja tiem.

Pacienta kartīte

- etanercepta terapija var palielināt infekciju risku;
- šo drošuma risku pazīmes un simptomi un norādījumi, kad griezties pie veselības aprūpes speciālista;
- etanerceptu saturošu zāļu izrakstītāja kontaktinformācija.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (25 mg PILNŠĻIRCE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benepali 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 25 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
saharoze, nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

4 pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

Pavelciet, lai atvērtu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvos uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Iznīcināšanas datums: _____

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1074/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Benepali 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM AR 8 UN 24 (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benepali 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 25 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
saharoze, nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Vairāku kastīšu iepakojums: 8 (2 iepakojumi pa 4) pilnšļircēs.

Vairāku kastīšu iepakojums: 24 (6 iepakojumi pa 4) pilnšļircēs.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvos uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1074/006 vairāku kastīšu iepakojums ar 8 pilnšļircēm (2 iepakojumi pa 4)

EU/1/15/1074/007 vairāku kastīšu iepakojums ar 24 pilnšļircēm (6 iepakojumi pa 4)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Benepali 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**VIDĒJĀ KASTĪTE VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMĀ (BEZ BLUE BOX)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Benepali 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 25 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
saharozs, nātrija hlorīds, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

4 pilnšļirces
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nevar pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

Pavelciet, lai atvērtu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvos uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Iznīcināšanas datums: _____

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1074/006 vairāku kastīšu iepakojums ar 8 pilnšļircēm (2 iepakojumi pa 4)

EU/1/15/1074/007 vairāku kastīšu iepakojums ar 24 pilnšļircēm (6 iepakojumi pa 4)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Benepali 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
IEKŠĒJĀ KASTĪTE (25 mg 2 PILNŠĻIRCES) BEZ BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benepali 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 25 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
saharoze, nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

2 pilnšļirces
Nevar pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

Atvērt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvos uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Benepali 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
UZLĪME (25 mg PILNŠĻIRCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Benepali 25 mg injekcija
etanercept
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

25 mg/0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (50 mg PILNŠĻIRCE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benepali 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
saharoze, nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

4 pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

Pavelciet, lai atvērtu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvos uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Iznīcināšanas datums: _____

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1074/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Benepali 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM AR 12 (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benepali 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
saharoze, nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Vairāku kastīšu iepakojums: 12 (3 iepakojumi pa 4) pilnšļircēs.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvos uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1074/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Benepali 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**VIDĒJĀ KASTĪTE VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMĀ (BEZ BLUE BOX)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Benepali 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
saharoze, nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

4 pilnšļirces
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nevar pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

Pavelciet, lai atvērtu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvos uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Iznīcināšanas datums: _____

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1074/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Benepali 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
IEKŠĒJĀ KASTĪTE (50 mg 2 PILNŠĻIRCES) BEZ BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benepali 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
saharoze, nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

2 pilnšļirces
Nevar pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

Atvērt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvos uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Benepali 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
UZLĪME (50 mg PILNŠĻIRCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Benepali 50 mg injekcija
etanercept
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg/1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE (50 mg PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCE)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Benepali 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pildspalvveida šīrce satur 50 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
saharoze, nātrija hlorīds, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts,
ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

4 pildspalvveida pilnšīrces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

Pavelciet, lai atvērtu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvos uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Iznīcināšanas datums: _____

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1074/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Benepali 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM AR 12 (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benepali 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
saharoze, nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts,
ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Vairāku kastīšu iepakojums: 12 (3 iepakojumi pa 4) pildspalvveida pilnšļircēs.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvos uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1074/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Benepali 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VIDĒJĀ KASTĪTE VARĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMĀ (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benepali 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
saharoze, nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts,
ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

4 pildspalvveida pilnšļirces
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nevar pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

Pavelciet, lai atvērtu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvos uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Iznīcināšanas datums: _____

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1074/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Benepali 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KASTĪTE (50 mg 2 PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES) BEZ BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Benepali 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
saharoze, nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts,
ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

2 pildspalvveida pilnšļirces
Nevar pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

Atvērt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Alternatīvos uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Benepali 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
UZLĪME (50 mg PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Benepali 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
etanercept
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg/1 ml

6. CITA

Pacienta kartīte
Benepali
etanercept

Šī kartīte satur svarīgu drošuma informāciju, kas Jums jāzina pirms Benepali saņemšanas un ārstēšanas ar Benepali laikā. Ja Jūs nesaprotat šo informāciju, lūdziet ārstam to Jums izskaidrot.

- Uzrādiet šo kartīti jebkuram ārstam, kas ir iesaistīts Jūsu vai Jūsu bērna ārstēšanā.

Infekcijas

Benepali var paaugstināt infekciju risku, kas var būt nopietnas.

- Nelietojiet Benepali, ja Jums ir infekcija. Ja Jums ir šaubas, jautājiet ārstam.
- Ja Jums rodas simptomi, kas liecina par infekcijām, piemēram, drudzis, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums vai nespēks, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.
- Jūs ir jāizmeklē, vai Jums nav tuberkuloze (TB). Lūdziet ārstam ierakstīt pēdējo TB izmeklējumu datumus un rezultātus zemāk:

Tests: _____	Tests: _____
Datums: _____	Datums: _____
Rezultāti: _____	Rezultāti: _____

- Lūdziet ārstam uzskaitīt citas Jūsu lietotās zāles, kas var paaugstināt infekcijas risku.

_____	_____
_____	_____
_____	_____

Cita informācija (lūdzu, aizpildiet)

Pacienta uzvārds, vārds: _____

Ārsta uzvārds, vārds: _____

Ārsta tālrunis: _____

- Nēsājiet šo kartīti līdz 2 mēnešus pēc Benepali pēdējās devas lietošanas, jo nevēlamās blakusparādības var rasties pēc Benepali pēdējās devas lietošanas.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Benepali 25 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē etanercept

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums izsniegs arī Pacienta kartīti, kas satur svarīgu drošuma informāciju, kas Jums jāzina pirms Benepali saņemšanas un ārstēšanas ar Benepali laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Benepali un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Benepali lietošanas
3. Kā lietot Benepali
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Benepali
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par lietošanu (skatīt nākamajā lappusē)

1. Kas ir Benepali un kādam nolūkam to lieto

Benepali satur aktīvo vielu etanerceptu.

Benepali ir zāles, kas sastāv no divām cilvēka olbaltumvielām. Tās bloķē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. Benepali darbojas, samazinot ar noteiktām slimībām saistītu iekaisumu.

Pieaugušajiem (sākot no 18 gadu vecuma) Benepali var lietot:

- vidēji smaga vai smaga **reimatoīdā artrīta**;
- **psoriātiskā artrīta**;
- smaga **aksiāla spondiloartrīta**, tajā skaitā **ankilozējošā spondilīta**;
- vidēji smagas vai smagas **perēkļveida psoriāzes** gadījumā.

Katrā gadījumā Benepali parasti lieto, ja citas plaši lietotas ārstēšanas nav bijušas pietiekami efektīvas vai nav Jums piemērotas.

Reimatoīdā artrīta gadījumā Benepali parasti lieto kombinācijā ar metotreksātu, lai gan to var arī lietot vienu pašu, ja metotreksāta terapija Jums nav piemērota. Gan lietojot vienu pašu, gan kombinācijā ar metotreksātu, Benepali var aizkavēt reimatoīdā artrīta izraisītos locītavu bojājumus un uzlabot Jūsu spējas veikt parastās ikdienas aktivitātes.

Psoriātiskā artrīta pacientiem ar vairāku locītavu bojājumu Benepali var uzlabot spējas veikt parastās ikdienas aktivitātes.

Pacientiem ar **vairākām simetriskām sāpīgām vai pietūkušām locītavām** (piemēram, pirkstu, plaukstu un pēdu locītavām) Benepali var aizkavēt slimības izraisīto locītavu strukturālo bojājumu attīstību.

Benepali nozīmē arī šādu slimību ārstēšanai bērniem un pusaudžiem:

- tālāk norādīto juvenīlā idiopātiskā artrīta veidu ārstēšanai, ja ārstēšana ar metotreksātu nav devusi rezultātus vai nav piemērota tiem:
- poliartrīts (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk;
- psoriātiskais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk;
- ar entezītu saistīts artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk un kuriem citas plaši izmantotās terapijas nav devušas rezultātus vai nav piemērotas;
- smaga perēkļveida psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk un kuriem nav adekvātas atbildes reakcijas uz (vai nedrīkst lietot) fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms Benepali lietošanas

Nelietojiet Benepali šādos gadījumos:

- ja Jums vai Jūsu aprūpējamam bērnam ir **alerģija pret etanerceptu** vai kādu citu (6. punktā minēto) **šo zāļu sastāvdaļu**. Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Benepali lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums vai bērnam ir vai pastāv **nopietnas asins infekcijas**, ko sauc par sepsi, attīstības risks. Ja Jums ir šaubas, lūdzu, jautājiet ārstam;
- ja Jums vai bērnam ir **jebkāda veida infekcija**. Ja Jums ir šaubas, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Benepali lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Benepali injekcijas un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- **Infekcijas/operācija:** ja Jums vai bērnam rodas jauna infekcija vai paredzama liela operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar Benepali.
- **Infekcijas/diabēts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojis ar recidivējošām infekcijām vai Jums ir cukura diabēts vai citi stāvokļi, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas/novērošana:** pastāstiet ārstam, ja nesen esat ceļojis ārpus Eiropas. Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet ārstu. Ārsts var izlemt turpināt novērot Jūs vai bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad Jūs pārtraucat Benepali lietošanu.
- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri ārstēti ar Benepali, Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu, pirms sākat lietot Benepali. Tas var ietvert rūpīgu slimības vēstures ievākšanu, plaušu rentgenizmeklēšanu un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Pacienta kartītē. Ļoti svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja Jums vai bērnam ir bijusi tuberkuloze vai ja Jums ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kas ir slimojis ar tuberkulozi. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, nogurums, nedaudz paaugstināta temperatūra) vai rodas jebkura cita infekcija, nekavējoties pastāstiet ārstam.
- **Hepatīts B:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir vai kādreiz ir bijis B hepatīts. Ārstam ir jāpārbauda, vai Jums nav B hepatīta infekcija, pirms Jūs vai bērns uzsākat ārstēšanu ar Benepali. Ārstēšana ar Benepali var izraisīt B hepatīta atkārtotu aktivizēšanos pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums ir jāpārtrauc Benepali lietošana.

