

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Benepali 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 25 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijska beljakovina receptorja p75 Fc za humani tumorje nekrotizirajoči faktor. Pridobljen je z rekombinantno DNK tehnologijo v sesalskem ekspresijskem sistemu, in sicer v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je bistra do nekoliko opalescentna, brezbarvna ali bledorumena in ima pH  $6,2 \pm 0,3$ . Osmolalnost raztopine je  $325 \pm 35$  mOsm/kg.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Revmatoidni artritis

Zdravilo Benepali je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, kadar odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, vključno z metotreksatom (če ta ni kontraindiciran), ni zadosten.

Zdravilo Benepali je mogoče uporabiti kot monoterapijo, kadar bolnik ne prenese metotreksata ali kadar trajno zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Zdravilo Benepali je indicirano tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki še niso dobivali metotreksata.

Dokazali so, da zdravilo Benepali ali samo ali v kombinaciji z metotreksatom upočasni hitrost napredovanja poškodb sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, in izboljša telesno funkcijo.

#### Juvenilni idiopatski artritis

Zdravljenje poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 leti ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje psoriatičnega artritisa pri mladostnikih, starih 12 let in več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno zdravljenje ali ga niso prenašali.

## Psoriatični artritis

Zdravljenje aktivnega in progresivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili nezadosten. Ugotovili so, etanercept izboljša telesno funkcijo pri bolnikih s psoriatičnim artritisa in upočasni hitrost napredovanja okvar perifernih sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, pri bolnikih s poliartikularnimi simetričnimi podvrstami bolezni.

## Aksialni spondilartritis

### *Ankilozirajoči spondilitis*

Zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, če je bil odziv na konvencionalno zdravljenje nezadosten.

### *Radiografsko nezaznavni aksialni spondilartritis*

Zdravljenje odraslih s hudim radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom in objektivnimi znaki vnetja (na katerega kažejo povišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali dokazi magnetnoresonančnega slikanja (MRI)), ki imajo nezadostni odziv na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

## Psoriza v plakih

Zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih pri odraslih, ki se ne odzovejo na drugo sistemsko zdravljenje, vključno s ciklosporinom, metotreksatom ali psoralenom in ultravijolično svetlobo UV-A (PUVA), oziroma je pri njih le-to kontraindicirano ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

## Pediatrična psoriza v plakih

Zdravljenje hude kronične psorize v plakih pri otrocih in mladostnikih od 6. leta starosti naprej, pri katerih se z drugo sistemsko terapijo ali fototerapijo bolezni ne da zadostno obvladati ali jih bolniki ne prenašajo.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Benepali lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem revmatoidnega artritisa, juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, radiografsko nezaznavnega aksialnega spondilartritisa, psorize v plakih ali pediatrične psorize v plakih. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Benepali, naj prejmejo kartico za bolnika.

Zdravilo Benepali je na voljo v jakostih 25 in 50 mg.

### Odmerjanje

#### *Revmatoidni artritis*

Priporočeni odmerek je 25 mg etanercepta dvakrat na teden. Alternativno se je pokazalo, da je varen in učinkovit odmerek 50 mg enkrat na teden (glejte poglavje 5.1).

#### *Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis in radiografsko nezaznavni aksialni spondilartritis*

Priporočeni odmerek je 25 mg etanercepta dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv pri vseh zgoraj navedenih indikacijah ponavadi dosežen v obdobju 12 tednov zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem obdobju ne odziva, je treba skrbno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

### *Psoriza v plakih*

Priporočeni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg etanercepta enkrat na teden. Alternativno je zdravilo mogoče uporabljati tudi v odmerku 50 mg dvakrat na teden do 12 tednov, čemur po potrebi sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali odmerek 50 mg enkrat na teden. Zdravljenje z zdravilom Benepali je treba nadaljevati, dokler ne dosežemo remisije, vendar največ 24 tednov. Za nekatere odrasle bolnike bo morda primerno stalno zdravljenje, daljše od 24 tednov (glejte poglavje 5.1). Če pri bolniku po 12 tednih ni odziva, je treba zdravljenje prekiniti. Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Benepali, se moramo ravnati po istih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Bolniki z okvaro ledvic ali jeter*

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

#### *Starostniki*

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Odmerjanje in način uporabe sta enaka kot pri odraslih, starih od 18 do 64 let.

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Benepali je na voljo v obliki 25 mg napolnjene injekcijske brizge, 50 mg napolnjene injekcijske brizge in 50 mg napolnjenega injekcijskega peresnika.