- **Hepatīts C:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir C hepatīts. Jūsu ārsts var vēlēties kontrolēt ārstēšanu ar Benepali, ja infekcijas gaita pasliktinās.
- **Asins slimības:** ja Jums vai bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgs drudzis, kakla iekaisums, zilumi, asiņošana vai bālums, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības. Šādi simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām izmaiņām asinīs, kuru dēļ var būt nepieciešama Benepali lietošanas pārtraukšana.
- **Nervu sistēmas un acu slimības:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neirīts (acu nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai Benepali ir piemērots ārstēšanas līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir bijusi sastrēguma sirds mazspēja, jo tādā gadījumā Benepali jālieto piesardzīgi.
- **Ļaundabīgs audzējs:** pirms Jums nozīmē Benepali, pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk bijusi limfoma (asins vēža veids) vai kāds cits ļaundabīgs audzējs. Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem slimība bijusi ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt augstāks par vidējo. Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto Benepali, var būt paaugstināts limfomas vai cita vēža attīstības risks. Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri saņēma etanerceptu vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā etanercepts, attīstījās ļaundabīgi audzēji, tajā skaitā neparasta veida, kas dažkārt beidzās letāli. Dažiem pacientiem, kuri saņēma Benepali, attīstījās ādas vēzis. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam mainās ādas izskats vai parādās veidojumi uz ādas.
- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Benepali lietošanas laikā Jums vai bērnam ir bijusi saskare ar vējbakām. Ārsts izlems, vai nepieciešama profilaktiska vējbaku ārstēšana.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** Benepali nedrīkst lietot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja Jūs vai Jūsu aprūpē esošais bērns agrāk esat pārmērīgi lietojis alkoholu.
- **Vegenera granulomatoze:** Benepali nav ieteicams Vegenera granulomatozes, retas iekaisīgas slimības, ārstēšanai. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir Vegenera granulomatoze, konsultējieties ar ārstu.
- **Pretdiabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir cukura diabēts vai Jūs lietojat zāles diabēta ārstēšanai. Ārsts var izlemt, vai Jums vai Jūsu bērnam nepieciešams mazāk pretdiabēta zāļu Benepali lietošanas laikā.
- **Vakcinācija:** dažas vakcīnas, piemēram, iekšķīgi lietojamo poliomielīta vakcīnu, nedrīkst lietot Benepali terapijas laikā. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pirms Jums vai Jūsu bērnam tiek veiktas vakcinācijas.

Bērni un pusaudži

Benepali nav paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg.

- **Vakcinācija:** ja iespējams, bērnam vakcinācija jāveic pirms Benepali lietošanas. Dažas vakcīnas, piemēram, perorālo poliomielīta vakcīnu, nedrīkst lietot, ārstējoties ar Benepali. Pirms Jums vai bērnam tiek veikta vakcinācija, konsultējieties ar ārstu.

Benepali nav ieteicams lietot bērniem ar poliartrītu vai progresējošu oligoartrītu līdz 2 gadu vecumam vai ja ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg, vai bērniem ar entezītu saistīto artrītu vai psoriātisko artrītu līdz 12 gadu vecumam vai ja ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg, vai arī bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam vai ja ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg.

Citas zāles un Benepali

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai bērns lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot (tajā skaitā anakinru, abataceptu un sulfasalazīnu).

Jūs vai bērns **nedrīkst lietot** Benepali ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā Benepali terapijas laikā un trīs nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāiesaka lietot piemērotu kontracepcijas metodi, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos.

Benepali grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmt Benepali, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits gadījumos, kad māte bija saņēmusi etanerceptu grūtniecības laikā, salīdzinot ar mātēm, kuras nebija saņēmušas etanerceptu vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet noteikts iedzimto defektu veids netika ziņots. Citā pētījumā tika atklāts, ka, mātei lietojot etanerceptu grūtniecības laikā, iedzimto defektu risks nebija palielināts. Ārsts Jums palīdzēs izlemēt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamos riskus Jūsu bērnam. Konsultējieties ar ārstu, ja Benepali terapijas laikā vēlaties barot bērnu ar krūti. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par Benepali lietošanu grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Informācija, vai Benepali lietošana ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, nav pieejama.

Benepali satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 25 mg, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Benepali

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums liekas, ka Benepali iedarbība ir pārāk stipra vai pārāk vāja, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lietošana pieaugušajiem pacientiem (no 18 gadu vecuma)

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts un aksiālais spondiloartrīts, tajā skaitā ankilozējošais spondilīts

Parastā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā zemādas injekcijas veidā. Tomēr ārsts var noteikt alternatīvu Benepali injekciju ievadīšanas biežumu.

Perēkļveida psoriāze

Parastā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Alternatīvi 50 mg var ievadīt divas reizes nedēļā līdz 12 nedēļas, kam seko 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts noteiks, cik ilgi Jums jālieto Benepali un vai būs nepieciešama atkārtota terapija. Ja pēc 12 nedēļām Benepali nebūs ietekmējis Jūsu stāvokli, ārsts var ieteikt Jums pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem vai pusaudžiem deva un ievadīšanas biežums ir atkarīgi no ķermeņa masas un slimības. Jūsu ārsts noteiks pareizo devu bērnam un izrakstīs atbilstošu etanercepta stiprumu.

Pediatriem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk, var lietot 25 mg devu, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg devu, ko ievada vienu reizi nedēļā, izmantojot fiksētas devas pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci.

Bērniem ir pieejamas citas etanerceptu saturošas zāles atbilstošā zāļu formā.

Poliartīta vai progresējoša oligoartrīta pacientiem, kas sasnieguši 2 gadu vecumu un kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu un kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk, parastā deva ir 25 mg, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg, ko ievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kas ir sasnieguši 6 gadu vecumu un kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk, parastā deva ir 50 mg, kas ir jāievada vienu reizi nedēļā. Ja Benepali pēc 12 nedēļām bērna stāvokli nebūs ietekmējis, ārsts, iespējams, tiks pārtraukt lietot šīs zāles.

Ārsts dos Jums sīkus norādījumus par atbilstošās devas sagatavošanu un nomērīšanu.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Benepali ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna lietošana).

Sīkāki norādījumi par to, kā injicēt Benepali, ir sniegti 7. punktā „Norādījumi par lietošanu”. Benepali šķīdumu nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai palīdzētu Jums atcerēties, kurā(-s) nedēļas dienā(-ās) jālieto Benepali, lietderīgi ir ierakstīt to dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis Benepali vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis vairāk Benepali nekā noteikts (vai nu injicējot pārāk daudz vienā reizē vai lietojot pārāk bieži), **nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.** Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat, ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Benepali

Ja Jūs esat aizmirsis injicēt devu, izdariet to, tiklīdz atcerieties, ja vien nākošā plānotā deva nav nākošajā dienā, tādā gadījumā aizmirstā deva ir jāizlaiž. Pēc tam turpiniet injicēt zāles parastajā dienā(-ās). Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā un tajā pašā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Benepali

Pēc pārtraukšanas Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja rodas kaut kas no tālāk minētā, Benepali vairs neinjicējiet. **Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.**

- Apgrūtināta rīšana vai elpošana.
- Sejas, rīkles, plaukstu vai pēdu pietūkums.
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta.
- Izteikti izsitumi, nieze vai nātrene (sarkani vai blāvi, parasti niezīši, pietūkumi uz ādas).

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju uz Benepali, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jūs ievērojat jebko no tālāk minētā, Jums vai bērnam var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

- **Nopietnu infekciju** (tajā skaitā pneimonijas, dziļo ādas infekciju, locītavu infekciju un asins infekciju) pazīmes, piemēram, augsta temperatūra, kas var būt vienlaicīgi ar klepu, elpas trūkums, drebuļi, vājums vai karsts, sarkans, jutīgs, čūlojošs laukums uz ādas vai locītavām.
- **Asins slimību** pazīmes, piemēram, asiņošana, zilumi vai bālums.
- **Nervu bojājuma** pazīmes, piemēram, nejutīgums vai tirpšana, redzes izmaiņas, sāpes acī vai vājuma parādīšanās rokā vai kājā.
- **Sirds mazspējas** vai **sirds mazspējas pastiprināšanās** pazīmes, piemēram, nogurums vai elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta kakla vai vēdera rajonā, elpas trūkums vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža pazīmes**: audzēji var ietekmēt jebkuru organisma daļu, ieskaitot ādu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarīgas no ļaundabīgā audzēja veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt ķermeņa masas zudums, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), pastāvīgs klepus, uztūkumi vai izaugumi uz ādas.
- **Autoimūnu reakciju pazīmes** (kad veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), piemēram, sāpes, nieze, vājums un elpošanas, domāšanas, jušanas vai redzes traucējumi.
- **Vilkēdes** vai **vilkēdei līdzīga sindroma** pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes, vai arī nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta, vai arī nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt letālas) blakusparādības. Ja rodas kaut kas no iepriekš minētā, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Citas blakusparādības

Zināmās Benepali nevēlamās blakusparādības sakārtotas šādās grupās, biežuma samazinājuma secībā.

- **Ļoti bieži** (var rasties biežāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
Infekcijas (tajā skaitā saaukstēšanās, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas), reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums) (visbiežāk tās veidojas pirmajā ārstēšanas mēnesī; dažiem pacientiem var novērot reakcijas nesen izmantotā injekcijas vietā); un galvassāpes.
- **Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)
Alerģiskas reakcijas, drudzis, izsitumi, nieze, antivielas pret normāliem audiem (autoantivielu veidošanās).
- **Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)
Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaits, mazs trombocītu skaits, ādas vēzis (izņemot melanomu), lokalizēts ādas pietūkums (angioedēma), nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezīti, pietūkumi uz ādas), acs iekaisums, psoriāze (jauna vai progresējoša), asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus, aknu analīžu rādītāju paaugstināšanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži), vēdera krampji un sāpes, caureja, ķermeņa masas samazināšanās vai asinis izkārnījumos (ar zarnu darbības traucējumiem saistītas problēmas).
- **Reti** (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)
Nopietnas alerģiskas reakcijas (tajā skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana),

limfoma (asins vēža veids), leikoze (asins un kaulu smadzeņu vēzis), melanoma (ādas vēža veids), vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits, nervu sistēmas slimības (ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums), tuberkuloze, jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums, epileptiskas lēkmes, vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt pārejoši izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums), ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čūlošanos un lobīšanos, aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts, pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks), imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze), plaušu iekaisums vai rētošanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk), lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām), oportunistiskās infekcijas (infekcijas, kas rodas novājinātās imūnās sistēmas dēļ), multiformā eritēma (iekaisuma izraisīti izsitumi uz ādas), ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums), nervu bojājums, tai skaitā Gijēna-Barē sindroms (nopietns stāvoklis, kas var ietekmēt elpošanu un bojāt orgānus), sīko filtru bojājumi nierēs, kas izraisa nieru darbības pasliktināšanos (glomerulonefrīts).

- **Ļoti reti** (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)
Kaulu smadzeņu, kas ražo vitāli svarīgās asins šūnas, mazspēja, toksiskā epidermas nekrolīze (dzīvībai bīstama ādas slimība).
- **Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Merkela šūnu vēzis (ādas vēža veids), Kapoši sarkoma (rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas), pārmērīga balto asins šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms), B hepatīta atkārtošanās (aknu infekcija), stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (muskuļu iekaisums un vājums ar izsitumiem uz ādas), pasliktināšanās, listerioze (baktērijas izraisīta infekcija).

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to biežums ir līdzīgas iepriekš aprakstītajam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Benepali

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pilnšļirces marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc šļirces izņemšanas no ledusskapja **nogaidiet aptuveni 30 minūtes, lai ļautu Benepali šķīdumam šļircē sasilt līdz istabas temperatūrai**. Nesasildiet jebkādā citā veidā. Pēc tam ir ieteicams nekavējoties izlietot.

Benepali var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 30°C (maksimāli) laika periodā līdz 31 dienai, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Benepali ir jāiznīcina, ja tas netiek

izlietots 31 dienas laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ir ieteicams pierakstīt datumu, kad Benepali ir izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura Benepali ir jāiznīcina (ne vairāk kā 31 dienu pēc izņemšanas no ledusskapja).

Apskatiet šķīdumu šļircē. Tam jābūt caurspīdīgam līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam vai gaiši dzeltenam, un tas var saturēt mazas baltas vai gandrīz caurspīdīgas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir parastais Benepali izskats. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīdums ir mainījis krāsu, palicis duļķains vai ja tajā ir citādākas daļiņas nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jums ir šaubas par šķīduma izskatu, konsultējieties ar farmaceitu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Benepali satur

- Aktīvā viela ir etanercepts. Katra pilnšļirce satur 25 mg etanercepta.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu „Benepali satur nātriju”).

Benepali ārējais izskats un iepakojums

Benepali ir pieejams kā pilnšļirce, kas satur dzidru līdz viegli opalescējošu, bezkrāsainu vai viegli iedzeltenu šķīdumu injekcijām (injekcija).

Benepali ir pieejams iepakojumos, kas satur 4 pilnšļirces, vairāku kastīšu iepakojumos, kas sastāv no 2 kastītēm ar 4 pilnšļircēm katrā kastītē, un vairāku kastīšu iepakojumos, kas sastāv no 6 kastītēm ar 4 pilnšļircēm katrā kastītē. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvnīecību:

Belgiē/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Magyarország

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

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 344

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Norādījumi par lietošanu

Pirms Benepali lietošanas uzsākšanas un katru reizi, kad Jūs saņemat jaunu zāļu recepti, izlasiet norādījumus par lietošanu. Tajos var būt jauna informācija.

- **Nemēģiniet** injicēt zāles pats, ja vien ārsts vai medmāsa nav parādījuši Jums, kā to darīt.

Vienreizējas lietošanas pilnšļirce satur vienu 25 mg Benepali devu.

Atrodiet labi apgaismotu, tīru virsmu un salieciet uz tās visu nepieciešamo aprīkojumu.

- **Jaunu Benepali pilnšļirci**



- Nesakratiet pilnšļirci.

Iepakojumā nav iekļauts:

- **1 spirta tampons, marles salvete un plāksteris;**



- **asiem priekšmetiem paredzēts kontainers.**



A. Pirms uzsākšanas

1. Apskatiet pilnšļirci:

pārbaudiet derīguma termiņu uz pilnšļirces uzlīmes.

- **Nelietojiet** pilnšļirci pēc derīguma termiņa beigām.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā bijusi nomesta uz cietas virsmas. Sastāvdaļas pilnšļirces iekšpusē var būt bojātas.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja adatas uzgalis ir pazudis vai nav droši piestiprināts.

2. Apskatiet šķīdumu:

apskatiet zāles pilnšļircē.

Zālēm jābūt dzidrām līdz viegli opalescējošām, bezkrāsainām vai viegli iedzeltenām, un tās var saturēt mazas, baltas vai gandrīz caurspīdīgas olbaltumvielu daļiņas.

- **Nelietojiet** šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, duļķains vai ja tajā ir citādākas daļiņas nekā aprakstīts iepriekš.

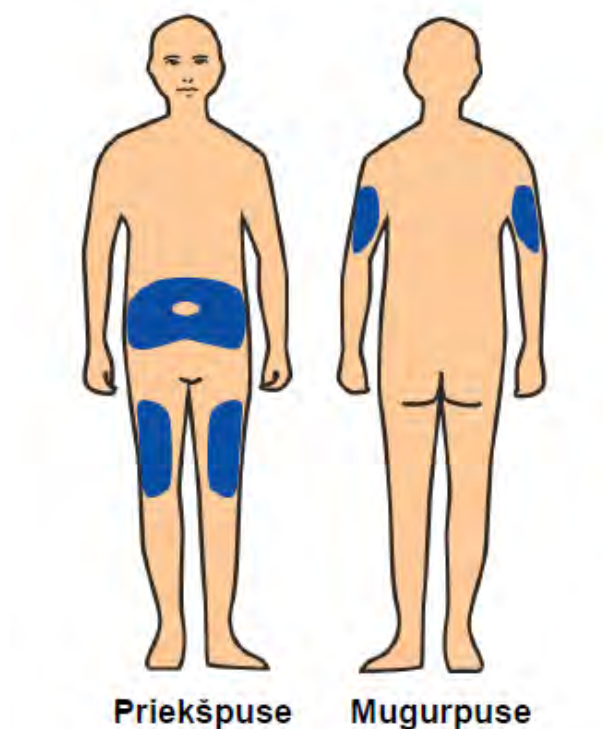
3. Ļaujiet zālēm sasilt līdz istabas temperatūrai:

pirms injicēšanas izņemiet vienu pilnšļirci no ledusskapja un atstājiet istabas temperatūrā uz vismaz 30 minūtēm.

Svarīgi ir padarīt zāļu injekciju vieglāku un daudz ērtāku.

- **Nenoņemiet** adatas uzgali, kamēr neesat gatavs injekcijai.
- **Neizmantojiet** Benepali sasildīšanai siltuma avotus, piemēram, mikroviļņu krāsni vai karstu ūdeni.

4. Izvēlieties injekcijas vietu:



Benepali pilnšīrce ir paredzēta subkutānai injekcijai. Tā jāinjicē augšstilbā, vēderā vai augšdelma mugurpusē (skatīt attēlu kreisajā pusē).

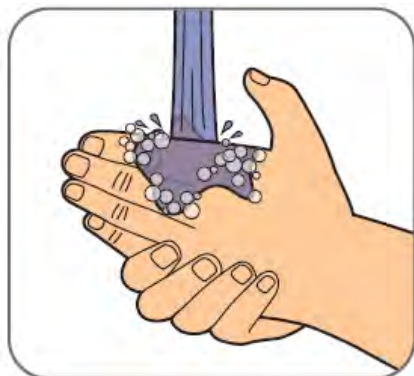
Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Ja Jūs injicējat vēderā, izvēlieties vietu, kas ir vismaz 5 cm attālumā no nabas.

- **Neinjicējiet** vietās, kas ir apsārtušas, cietas, jutīgas vai kurās ir zilumi.
- **Neinjicējiet** rētās vai strijās.
- Ja Jums ir psoriāze, **neinjicējiet** piepaceltos, sabiezētos, apsārtušos vai zvīņainos ādas laukumus vai bojājumus.

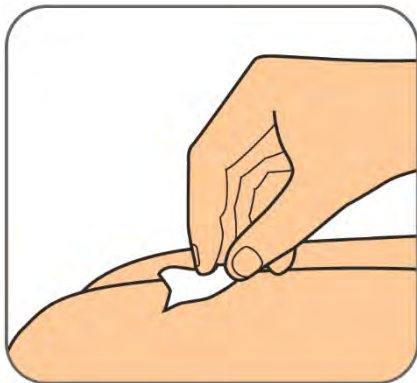
B. Injekcijas darbības

1. darbība



Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

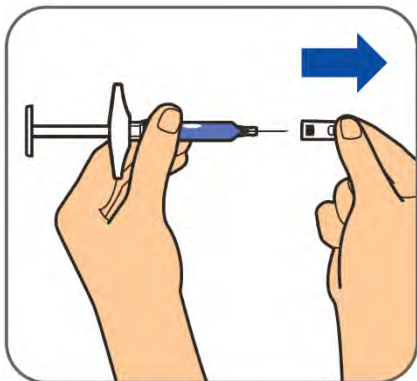
2. darbība



Noslaukiet ādu injekcijas vietā ar spirta tamponu.
Norādījumus par injekcijas vietas izvēli skatīt „Izvēlieties injekcijas vietu”.

- **Nepieskarieties** šai vietai vēlreiz pirms injekcijas.

3. darbība



Velkot adatas uzgali taisni, noņemiet to un izmetiet asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā.

Norādījumus par injekcijas vietas izvēli skatīt „Izvēlieties injekcijas vietu”.

- Noņemot adatas uzgali, **nesalieciet vai nesagriezi** to, jo tā var bojāt adatu.
- Noņemot adatas uzgali, **nepieskarieties** virzuļa kātam.
- **Nekad neuzlieciet atpakaļ uzgali.**

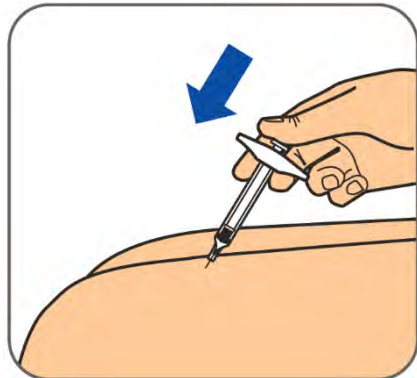
4. darbība



Maigi satveriet ādas kroku notīrītajā injekcijas vietā. Turiet pilnšļirci 45 grādu leņķī pret ādu. Ar ātru, strauju kustību (kā metot šautriņu) pilnībā ieduriet adatu ādā.

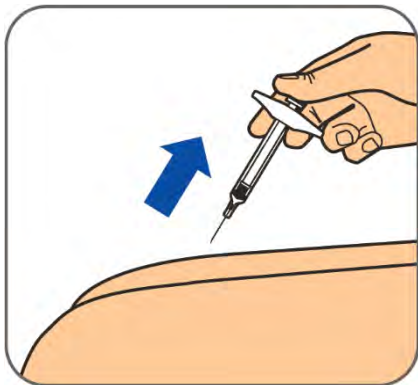
Pēc tam, kad adata ir pilnībā iedurta, Jūs varat atlaist satverto ādu.

5. darbība



Lēni spiediet virzuli uz leju, lai injicētu visu Benepali šķīdumu.

6. darbība



Kad šļirce ir tukša, izņemiet adatu no ādas tādā pašā leņķī, kādā to iedūrāt.

- **Nekad** neuzlieciet atpakaļ uzgali. Uzgaļa uzlikšana atpakaļ var izraisīt saduršanās ar adatu traumu.

Iznīcināšana



Izmetiet visu pilnšļirci apstiprinātā asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā.

Konsultējieties ar veselības aprūpes pakalpojumu sniedzēju par norādījumiem, kā pareizi iznīcināt pilnu asiem priekšmetiem paredzēto konteineru. Asiem priekšmetiem paredzēti konteineru var iegādāties vietējā aptiekā.

- **Neizmetiet** asiem priekšmetiem paredzēto konteineru sadzīves atkritumos.
- **Nenododiet** otrreizējai pārstrādei.
- **Nelietojiet** atkārtoti Benepali pilnšļirci.
- **Vienmēr uzglabā**jiet konteineru bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

C. Injekcijas vietas aprūpe

Ja injekcijas vietā ir asiņošana, piespiediet injekcijas vietai marles salveti.

- **Neberzējiet** injekcijas vietu.

Ja nepieciešams, nosedziet injekcijas vietu ar plāksteri.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Benepali 50 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē etanercept

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums izsniegs arī Pacienta kartīti, kas satur svarīgu drošuma informāciju, kas Jums jāzina pirms Benepali saņemšanas un ārstēšanas ar Benepali laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Benepali un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Benepali lietošanas
3. Kā lietot Benepali
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Benepali
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par lietošanu (skatīt nākamajā lappusē)

1. Kas ir Benepali un kādam nolūkam to lieto

Benepali satur aktīvo vielu etanerceptu.

Benepali ir zāles, kas sastāv no divām cilvēka olbaltumvielām. Tās bloķē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. Benepali darbojas, samazinot ar noteiktām slimībām saistītu iekaisumu.