Zato dajanje zdravila Benepali pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, manjši kot je polnih 25 mg ali 50 mg, ni mogoče. Pediatrični bolniki, ki potrebujejo odmerek, drugačen kot polnih 25 mg ali 50 mg, zdravila Benepali ne smejo prejeti. Če je treba dati drugačen odmerek, je treba uporabiti druga zdravila z etanerceptom, ki to možnost omogočajo.

Odmerjanje etanercepta za pediatrične bolnike temelji na njihovi telesni masi. Bolnikom, ki tehtajo manj kot 62,5 kg, je treba odmerek natančno izračunati na podlagi mg/kg in uporabiti obliko praška in vehikla za raztopino za injiciranje ali praška za raztopino za injiciranje (za odmerjanje pri specifičnih indikacijah glejte nadaljevanje). Bolnikom, ki tehtajo 62,5 kg ali več, lahko dajemo odmerke zdravila z napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjenim injekcijskim peresnikom kot fiksni odmerek.

Varnost in učinkovitost zdravila etanercept pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Juvenilni idiopatski artritis

Priporočeni odmerek je 0,4 mg/kg telesne mase (do največ 25 mg na odmerek) 2-krat na teden v obliki subkutane injekcije z razmikom med odmerki od 3 do 4 dni ali 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden. Pri bolnikih, ki po 4 mesecih zdravljenja ne pokažejo odziva, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki imajo telesno maso manjšo od 25 kg, bo morda primernejša uporaba 10 mg viala.

Uradnih kliničnih preskušanj pri otrocih, starih od 2 do 3 let, niso izvedli. Vendar pa omejeni podatki o varnosti iz registra bolnikov nakazujejo, da je varnostni profil pri subkutani uporabi zdravila v odmerku 0,8 mg/kg enkrat na teden pri otrocih, starih od 2 do 3 let, podoben profilu pri odraslih in otrocih, starih 4 leta in več (glejte poglavje 5.1).

Etanercepta se običajno ne uporablja za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, mlajših od 2 let.

#### Pediatrična psoriza v plakih (starost 6 let in več)

Priporočeni odmerek je 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden do največ 24 tednov. Pri bolnikih, ki po 12 tednih ne pokažejo odziva, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Benepali, se ravnamo po zgornjih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek naj bo 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden.

Etanercepta se običajno ne uporablja za zdravljenje psoriaze v plakih pri otrocih, mlajših od 6 let.

#### Način uporabe

Zdravilo Benepali je za subkutano uporabo (glejte poglavje 6.6).

Obsežna navodila za aplikacijo so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za uporabo".

Podrobna navodila o nenamernih spremembah odmerjanja ali režima dajanja, vključno z izpuščenimi odmerki, so navedena v poglavju 3 navodila za uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sepsa ali tveganje za nastanek sepse.

Zdravljenja z zdravilom Benepali ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Okužbe

Pred zdravljenjem z zdravilom Benepali, med njim in po njem je treba bolnike pregledati glede okužb in pri tem upoštevati, da je povprečni razpolovni čas izločanja etanercepta iz telesa približno 70 ur (razpon 7 do 300 ur).

Pri uporabi etanercepta so poročali o primerih resnih okužb, sepse, tuberkuloze in oportunističnih okužb, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami, listeriozo in legionelozo (glejte poglavje 4.8). Te okužbe so povzročali bakterije, mikobakterije, glivice, virusi in paraziti (vključno s protozoi). V nekaterih primerih določenih glivičnih in drugih oportunističnih okužb niso prepoznali, zaradi česar je prišlo do zakasnitve ustreznega zdravljenja in včasih bolnikove smrti. Pri pregledovanju bolnikov glede okužb moramo upoštevati bolnikovo tveganje za relevantne oportunistične okužbe (npr. izpostavljenost endemičnim mikoizam).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Benepali pojavi nova okužba, je treba skrbno spremljati. Zdravljenje z zdravilom Benepali je treba prekiniti, če pride do resne okužbe. Varnost in učinkovitost etanercepta pri bolnikih s kroničnimi okužbami nista bili ovrednoteni. Zdravniki morajo biti zelo previdni, kadar se odločajo za zdravljenje z zdravilom Benepali pri bolnikih s ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi ali z drugimi osnovnimi stanji (kot je na primer napredovala ali neurejena sladkorna bolezen), ki bi lahko povečala dovzetnost bolnikov za okužbe.

## Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom, so poročali o primerih aktivne tuberkuloze, vključno z miliarno tuberkulozo in ekstrapulmonarno tuberkulozo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Benepali je treba vse bolnike pregledati tako glede aktivne kot tudi glede neaktivne ('latentne') tuberkuloze. Ta pregled mora zajeti natančno medicinsko anamnezo z osebno anamnezo tuberkuloze ali možnim predhodnim stikom s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša (morda obstajajo nacionalna priporočila glede teh preiskav). Priporočljivo je, da se opravljeni testi vpišejo v kartico za bolnika. Zdravnike predpisovalce opominjamo na nevarnost lažno negativnih rezultatov tuberkulinskega kožnega testa, še zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunsko oslabei.

Če je postavljena diagnoza aktivne tuberkuloze, se zdravljenja z zdravilom Benepali ne sme uvesti. Če se ugotovi neaktivna ('latentna') tuberkuloza, je treba pred uvedbo zdravila Benepali in v skladu z nacionalnimi priporočili začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s tuberkulostatiki. V takem primeru je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z zdravilom Benepali.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem z zdravilom Benepali ali po njem pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hiranje/hujšanje, nekoliko zvišana telesna temperatura).

## Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B (HBV) in so se zdravili z antagonisti TNF, vključno z etanerceptom, so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. Poročila vključujejo tudi reaktivacijo hepatitisa B pri anti-HBc pozitivnih, vendar HBsAg negativnih bolnikih. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Benepali je treba bolnike testirati na okužbo s HBV. Če je bolnik pozitiven na HBV, je priporočljivo posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje hepatitisa B. Pri dajanju zdravila Benepali bolnikom, ki so že bili okuženi s HBV, je potrebna previdnost. Takšne bolnike je treba ves čas zdravljenja in še več tednov po prekinitvi zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O sočasnem protivirusnem zdravljenju in zdravljenju z antagonisti TNF pri bolnikih, okuženih s HBV, ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, pri katerih se razvije okužba s HBV, je treba zdravljenje z zdravilom Benepali prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno ter ustrezno podporno zdravljenje.

## Poslabšanje hepatitisa C

Poročali so o poslabšanju hepatitisa C pri bolnikih, ki so prejeli etanercept. Pri bolnikih z anamnezo hepatitisa C morate zdravilo Benepali uporabljati previdno.

## Sočasno zdravljenje z anakinro

Sočasna uporaba etanercepta in anakinre je bila povezana s povečanim tveganjem za pojav resnih okužb in nevtropenije v primerjavi z zdravljenjem samo z etanerceptom. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato uporaba zdravila Benepali skupaj z anakinro ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

## Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in etanercepta zvečala incidenco resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

## Alergijske reakcije

V povezavi z uporabo etanercepta so pogosto poročali o alergijskih reakcijah. Alergijske reakcije so vključevale angioedem in urtikarijo, pojavile so se resne reakcije. Če se pojavi kakršna koli resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje z zdravilom Benepali takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

## Imunosupresija

Za antagoniste TNF, vključno z etanerceptom, velja, da lahko vplivajo na naravno odpornost bolnika proti okužbam in malignim obolenjem, saj TNF sodeluje pri vnetju in uravnava celični imunski odziv. Študija pri 49 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom ni pokazala, da bi zdravljenje z etanerceptom zmanjšalo zapoznelo preobčutljivostno reakcijo, zmanjšalo raven imunoglobulinov ali spremenilo število efektorskih celic.

Pri dveh bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so se razvili okužba z noricami ter znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki so izzveneli brez posledic. Bolniki, ki so zelo izpostavljeni virusu noric, naj začasno prekinijo zdravljenje z zdravilom Benepali, v poštev pa pridejo tudi za profilaktično zdravljenje z imunoglobulinom proti virusu varicella-zoster.

Varnost in učinkovitost etanercepta pri bolnikih z imunosupresijo nista bili ovrednoteni.

## Maligne in limfoproliferativne bolezni

### *Čvrste in hematopoetične maligne bolezni (razen kožnega raka)*

V obdobju trženja zdravila so prejeli več poročil o raznih malignih boleznih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) (glejte poglavje 4.8).