Pieaugušajiem (sākot no 18 gadu vecuma) Benepali var lietot:

- vidēji smaga vai smaga **reimatoīdā artrīta**;
- **psoriātiskā artrīta**;
- smaga **aksiāla spondiloartrīta**, tajā skaitā **ankilozējošā spondilīta**;
- vidēji smagas vai smagas **perēkļveida psoriāzes** gadījumā.

Katrā gadījumā Benepali parasti lieto, ja citas plaši lietotas ārstēšanas nav bijušas pietiekami efektīvas vai nav Jums piemērotas.

Reimatoīdā artrīta gadījumā Benepali parasti lieto kombinācijā ar metotreksātu, lai gan to var arī lietot vienu pašu, ja metotreksāta terapija Jums nav piemērota. Gan lietojot vienu pašu, gan kombinācijā ar metotreksātu, Benepali var aizkavēt reimatoīdā artrīta izraisītos locītavu bojājumus un uzlabot Jūsu spējas veikt parastās ikdienas aktivitātes.

Psoriātiskā artrīta pacientiem ar vairāku locītavu bojājumu Benepali var uzlabot spējas veikt parastās ikdienas aktivitātes.

Pacientiem ar **vairākām simetriskām sāpīgām vai pietūkušām locītavām** (piemēram, pirkstu, plaukstu un pēdu locītavām) Benepali var aizkavēt slimības izraisīto locītavu strukturālo bojājumu attīstību.

Benepali nozīmē arī šādu slimību ārstēšanai bērniem un pusaudžiem:

- tālāk norādīto juvenīlā idiopātiskā artrīta veidu ārstēšanai, ja ārstēšana ar metotreksātu nav devusi rezultātus vai nav piemērota tiem:
- poliartrīts (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk;
- psoriātiskais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk;
- ar entezītu saistīts artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk un kuriem citas plaši izmantotās terapijas nav devušas rezultātus vai nav piemērotas;
- smaga perēkļveida psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk un kuriem nav adekvātas atbildes reakcijas uz (vai nedrīkst lietot) fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms Benepali lietošanas

Nelietojiet Benepali šādos gadījumos:

- ja Jums vai Jūsu aprūpējamam bērnam ir **alerģija pret etanerceptu** vai kādu citu (6. punktā minēto) **šo zāļu sastāvdaļu**. Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Benepali lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums vai bērnam ir vai pastāv **nopietnas asins infekcijas**, ko sauc par sepsi, attīstības risks. Ja Jums ir šaubas, lūdzu, jautājiet ārstam;
- ja Jums vai bērnam ir **jebkāda veida infekcija**. Ja Jums ir šaubas, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Benepali lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Benepali injekcijas un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- **Infekcijas/operācija:** ja Jums vai bērnam rodas jauna infekcija vai paredzama liela operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar Benepali.
- **Infekcijas/diabēts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojis ar recidivējošām infekcijām vai Jums ir cukura diabēts vai citi stāvokļi, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas/novērošana:** pastāstiet ārstam, ja nesen esat ceļojis ārpus Eiropas. Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet ārstu. Ārsts var izlemt turpināt novērot Jūs vai bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad Jūs pārtraucat Benepali lietošanu.
- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri ārstēti ar Benepali, Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu, pirms sākat lietot Benepali. Tas var ietvert rūpīgu slimības vēstures ievākšanu, plaušu rentgenizmeklēšanu un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Pacienta kartītē. Ļoti svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja Jums vai bērnam ir bijusi tuberkuloze vai ja Jums ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kas ir slimojis ar tuberkulozi. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, nogurums, nedaudz paaugstināta temperatūra) vai rodas jebkura cita infekcija, nekavējoties pastāstiet ārstam.
- **Hepatīts B:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir vai kādreiz ir bijis B hepatīts. Ārstam ir jāpārbauda, vai Jums nav B hepatīta infekcija, pirms Jūs vai bērns uzsākat ārstēšanu ar Benepali. Ārstēšana ar Benepali var izraisīt B hepatīta atkārtotu aktivizēšanos pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums ir jāpārtrauc Benepali lietošana.

- **Hepatīts C:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir C hepatīts. Jūsu ārsts var vēlēties kontrolēt ārstēšanu ar Benepali, ja infekcijas gaita pasliktinās.
- **Asins slimības:** ja Jums vai bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgs drudzis, kakla iekaisums, zilumi, asiņošana vai bālums, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības. Šādi simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām izmaiņām asinīs, kuru dēļ var būt nepieciešama Benepali lietošanas pārtraukšana.
- **Nervu sistēmas un acu slimības:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neirīts (acu nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai Benepali ir piemērots ārstēšanas līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir bijusi sastrēguma sirds mazspēja, jo tādā gadījumā Benepali jālieto piesardzīgi.
- **Ļaundabīgs audzējs:** pirms Jums nozīmē Benepali, pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk bijusi limfoma (asins vēža veids) vai kāds cits ļaundabīgs audzējs. Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem slimība bijusi ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt augstāks par vidējo. Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto Benepali, var būt paaugstināts limfomas vai cita vēža attīstības risks. Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri saņēma etanerceptu vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā etanercepts, attīstījās ļaundabīgi audzēji, tajā skaitā neparasta veida, kas dažkārt beidzās letāli. Dažiem pacientiem, kuri saņēma Benepali, attīstījās ādas vēzis. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam mainās ādas izskats vai parādās veidojumi uz ādas.
- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Benepali lietošanas laikā Jums vai bērnam ir bijusi saskare ar vējbakām. Ārsts izlems, vai nepieciešama profilaktiska vējbaku ārstēšana.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** Benepali nedrīkst lietot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja Jūs vai Jūsu aprūpē esošais bērns agrāk esat pārmērīgi lietojis alkoholu.
- **Vegenera granulomatoze:** Benepali nav ieteicams Vegenera granulomatozes, retas iekaisīgas slimības, ārstēšanai. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir Vegenera granulomatoze, konsultējieties ar ārstu.
- **Pretdiabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir cukura diabēts vai Jūs lietojat zāles diabēta ārstēšanai. Ārsts var izlemt, vai Jums vai Jūsu bērnam nepieciešams mazāk pretdiabēta zāļu Benepali lietošanas laikā.
- **Vakcinācija:** dažas vakcīnas, piemēram, iekšķīgi lietojamo poliomielīta vakcīnu, nedrīkst lietot Benepali terapijas laikā. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pirms Jums vai Jūsu bērnam tiek veiktas vakcinācijas.

Bērni un pusaudži

Benepali nav paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg.

- **Vakcinācija:** ja iespējams, bērnam vakcinācija jāveic pirms Benepali lietošanas. Dažas vakcīnas, piemēram, perorālo poliomielīta vakcīnu, nedrīkst lietot, ārstējoties ar Benepali. Pirms Jums vai bērnam tiek veikta vakcinācija, konsultējieties ar ārstu.

Benepali nav ieteicams lietot bērniem ar poliartrītu vai progresējošu oligoartrītu līdz 2 gadu vecumam vai ja ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg, vai bērniem ar entezītu saistīto artrītu vai psoriātisko artrītu līdz 12 gadu vecumam vai ja ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg, vai arī bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam vai ja ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg.

Citas zāles un Benepali

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai bērns lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot (tajā skaitā anakinru, abataceptu un sulfasalazīnu).

Jūs vai bērns **nedrīkst lietot** Benepali ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā Benepali terapijas laikā un trīs nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāiesaka lietot piemērotu kontracepcijas metodi, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos.

Benepali grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat Benepali, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits gadījumos, kad māte bija saņēmusi etanerceptu grūtniecības laikā, salīdzinot ar mātēm, kuras nebija saņēmušas etanerceptu vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet noteikts iedzimto defektu veids netika ziņots. Citā pētījumā tika atklāts, ka, mātei lietojot etanerceptu grūtniecības laikā, iedzimto defektu risks nebija palielināts. Ārsts Jums palīdzēs izlemēt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamos riskus Jūsu bērnam. Konsultējieties ar ārstu, ja Benepali terapijas laikā vēlaties barot bērnu ar krūti. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par Benepali lietošanu grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Informācija, vai Benepali lietošana ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, nav pieejama.

Benepali satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 50 mg, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Benepali

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums liekas, ka Benepali iedarbība ir pārāk stipra vai pārāk vāja, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lietošana pieaugušajiem pacientiem (no 18 gadu vecuma)

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts un aksiālais spondiloartrīts, tajā skaitā ankilozējošais spondilīts

Parastā deva ir 50 mg vienu reizi nedēļā zemādas injekcijas veidā.

Tomēr ārsts var noteikt alternatīvu Benepali injekciju ievadīšanas biežumu.

Perēkļveida psoriāze

Parastā deva ir 50 mg vienu reizi nedēļā.

Alternatīvi 50 mg var ievadīt divas reizes nedēļā līdz 12 nedēļas, kam seko 50 mg ievadīšana vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts noteiks, cik ilgi Jums jālieto Benepali un vai būs nepieciešama atkārtota terapija. Ja pēc 12 nedēļām Benepali nebūs ietekmējis Jūsu stāvokli, ārsts var ieteikt Jums pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem vai pusaudžiem deva un ievadīšanas biežums ir atkarīgi no ķermeņa masas un slimības. Jūsu ārsts noteiks pareizo devu bērnam un izrakstīs atbilstošu etanercepta stiprumu.

Pediatriskiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk, var lietot 25 mg devu, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg devu, ko ievada vienu reizi nedēļā, izmantojot fiksētas devas pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci.

Bērniem ir pieejamas citas etanerceptu saturošas zāles atbilstošā zāļu formā.

Poliartīta vai progresējoša oligoartīta pacientiem, kas sasnieguši 2 gadu vecumu un kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu un kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk, parastā deva ir 25 mg, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg, ko ievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kas ir sasnieguši 6 gadu vecumu un kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk, parastā deva ir 50 mg, kas ir jāievada vienu reizi nedēļā. Ja Benepali pēc 12 nedēļām bērna stāvokli nebūs ietekmējis, ārsts, iespējams, tiks pārtraukt lietot šīs zāles.

Ārsts dos Jums sīkus norādījumus par atbilstošās devas sagatavošanu un nomērīšanu.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Benepali ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna lietošana).

Sīkākā norādījumi par to, kā injicēt Benepali, ir sniegti 7. punktā „Norādījumi par lietošanu”. Benepali šķīdumu nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai palīdzētu Jums atcerēties, kurā(-s) nedēļas dienā(-ās) jālieto Benepali, lietderīgi ir ierakstīt to dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis Benepali vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis vairāk Benepali nekā noteikts (vai nu injicējot pārāk daudz vienā reizē vai lietojot pārāk bieži), **nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.** Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat, ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Benepali

Ja Jūs esat aizmirsis injicēt devu, izdariet to, tiklīdz atcerieties, ja vien nākošā plānotā deva nav nākošajā dienā, tādā gadījumā aizmirstā deva ir jāizlaiž. Pēc tam turpiniet injicēt zāles parastajā dienā(-ās). Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā un tajā pašā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Benepali

Pēc pārtraukšanas Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja rodas kaut kas no tālāk minētā, Benepali vairs neinjicējiet. **Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.**

- Apgrūtināta rīšana vai elpošana.
- Sejas, rīkles, plaukstu vai pēdu pietūkums.
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta.
- Izteikti izsitumi, nieze vai nātrene (sarkani vai blāvi, parasti niezīti, pietūkumi uz ādas).

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju uz Benepali, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jūs ievērojat jebko no tālāk minētā, Jums vai bērnam var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

- **Nopietnu infekciju** (tajā skaitā pneimonijas, dziļo ādas infekciju, locītavu infekciju un asins infekciju) pazīmes, piemēram, augsta temperatūra, kas var būt vienlaicīgi ar klepu, elpas trūkums, drebuļi, vājums vai karsts, sarkans, jutīgs, čūlojošs laukums uz ādas vai locītavām.
- **Asins slimību** pazīmes, piemēram, asiņošana, zilumi vai bālums.
- **Nervu bojājuma** pazīmes, piemēram, nejutīgums vai tirpšana, redzes izmaiņas, sāpes acī vai vājuma parādīšanās rokā vai kājā.
- **Sirds mazspējas** vai **sirds mazspējas pastiprināšanās** pazīmes, piemēram, nogurums vai elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta kakla vai vēdera rajonā, elpas trūkums vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža pazīmes:** audzēji var ietekmēt jebkuru organisma daļu, ieskaitot ādu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarīgas no ļaundabīgā audzēja veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt ķermeņa masas zudums, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), pastāvīgs klepus, uztūkumi vai izaugumi uz ādas.
- **Autoimūnu reakciju pazīmes** (kad veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), piemēram, sāpes, nieze, vājums un elpošanas, domāšanas, jušanas vai redzes traucējumi.
- **Vilkēdes** vai **vilkēdei līdzīga sindroma** pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes, vai arī nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta, vai arī nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt letālas) blakusparādības. Ja rodas kaut kas no iepriekš minētā, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Citas blakusparādības

Zināmās Benepali nevēlamās blakusparādības sakārtotas šādās grupās, biežuma samazinājuma secībā.

- **Ļoti bieži** (var rasties biežāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
Infekcijas (tajā skaitā saaukstēšanās, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas), reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums) (visbiežāk tās veidojas pirmajā ārstēšanas mēnesī; dažiem pacientiem var novērot reakcijas nesen izmantotā injekcijas vietā); un galvassāpes.
- **Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)
Alerģiskas reakcijas, drudzis, izsitumi, nieze, antivielas pret normāliem audiem (autoantivielu veidošanās).
- **Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)
Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaits, mazs trombocītu skaits, ādas vēzis (izņemot melanomu), lokalizēts ādas pietūkums (angioedēma), nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezīti, pietūkumi uz ādas), acs iekaisums, psoriāze (jauna vai progresējoša), asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus, aknu analīžu rādītāju paaugstināšanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži), vēdera krampji un sāpes, caureja, ķermeņa masas samazināšanās vai asinis izkārnījumos (ar zarnu darbības traucējumiem saistītas problēmas).
- **Reti** (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)
Nopietnas alerģiskas reakcijas (tajā skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana),

limfoma (asins vēža veids), leikoze (asins un kaulu smadzeņu vēzis), melanoma (ādas vēža veids), vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits, nervu sistēmas slimības (ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums), tuberkuloze, jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums, epileptiskas lēkmes, vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt pārejoši izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums), ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čūlošanos un lobīšanos, aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts, pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks), imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze), plaušu iekaisums vai rētošanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk), lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām), oportunistiskās infekcijas (infekcijas, kas rodas novājinātās imūnās sistēmas dēļ), multiformā eritēma (iekaisuma izraisīti izsitumi uz ādas), ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums), nervu bojājums, tai skaitā Gijēna-Barē sindroms (nopietns stāvoklis, kas var ietekmēt elpošanu un bojāt orgānus), sīko filtru bojājumi nierēs, kas izraisa nieru darbības pasliktināšanos (glomerulonefrīts).

- **Ļoti reti** (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)
Kaulu smadzeņu, kas ražo vitāli svarīgās asins šūnas, mazspēja, toksiskā epidermas nekrolīze (dzīvībai bīstama ādas slimība).
- **Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Merkela šūnu vēzis (ādas vēža veids), Kapoši sarkoma (rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas), pārmērīga balto asins šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms), B hepatīta atkārtošanās (aknu infekcija), stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (muskuļu iekaisums un vājums ar izsitumiem uz ādas), pasliktināšanās, listerioze (baktērijas izraisīta infekcija).

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to biežums ir līdzīgas iepriekš aprakstītajam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Benepali

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pilnšļirces marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc šļirces izņemšanas no ledusskapja **nogaidiet aptuveni 30 minūtes, lai ļautu Benepali šķīdumam šļircē sasilt līdz istabas temperatūrai**. Nesasildiet jebkādā citā veidā. Pēc tam ir ieteicams nekavējoties izlietot.

Benepali var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 30°C (maksimāli) laika periodā līdz 31 dienai, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Benepali ir jāiznīcina, ja tas netiek

izlietots 31 dienas laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ir ieteicams pierakstīt datumu, kad Benepali ir izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura Benepali ir jāiznīcina (ne vairāk kā 31 dienu pēc izņemšanas no ledusskapja).

Apskatiet šķīdumu šļircē. Tam jābūt caurspīdīgam līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam vai gaiši dzeltenam, un tas var saturēt mazas baltas vai gandrīz caurspīdīgas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir parastais Benepali izskats. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīdums ir mainījis krāsu, palicis duļķains vai ja tajā ir citādākas daļiņas nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jums ir šaubas par šķīduma izskatu, konsultējieties ar farmaceitu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Benepali satur

- Aktīvā viela ir etanercepts. Katra pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu „Benepali satur nātriju”).

Benepali ārējais izskats un iepakojums

Benepali ir pieejams kā pilnšļirce, kas satur dzidru līdz viegli opalescējošu, bezkrāsainu vai viegli iedzeltenu šķīdumu injekcijām (injekcija).

Benepali ir pieejams iepakojumos, kas satur 4 pilnšļirces, un vairāku kastīšu iepakojumos, kas sastāv no 3 kastītēm, katra no tām satur 4 pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Magyarország

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

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 344

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

7. Norādījumi par lietošanu

Pirms Benepali lietošanas uzsākšanas un katru reizi, kad Jūs saņemat jaunu zāļu recepti, izlasiet norādījumus par lietošanu. Tajos var būt jauna informācija.

- **Nemēģiniet** injicēt zāles pats, ja vien ārsts vai medmāsa nav parādījuši Jums, kā to darīt.

Vienreizējas lietošanas pilnšļirce satur vienu 50 mg Benepali devu.

Atrodiet labi apgaismotu, tīru virsmu un salieciet uz tās visu nepieciešamo aprīkojumu.

- **Jaunu Benepali pilnšļirci**



- Nesakratiet pilnšļirci.

Iepakojumā nav iekļauts:

- 1 spirta tampons, marles salvete un plāksteris;



- asiem priekšmetiem paredzēts kontainers.



A. Pirms uzsākšanas

1. Apskatiet pilnšļirci:

pārbaudiet derīguma termiņu uz pilnšļirces uzlīmes.

- **Nelietojiet** pilnšļirci pēc derīguma termiņa beigām.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā bijusi nomesta uz cietas virsmas. Sastāvdaļas pilnšļirces iekšpusē var būt bojātas.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja adatas uzgalis ir pazudis vai nav droši piestiprināts.

2. Apskatiet šķīdumu:

apskatiet zāles pilnšļircē.

Zālēm jābūt dzidrām līdz viegli opalescējošām, bezkrāsainām vai viegli iedzeltenām, un tās var saturēt mazas, baltas vai gandrīz caurspīdīgas olbaltumvielu daļiņas.

- **Nelietojiet** šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, duļķains vai ja tajā ir citādākas daļiņas nekā aprakstīts iepriekš.

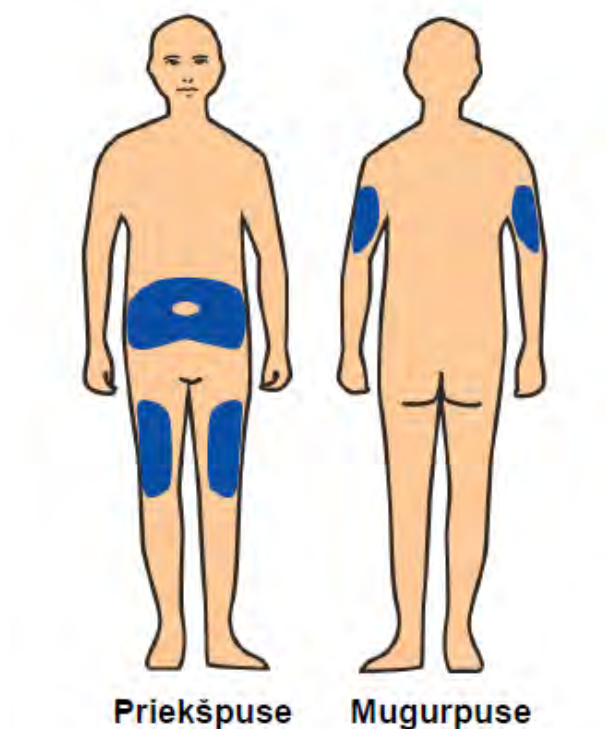
3. Ļaujiet zālēm sasilt līdz istabas temperatūrai:

pirms injicēšanas izņemiet vienu pilnšļirci no ledusskapja un atstājiet istabas temperatūrā uz vismaz 30 minūtēm.

Svarīgi ir padarīt zāļu injekciju vieglāku un daudz ērtāku.

- **Nenoņemiet** adatas uzgali, kamēr neesat gatavs injekcijai.
- **Neizmantojiet** Benepali sasildīšanai siltuma avotus, piemēram, mikroviļņu krāsni vai karstu ūdeni.

4. Izvēlieties injekcijas vietu:



Benepali pilnšīrce ir paredzēta subkutānai injekcijai. Tā jāinjicē augšstilbā, vēderā vai augšdelma mugurpusē (skatīt attēlu kreisajā pusē).

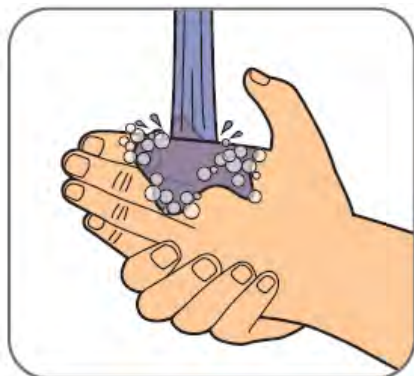
Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Ja Jūs injicējat vēderā, izvēlieties vietu, kas ir vismaz 5 cm attālumā no nabas.

- **Neinjicējiet** vietās, kas ir apsārtušas, cietas, jutīgas vai kurās ir zilumi.
- **Neinjicējiet** rētās vai strijās.
- Ja Jums ir psoriāze, **neinjicējiet** piepaceltos, sabiezētos, apsārtušos vai zvīņainos ādas laukumus vai bojājumus.