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonisti TNF so pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, opazili več primerov limfomov kot pri kontrolni skupini bolnikov. Pojavnost je bila sicer redka, obdobje spremljanja bolnikov, ki so prejeli placebo, pa krajše kot pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF. V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih, ki imajo revmatoidni artritis z dolgotrajno in zelo aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za pojav limfomov in levkemije povečano, kar oteži oceno tveganja.

Na podlagi trenutnih dognanj pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistom TNF, morebitnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije ali drugih hematopoetičnih ali čvrstih rakavih obolenj ni mogoče izključiti. Previdnost je potrebna pri razmisleku o uporabi antagonistov TNF pri bolnikih z anamnezo malignosti ali pri razmisleku o nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih se pojavi malignost.

Pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (do 22. leta starosti), ki so se zdravili z antagonisti TNF (začetek zdravljenja  $\leq 18$  let), vključno z etanerceptom, so v obdobju trženja poročali o malignostih, med katerimi so bile tudi smrtne. V približno polovici primerov je šlo za limfome. Med drugimi primeri so bile raznolike vrste malignosti, ki so vključevale redke vrste malignosti, običajno povezane z imunosupresijo. Tveganja za razvoj malignosti pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti.

### *Kožni rak*

Pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, vključno z etanerceptom, so poročali o melanomu in nemelanomskem kožnem raku (NMSC- non-melanoma skin cancer). Pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom, so v obdobju trženja poročali o zelo redkih primerih karcinoma Merklvih celic. Priporočeni so redni pregledi kože pri vseh bolnikih, še posebno pri tistih, ki imajo dejavnike tveganja za kožnega raka.

Pri združevanju rezultatov nadzorovanih kliničnih preskušanj so opazili več primerov NMSC pri bolnikih, ki so prejeli etanercept, kot pri kontrolnih bolnikih, še zlasti pri bolnikih s psoriaro.

### Cepjenja

Med zdravljenjem z zdravilom Benepali bolnik ne sme prejeti živih cepiv. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejema etanercept, ni na voljo. V dvojno slepi, s placebom nadzorovani randomizirani klinični študiji pri odraslih bolnikih s psoriatičnim artritisom je 184 bolnikov v 4. tednu dobilo tudi multivalentno polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Večina bolnikov s psoriatičnim artritisom, ki so dobivali etanercept, je v tej študiji zmogla učinkovit imunski odziv celic B na polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Toda celokupno so bili titri zmeroma nižji in malo bolnikov je imelo dvakraten porast titrov v primerjavi z bolniki, ki niso dobivali etanercept. Klinični pomen tega ni znan.

### Tvorba avtoprotiteles

Zdravljenje z zdravilom Benepali lahko sproži nastajanje avtoimunskih protiteles (glejte poglavje 4.8).

### Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z etanerceptom, so poročali o redkih primerih pancitopenije in zelo redkih primerih aplastične anemije, tudi s smrtnim izidom. Previdnost je potrebna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Benepali, ki imajo krvno diskrazijo v anamnezi. Vse bolnike in starše/skrbnike je treba opozoriti, da morajo pri bolniku v primeru pojava znakov ali simptomov, ki kažejo na krvno diskrazijo ali okužbo (npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, podplutbe, krvavitve in bledica), med zdravljenjem z zdravilom Benepali takoj poiskati zdravniško pomoč. Take bolnike je treba nemudoma pregledati, vključno s pregledom celotne krvne slike, in v primeru krvne diskrazije prekiniti zdravljenje z zdravilom Benepali.

### Nevrološke bolezni

Poročali so o redkih primerih demielinizirajočih obolenj centralnega živčnega sistema (CŽS) pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom (glejte poglavje 4.8). Poleg tega so redko poročali o perifernih demielinizirajočih polinevropatijah (vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo). Čeprav niso opravili kliničnih preskušanj za ovrednotenje zdravljenja z etanerceptom pri bolnikih z multiplo sklerozo, so klinična preskušanja drugih antagonistov TNF pri teh bolnikih pokazala zvečano aktivnost bolezni. Pri bolnikih z demielinizirajočimi obolenji, ki so obstajala že prej ali so nastopila pred kratkim, ali pri tistih, ki imajo povečano tveganje za razvoj demielinizirajoče bolezni, je treba pred zdravljenjem z zdravilom Benepali skrbno pretehtati tveganja in koristi, vključno z nevrološko oceno.