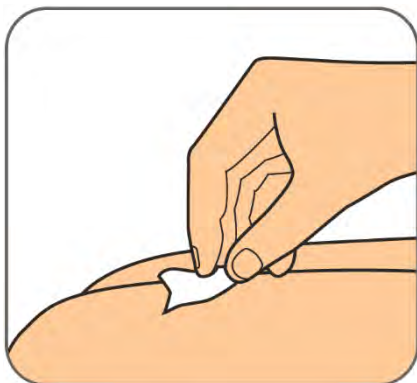
B. Injekcijas darbības

1. darbība



Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

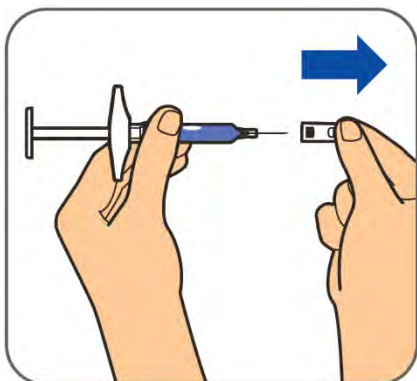
2. darbība



Noslaukiet ādu injekcijas vietā ar spirta tamponu.
Norādījumus par injekcijas vietas izvēli skatīt „Izvēlieties injekcijas vietu”.

- **Nepieskarieties** šai vietai vēlreiz pirms injekcijas.

3. darbība



Velkot adatas uzgali taisni, noņemiet to un izmetiet asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā.

Norādījumus par injekcijas vietas izvēli skatīt „Izvēlieties injekcijas vietu”.

- Noņemot adatas uzgali, **nesalieciet vai nesagrieziet** to, jo tā var bojāt adatu.
- Noņemot adatas uzgali, **nepieskarieties** virzuļa kātam.
- **Nekad neuzlieciet atpakaļ uzgali.**

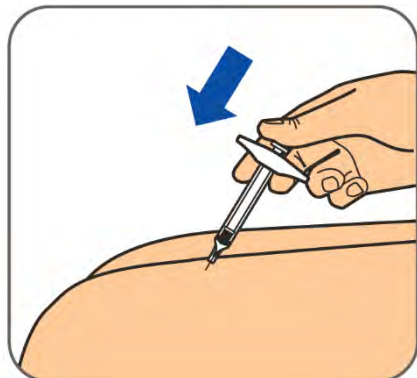
4. darbība



Maigi satveriet ādas kroku notīrītajā injekcijas vietā.
Turiet pilnšļirci 45 grādu leņķī pret ādu. Ar ātru, strauju kustību (kā metot šautriņu) pilnībā ieduriet adatu ādā.

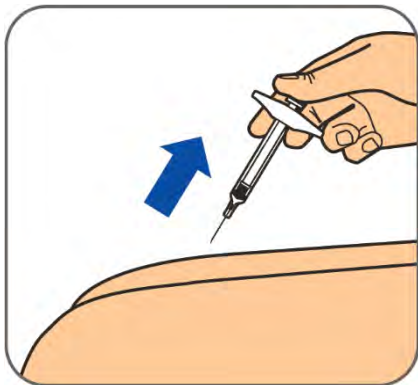
Pēc tam, kad adata ir pilnībā iedurta, Jūs varat atlaist satverto ādu.

5. darbība



Lēni spiediet virzuli uz leju, lai injicētu visu Benepali šķīdumu.

6. darbība



Kad šļirce ir tukša, izņemiet adatu no ādas tādā pašā leņķī, kādā to iedūrāt.

- **Nekad** neuzlieciet atpakaļ uzgali. Uzgaļa uzlikšana atpakaļ var izraisīt saduršanās ar adatu traumu.

Iznīcināšana



Izmetiet visu pilnšļirci apstiprinātā asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā.

Konsultējieties ar veselības aprūpes pakalpojumu sniedzēju par norādījumiem, kā pareizi iznīcināt pilnu asiem priekšmetiem paredzēto konteineru. Asiem priekšmetiem paredzēti konteineru var iegādāties vietējā aptiekā.

- **Neizmetiet** asiem priekšmetiem paredzēto konteineru sadzīves atkritumos.
- **Nenododiet** otrreizējai pārstrādei.
- **Nelietojiet** atkārtoti Benepali pilnšļirci.
- **Vienmēr uzglabā** konteineru bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

C. Injekcijas vietas aprūpe

Ja injekcijas vietā ir asiņošana, piespiediet injekcijas vietai marles salveti.

- **Neberzējiet** injekcijas vietu.

Ja nepieciešams, nosedziet injekcijas vietu ar plāksteri.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Benepali 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē etanercept

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums izsniegs arī Pacienta kartīti, kas satur svarīgu drošuma informāciju, kas Jums jāzina pirms Benepali saņemšanas un ārstēšanas ar Benepali laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Benepali un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Benepali lietošanas
3. Kā lietot Benepali
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Benepali
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par lietošanu (skatīt nākamajā lappusē)

1. Kas ir Benepali un kādam nolūkam to lieto

Benepali satur aktīvo vielu etanerceptu.

Benepali ir zāles, kas sastāv no divām cilvēka olbaltumvielām. Tās bloķē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. Benepali darbojas, samazinot ar noteiktām slimībām saistītu iekaisumu.

Pieaugušajiem (sākot no 18 gadu vecuma) Benepali var lietot:

- vidēji smaga vai smaga **reimatoīdā artrīta**;
- **psoriātiskā artrīta**;
- smaga **aksiāla spondiloartrīta**, tajā skaitā **ankilozējošā spondilīta**;
- vidēji smagas vai smagas **perēkļveida psoriāzes** gadījumā.

Katrā gadījumā Benepali parasti lieto, ja citas plaši lietotas ārstēšanas nav bijušas pietiekami efektīvas vai nav Jums piemērotas.

Reimatoīdā artrīta gadījumā Benepali parasti lieto kombinācijā ar metotreksātu, lai gan to var arī lietot vienu pašu, ja metotreksāta terapija Jums nav piemērota. Gan lietojot vienu pašu, gan kombinācijā ar metotreksātu, Benepali var aizkavēt reimatoīdā artrīta izraisītos locītavu bojājumus un uzlabot Jūsu spējas veikt parastās ikdienas aktivitātes.

Psoriātiskā artrīta pacientiem ar vairāku locītavu bojājumu Benepali var uzlabot spējas veikt parastās ikdienas aktivitātes.

Pacientiem ar **vairākām simetriskām sāpīgām vai pietūkušām locītavām** (piemēram, pirkstu, plaukstas un pēdu locītavām) Benepali var aizkavēt slimības izraisīto locītavu strukturālo bojājumu attīstību.

Benepali nozīmē arī šādu slimību ārstēšanai bērniem un pusaudžiem:

- tālāk norādīto juvenīlā idiopātiskā artrīta veidu ārstēšanai, ja ārstēšana ar metotreksātu nav devusi rezultātus vai nav piemērota tiem:
- poliartrīts (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk;
- psoriātiskais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk;
- ar entezītu saistīts artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk un kuriem citas plaši izmantotās terapijas nav devušas rezultātus vai nav piemērotas;
- smaga perēkļveida psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk un kuriem nav adekvātas atbildes reakcijas uz (vai nedrīkst lietot) fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms Benepali lietošanas

Nelietojiet Benepali šādos gadījumos:

- ja Jums vai Jūsu aprūpējamam bērnam ir **alerģija pret etanerceptu** vai kādu citu (6. punktā minēto) **šo zāļu sastāvdaļu**. Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Benepali lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums vai bērnam ir vai pastāv **nopietnas asins infekcijas**, ko sauc par sepsi, attīstības risks. Ja Jums ir šaubas, lūdzu, jautājiet ārstam;
- ja Jums vai bērnam ir **jebkāda veida infekcija**. Ja Jums ir šaubas, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Benepali lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Benepali injekcijas un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- **Infekcijas/operācija:** ja Jums vai bērnam rodas jauna infekcija vai paredzama liela operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar Benepali.
- **Infekcijas/diabēts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojis ar recidivējošām infekcijām vai Jums ir cukura diabēts vai citi stāvokļi, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas/novērošana:** pastāstiet ārstam, ja nesen esat ceļojis ārpus Eiropas. Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet ārstu. Ārsts var izlemt turpināt novērot Jūs vai bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad Jūs pārtraucat Benepali lietošanu.
- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri ārstēti ar Benepali, Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu, pirms sākat lietot Benepali. Tas var ietvert rūpīgu slimības vēstures ievākšanu, plaušu rentgenizmeklēšanu un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Pacienta kartītē. Ļoti svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja Jums vai bērnam ir bijusi tuberkuloze vai ja Jums ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kas ir slimojis ar tuberkulozi. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, nogurums, nedaudz paaugstināta temperatūra) vai rodas jebkura cita infekcija, nekavējoties pastāstiet ārstam.
- **Hepatīts B:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir vai kādreiz ir bijis B hepatīts. Ārstam ir jāpārbauda, vai Jums nav B hepatīta infekcija, pirms Jūs vai bērns uzsākat ārstēšanu ar Benepali. Ārstēšana ar Benepali var izraisīt B hepatīta atkārtotu aktivizēšanos pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums ir jāpārtrauc Benepali lietošana.

- **Hepatīts C:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir C hepatīts. Jūsu ārsts var vēlēties kontrolēt ārstēšanu ar Benepali, ja infekcijas gaita pasliktinās.
- **Asins slimības:** ja Jums vai bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgs drudzis, kakla iekaisums, zilumi, asiņošana vai bālums, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības. Šādi simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām izmaiņām asinīs, kuru dēļ var būt nepieciešama Benepali lietošanas pārtraukšana.
- **Nervu sistēmas un acu slimības:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neirīts (acu nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai Benepali ir piemērots ārstēšanas līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir bijusi sastrēguma sirds mazspēja, jo tādā gadījumā Benepali jālieto piesardzīgi.
- **Ļaundabīgs audzējs:** pirms Jums nozīmē Benepali, pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk bijusi limfoma (asins vēža veids) vai kāds cits ļaundabīgs audzējs. Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem slimība bijusi ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt augstāks par vidējo. Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto Benepali, var būt paaugstināts limfomas vai cita vēža attīstības risks. Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri saņēma etanerceptu vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā etanercepts, attīstījās ļaundabīgi audzēji, tajā skaitā neparasta veida, kas dažkārt beidzās letāli. Dažiem pacientiem, kuri saņēma Benepali, attīstījās ādas vēzis. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam mainās ādas izskats vai parādās veidojumi uz ādas.
- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Benepali lietošanas laikā Jums vai bērnam ir bijusi saskare ar vējbakām. Ārsts izlems, vai nepieciešama profilaktiska vējbaku ārstēšana.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** Benepali nedrīkst lietot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja Jūs vai Jūsu aprūpē esošais bērns agrāk esat pārmērīgi lietojis alkoholu.
- **Vegenera granulomatoze:** Benepali nav ieteicams Vegenera granulomatozes, retas iekaisīgas slimības, ārstēšanai. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir Vegenera granulomatoze, konsultējieties ar ārstu.
- **Pretdiabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir cukura diabēts vai Jūs lietojat zāles diabēta ārstēšanai. Ārsts var izlemt, vai Jums vai Jūsu bērnam nepieciešams mazāk pretdiabēta zāļu Benepali lietošanas laikā.
- **Vakcinācija:** dažas vakcīnas, piemēram, iekšķīgi lietojamo poliomielīta vakcīnu, nedrīkst lietot Benepali terapijas laikā. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pirms Jums vai Jūsu bērnam tiek veiktas vakcinācijas.

Bērni un pusaudži

Benepali nav paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg.

- **Vakcinācija:** ja iespējams, bērnam vakcinācija jāveic pirms Benepali lietošanas. Dažas vakcīnas, piemēram, perorālo poliomielīta vakcīnu, nedrīkst lietot, ārstējoties ar Benepali. Pirms Jums vai bērnam tiek veikta vakcinācija, konsultējieties ar ārstu.

Benepali nav ieteicams lietot bērniem ar poliartrītu vai progresējošu oligoartrītu līdz 2 gadu vecumam vai ja ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg, vai bērniem ar entezītu saistīto artrītu vai psoriātisko artrītu līdz 12 gadu vecumam vai ja ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg, vai arī bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam vai ja ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg.

Citas zāles un Benepali

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai bērns lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot (tajā skaitā anakinru, abataceptu un sulfasalazīnu).

Jūs vai bērns **nedrīkst lietot** Benepali ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā Benepali terapijas laikā un trīs nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāiesaka lietot piemērotu kontracepcijas metodi, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos.

Benepali grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat Benepali, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits gadījumos, kad māte bija saņēmusi etanerceptu grūtniecības laikā, salīdzinot ar mātēm, kuras nebija saņēmušas etanerceptu vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet noteikts iedzimto defektu veids netika ziņots. Citā pētījumā tika atklāts, ka, mātei lietojot etanerceptu grūtniecības laikā, iedzimto defektu risks nebija palielināts. Ārsts Jums palīdzēs izlemēt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamos riskus Jūsu bērnam. Konsultējieties ar ārstu, ja Benepali terapijas laikā vēlaties barot bērnu ar krūti. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par Benepali lietošanu grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Informācija, vai Benepali lietošana ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, nav pieejama.

Benepali satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) 50 mg, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Benepali

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums liekas, ka Benepali iedarbība ir pārāk stipra vai pārāk vāja, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lietošana pieaugušajiem pacientiem (no 18 gadu vecuma)

Reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts un aksiālais spondiloartrīts, tajā skaitā ankilozējošais spondilīts

Parastā deva ir 50 mg vienu reizi nedēļā zemādas injekcijas veidā.

Tomēr ārsts var noteikt alternatīvu Benepali injekciju ievadīšanas biežumu.

Perēkļveida psoriāze

Parastā deva ir 50 mg vienu reizi nedēļā.

Alternatīvi 50 mg var ievadīt divas reizes nedēļā līdz 12 nedēļas, kam seko 50 mg ievadīšana vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts noteiks, cik ilgi Jums jālieto Benepali un vai būs nepieciešama atkārtota terapija. Ja pēc 12 nedēļām Benepali nebūs ietekmējis Jūsu stāvokli, ārsts var ieteikt Jums pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem vai pusaudžiem deva un ievadīšanas biežums ir atkarīgi no ķermeņa masas un slimības. Jūsu ārsts noteiks pareizo devu bērnam un izrakstīs atbilstošu etanercepta stiprumu.

Pediatriskiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk, var lietot 25 mg devu, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg devu, ko ievada vienu reizi nedēļā, izmantojot fiksētas devas pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci.

Bērniem ir pieejamas citas etanerceptu saturošas zāles atbilstošā zāļu formā.

Poliartīta vai progresējoša oligoartrīta pacientiem, kas sasnieguši 2 gadu vecumu un kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu un kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk, parastā deva ir 25 mg, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg, ko ievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kas ir sasnieguši 6 gadu vecumu un kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk, parastā deva ir 50 mg, kas ir jāievada vienu reizi nedēļā. Ja Benepali pēc 12 nedēļām bērna stāvokli nebūs ietekmējis, ārsts, iespējams, tiks pārtraukta lietot šīs zāles.

Ārsts dos Jums sīkus norādījumus par atbilstošās devas sagatavošanu un nomērīšanu.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Benepali ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna lietošana).

Sīkāk norādījumi par to, kā injicēt Benepali, ir sniegti 7. punktā „Norādījumi par lietošanu”. Benepali šķīdumu nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai palīdzētu Jums atcerēties, kurā(-s) nedēļas dienā(-ās) jālieto Benepali, lietderīgi ir ierakstīt to dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis Benepali vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis vairāk Benepali nekā noteikts (vai nu injicējot pārāk daudz vienā reizē vai lietojot pārāk bieži), **nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.** Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat, ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis lietot Benepali

Ja Jūs esat aizmirsis injicēt devu, izdariet to, tiklīdz atcerieties, ja vien nākošā plānotā deva nav nākošajā dienā, tādā gadījumā aizmirstā deva ir jāizlaiž. Pēc tam turpiniet injicēt zāles parastajā dienā(-ās). Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā un tajā pašā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Benepali

Pēc pārtraukšanas Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja rodas kaut kas no tālāk minētā, Benepali vairs neinjicējiet. **Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.**

- Apgrūtināta rīšana vai elpošana.
- Sejas, rīkles, plaukstu vai pēdu pietūkums.
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta.
- Izteikti izsitumi, nieze vai nātrene (sarkani vai blāvi, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas).

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju uz Benepali, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jūs ievērojat jebko no tālāk minētā, Jums vai bērnam var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

- **Nopietnu infekciju** (tajā skaitā pneimonijas, dziļo ādas infekciju, locītavu infekciju un asins infekciju) pazīmes, piemēram, augsta temperatūra, kas var būt vienlaicīgi ar klepu, elpas trūkums, drebuļi, vājums vai karsts, sarkans, jutīgs, čūlojošs laukums uz ādas vai locītavām.
- **Asins slimību** pazīmes, piemēram, asiņošana, zilumi vai bālums.
- **Nervu bojājuma** pazīmes, piemēram, nejutīgums vai tirpšana, redzes izmaiņas, sāpes acī vai vājuma parādīšanās rokā vai kājā.
- **Sirds mazspējas** vai **sirds mazspējas pastiprināšanās** pazīmes, piemēram, nogurums vai elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta kakla vai vēdera rajonā, elpas trūkums vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža pazīmes:** audzēji var ietekmēt jebkuru organisma daļu, ieskaitot ādu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarīgas no ļaundabīgā audzēja veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt ķermeņa masas zudums, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), pastāvīgs klepus, uztūkumi vai izaugumi uz ādas.
- **Autoimūnu reakciju pazīmes** (kad veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), piemēram, sāpes, nieze, vājums un elpošanas, domāšanas, jušanas vai redzes traucējumi.
- **Vilkēdes** vai **vilkēdei līdzīga sindroma** pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes, vai arī nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta, vai arī nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt letālas) blakusparādības. Ja rodas kaut kas no iepriekš minētā, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Citas blakusparādības

Zināmās Benepali nevēlamās blakusparādības sakārtotas šādās grupās, biežuma samazinājuma secībā.

- **Ļoti bieži** (var rasties biežāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
Infekcijas (tajā skaitā saaukstēšanās, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas), reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums) (visbiežāk tās veidojas pirmajā ārstēšanas mēnesī; dažiem pacientiem var novērot reakcijas nesen izmantotā injekcijas vietā); un galvassāpes.
- **Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)
Alerģiskas reakcijas, drudzis, izsitumi, nieze, antivielas pret normāliem audiem (autoantivielu veidošanās).
- **Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)
Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaits, mazs trombocītu skaits, ādas vēzis (izņemot melanomu), lokalizēts ādas pietūkums (angioedēma), nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezīti, pietūkumi uz ādas), acs iekaisums, psoriāze (jauna vai progresējoša), asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus, aknu analīžu rādītāju paaugstināšanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži), vēdera krampji un sāpes, caureja, ķermeņa masas samazināšanās vai asinis izkārnījumos (ar zarnu darbības traucējumiem saistītas problēmas).
- **Reti** (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)
Nopietnas alerģiskas reakcijas (tajā skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana),

limfoma (asins vēža veids), leikoze (asins un kaulu smadzeņu vēzis), melanoma (ādas vēža veids), vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits, nervu sistēmas slimības (ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums), tuberkuloze, jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums, epileptiskas lēkmes, vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt pārejoši izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums), ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čūlošanos un lobīšanos, aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts, pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks), imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze), plaušu iekaisums vai rētošanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk), lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām), oportūnistiskās infekcijas (infekcijas, kas rodas novājinātās imūnās sistēmas dēļ), multiformā eritēma (iekaisuma izraisīti izsitumi uz ādas), ādas vaskulīts (ādas asinsvadu iekaisums), nervu bojājums, tai skaitā Gijēna-Barē sindroms (nopietns stāvoklis, kas var ietekmēt elpošanu un bojāt orgānus), sīko filtru bojājumi nierēs, kas izraisa nieru darbības pasliktināšanos (glomerulonefrīts).

- **Ļoti reti** (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)
Kaulu smadzeņu, kas ražo vitāli svarīgās asins šūnas, mazspēja, toksiskā epidermas nekrolīze (dzīvībai bīstama ādas slimība).
- **Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Merkela šūnu vēzis (ādas vēža veids), Kapoši sarkoma (rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas), pārmērīga balto asins šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms), B hepatīta atkārtošanās (aknu infekcija), stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (muskuļu iekaisums un vājums ar izsitumiem uz ādas), pasliktināšanās, listerioze (baktērijas izraisīta infekcija).

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to biežums ir līdzīgas iepriekš aprakstītajam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Benepali

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pildspalvveida pilnšļirces marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja **nogaidiet aptuveni 30 minūtes, lai ļautu Benepali šķīdumam šļircē sasilt līdz istabas temperatūrai**. Nesasildiet jebkādā citā veidā. Pēc tam ir ieteicams nekavējoties izlietot.

Benepali var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 30°C (maksimāli) laika periodā līdz 31 dienai, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Benepali ir jāiznīcina, ja tas netiek

izlietots 31 dienas laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ir ieteicams pierakstīt datumu, kad Benepali ir izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura Benepali ir jāiznīcina (ne vairāk kā 31 dienu pēc izņemšanas no ledusskapja).

Apskatiet šķīdumu, skatoties caur pildspalvveida pilnšļirces kontroles lodziņu. Šķīdumam jābūt caurspīdīgam līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam vai gaiši dzeltenam, un tas var saturēt mazas, baltas vai gandrīz caurspīdīgas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir parastais Benepali izskats. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīdums ir mainījis krāsu, palicis duļķains vai ja tajā ir citādākas daļiņas nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jums ir šaubas par šķīduma izskatu, konsultējieties ar farmaceitu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Benepali satur

- Aktīvā viela ir etanercepts. Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, nātrijs hlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu „Benepali satur nātriju”).

Benepali ārējais izskats un iepakojums

Benepali ir pieejams kā šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (šķīdums injekcijām). Pildspalvveida pilnšļirce satur caurspīdīgu līdz viegli opalescējošu, bezkrāsainu vai gaiši dzeltenu šķīdumu injekcijām (injekcija).

Benepali ir pieejams iepakojumos, kas satur 4 pildspalvveida pilnšļirces, un vairāku kastīšu iepakojumos, kas sastāv no 3 kastītēm, katra no tām satur 4 pildspalvveida pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: + 370 5 259 6176

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 2133 7008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 344

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: + 46 8 594 113 60

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

7. Norādījumi par lietošanu

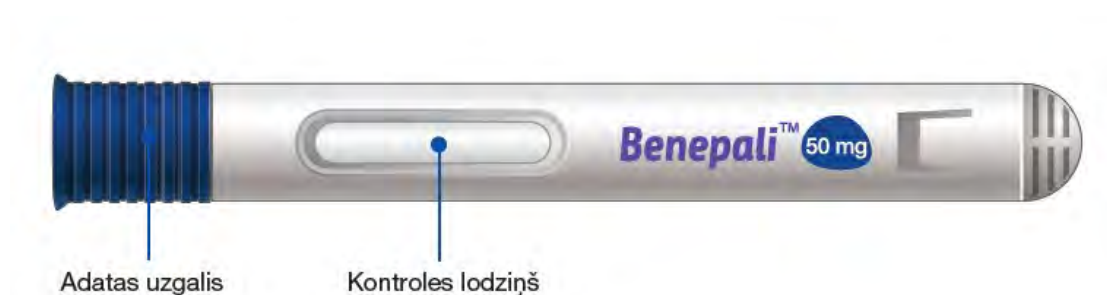
Pirms Benepali lietošanas uzsākšanas un katru reizi, kad Jūs saņemat jaunu zāļu recepti, izlasiet norādījumus par lietošanu. Tajos var būt jauna informācija.

- **Nemēģiniet** injicēt zāles pats, ja vien ārsts vai medmāsa nav parādījuši Jums, kā to darīt.

Vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļirce satur vienu 50 mg Benepali devu.

Atrodiet labi apgaismotu, tīru virsmu un salieciet uz tās visu nepieciešamo aprīkojumu.

- **Jaunu Benepali pildspalvveida pilnšļirci**



- Nesakratiet pildspalvveida pilnšļirci.

Iepakojumā nav iekļauts:

- 1 spirta tampons, marles salvete un plāksteris;



- asiem priekšmetiem paredzēts kontainers.



A. Pirms uzsākšanas

1. Apskatiet pildspalvveida pilnšļirci:

pārbaudiet derīguma termiņu uz pildspalvveida pilnšļirces uzlīmes.

- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci pēc derīguma termiņa beigām.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja tā bijusi nomesta uz cietas virsmas. Sastāvdaļas pildspalvveida pilnšļirces iekšpusē var būt bojātas.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja adatas uzgalis ir pazudis vai nav droši piestiprināts.

2. Apskatiet šķīdumu:

Apskatiet zāles caur kontroles lodziņu.

Zālēm jābūt dzidrām līdz viegli opalescējošām, bezkrāsainām vai viegli iedzeltenām, un tās var saturēt mazas, baltas vai gandrīz caurspīdīgas olbaltumvielu daļiņas.

- **Nelietojiet** šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, duļķains vai ja tajā ir citādākas daļiņas nekā aprakstīts iepriekš.

3. Ļaujiet zālēm sasilt līdz istabas temperatūrai:

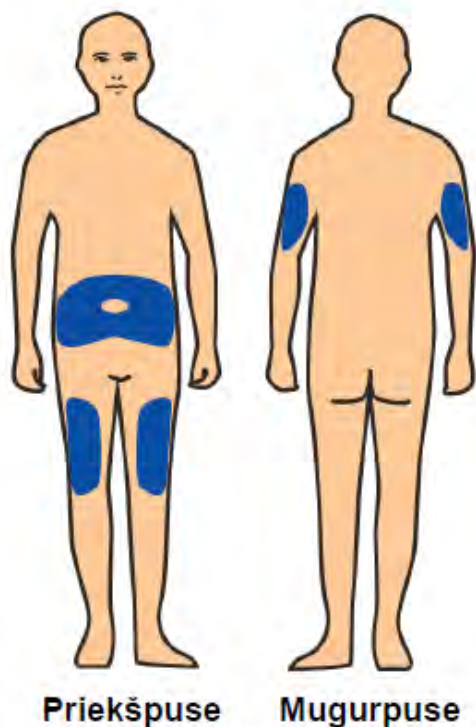
pirms injicēšanas izņemiet vienu pildspalvveida pilnšļirci no kastītes, kas uzglabāta

ledusskapī un atstājiel istabas temperatūrā uz vismaz 30 minūtēm.

Svarīgi ir padarīt zāļu injekciju vieglāku un daudz ērtāku.

- **Nenoņemiet** adatas uzgali, kamēr neesat gatavs injekcijai.
- **Neizmantojiet** Benepali sasildīšanai siltuma avotus, piemēram, mikroviļņu krāsni vai karstu ūdeni.

4. Izvēlieties injekcijas vietu:



Benepali pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta subkutānai injekcijai. Tā jāinjicē augšstilbā, vēderā vai augšdelma mugurpusē (skatīt attēlu kreisajā pusē).

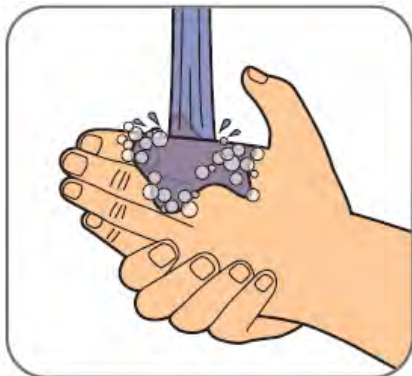
Katru reizi mainiet injekcijas vietu.

Ja Jūs injicējat vēderā, izvēlieties vietu, kas ir vismaz 5 cm attālumā no nabas.

- **Neinjicējiet** vietās, kas ir apsārtušas, cietas, jutīgas vai kurās ir zilumi.
- **Neinjicējiet** rētās vai strijās.
- Ja Jums ir psoriāze, **neinjicējiet** piepaceltos, sabiezētos, apsārtušos vai zvīņainos ādas laukumos vai bojājumos.

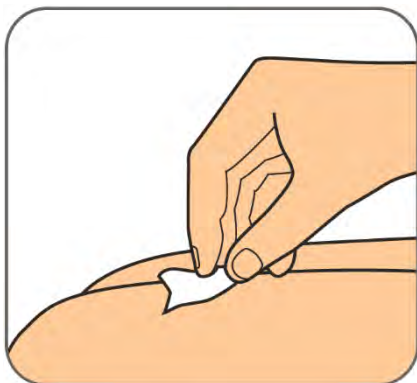
B. Injekcijas darbības

1. darbība



Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

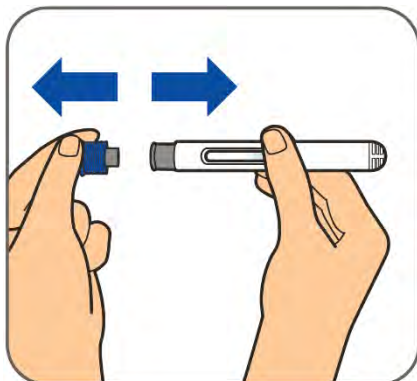
2. darbība



Noslaukiet ādu injekcijas vietā ar spirta tamponu.
Norādījumus par injekcijas vietas izvēli skatīt „Izvēlieties injekcijas vietu”.

- **Nepieskarieties** šai vietai vēlreiz pirms injekcijas.

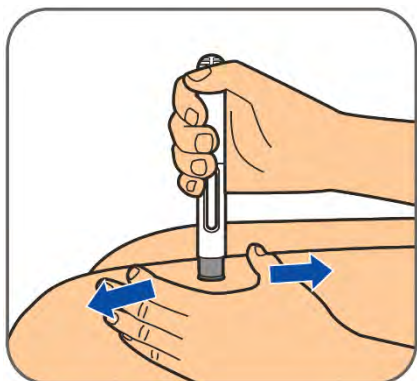
3. darbība



Velkot adatas uzgali taisni, noņemiet to un izmetiet asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā.

- Noņemot adatas uzgali, **nesalieciet vai nesagriezi** to, jo tā var bojāt adatu. Neuzlieciet atpakaļ adatas uzgali.
- **Nekad neuzlieciet atpakaļ uzgali.**

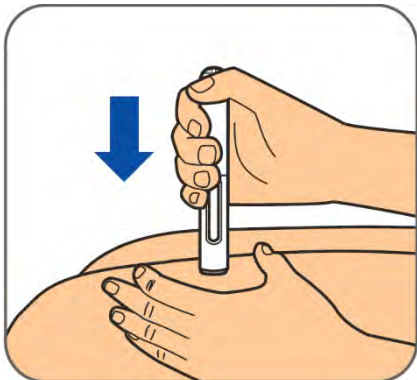
4. darbība



Uzmanīgi izstiepiet ādu notīrītajā injekcijas vietā.
Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci aptuveni 90 grādu leņķī pret ādu.

- **Nesatveriet** ādu.
- Izstiepjot ādu, veidojas stingra virsma.

5. darbība



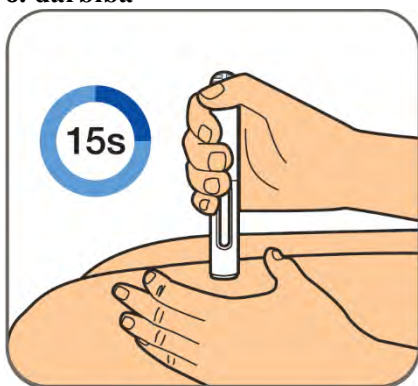
Stingri iespiediet pildspalvveida šļirci injekcijas vietā, lai sāktu injekciju.

Kad injekcija sāksies, ierīcē atskanēs klikšķis.

Turpiniet turēt pildspalvveida šļirci stingri iespiestu injekcijas vietā.

Ierīcē atskanēs otrs klikšķis.

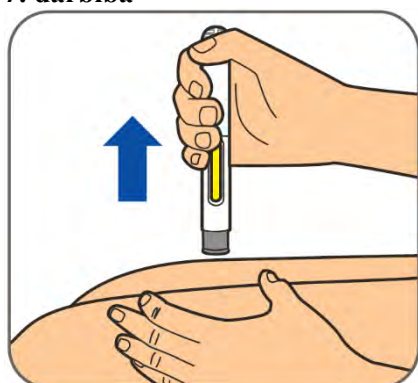
6. darbība



Pēc otrā klikšķa lēni noskaitiet līdz 15, lai nodrošinātu, ka injekcija ir pabeigta.

- **Nesamaziniet** spiedienu uz injekcijas vietu, kamēr injekcija nav pabeigta.
- **Nekustiniet** pildspalvveida pilnšļirci injekcijas laikā.

7. darbība



Noņemiet tukšo pildspalvveida pilnšļirci no ādas.

Adatas aizsargs pilnīgi nosegs adatu.

Pārbaudiet, vai lodziņā ir redzams dzeltens virzuļa kāts, kas apliecina pilnas devas injicēšanu.

Iznīcināšana



Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci apstiprinātā asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā.

Konsultējieties ar veselības aprūpes pakalpojumu sniedzēju par norādījumiem, kā pareizi iznīcināt pilnu asiem priekšmetiem paredzēto konteineru. Asiem priekšmetiem paredzēti konteineru var iegādāties vietējā aptiekā.

- **Neizmetiet** asiem priekšmetiem paredzēto konteineru sadzīves atkritumos.
- **Nenododiet** otrreizējai pārstrādei.
- **Vienmēr uzglabāji** konteineru bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

C. Injekcijas vietas aprūpe

Ja injekcijas vietā ir asiņošana, piespiediet injekcijas vietai marles salveti.

- **Neberzējiet** injekcijas vietu.

Ja nepieciešams, nosedziet injekcijas vietu ar plāksteri.