### Kombinirano zdravljenje

V dvehletnem nadzorovanem kliničnem preskušanju pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in metotreksatom nobenih nepričakovanih ugotovitev glede varnosti; varnostni profil etanercepta pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom je bil podoben varnostnemu profilu, ki je bil ugotovljen pri monoterapiji z etanerceptom oziroma metotreksatom. Dolgoročne študije za oceno varnosti te kombinacije zdravil še potekajo. Varnost dolgotrajnega kombiniranega zdravljenja z etanerceptom in drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs) ni bila ugotovljena.

Uporaba etanercepta v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravljenji ali fototerapijo za zdravljenje psoriarze ni raziskana.



### Ledvična in jetrna okvara

Iz farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2) izhaja, da pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Klinične izkušnje pri teh bolnikih so omejene.

### Kongestivno srčno popuščanje

Zdravniki morajo biti previdni, kadar predpišejo zdravilo Benepali bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem (KSP). Obstajajo poročila iz obdobja trženja o poslabšanju KSP pri bolnikih, ki jemljejo etanercept, ob prisotnosti dejavnikov, ki bi lahko sprožili takšno poslabšanje, in brez njih. Redko (pri manj kot 0,1 % bolnikov) so poročali tudi o nastanku KSP, vključno s KSP pri bolnikih brez predhodne srčno-žilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili mlajši od 50 let. Dve veliki klinični preskušnji za ovrednotenje uporabe etanercepta pri zdravljenju KSP sta bili predčasno prekinjeni zaradi slabe učinkovitosti zdravila. Izsledki sicer še niso dokončni, vendar podatki iz enega od teh preskušanj kažejo na morebitno tendenco k poslabšanju KSP pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom.

### Alkoholni hepatitis

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji II. faze, v kateri so proučevali 48 hospitaliziranih bolnikov, zdravljenih z etanerceptom ali placebom zaradi zmerne do hudega alkoholnega hepatitisa, etanercept ni bil učinkovit in stopnja smrtnosti bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, je bila po 6 mesecih pomembno večja. Zato zdravila Benepali ne smemo uporabljati pri bolnikih za zdravljenje alkoholnega hepatitisa. Zdravniki naj bodo pazljivi, kadar uporabljajo zdravilo Benepali pri bolnikih, ki imajo tudi zmeren do hud alkoholni hepatitis.

### Wegenerjeva granulomatoza

S placebom nadzorovano preskušanje, v katerem je 89 odraslih bolnikov poleg standardnega zdravljenja (vključno s ciklofosfamidom ali metotreksatom in glukokortikoidi) jemalo etanercept z medianim časom zdravljenja 25 mesecev, ni pokazalo učinkovitosti etanercepta za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze. Incidenca nekožnih malignih obolenj različnih tipov je bila pomembno večja pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom, kot pri tistih v kontrolni skupini. Zdravila Benepali ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze.

### Hipoglikemija pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi sladkorne bolezni

Po uvedbi etanercepta so pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, so poročali o hipoglikemiji, zaradi katere je bilo treba pri nekaterih od teh bolnikov zmanjšati odmerke zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starostniki*

V študijah 3. faze pri revmatoidnem artritisu, psoriatičnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu pri bolnikih, starih 65 let ali več, ki so prejeli etanercept, na splošno niso opazili nobenih razlik glede neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov in resnih okužb v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost, posebno pozornost pa je treba posvetiti pojavljanju okužb.

#### *Pediatrična populacija*

#### Cepjenja

Za pediatrične bolnike priporočamo, da pred začetkom zdravljenja z etanerceptom, če je le mogoče, opravijo vsa cepjenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte Cepjenja zgoraj).

## Zdravilo Benepali vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 25 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Sočasno zdravljenje z anakinro

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih z etanerceptom in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb kot pri bolnikih, zdravljenih samo z etanerceptom ali samo z anakinro (retrospektivni podatki).

Poleg tega so v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri odraslih bolnikih, ki so prejeli tudi metotreksat, opazili, da so imeli bolniki, zdravljeni z etanerceptom in anakinro, večjo stopnjo resnih okužb (7 %) in nevtropenije kot bolniki, zdravljeni z etanerceptom (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ni dokazano, da bi bila kombinacija etanercepta in anakinre klinično koristnejša, zato ni priporočljiva.

### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in etanercepta zvečala incidenco resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

### Sočasno zdravljenje s sulfasalazinom

V klinični študiji odraslih bolnikov, ki so prejeli ustaljene odmerke sulfasalazina, ki mu je bil dodan etanercept, se je pri bolnikih v skupini s kombinacijo obeh zdravil statistično pomembno zmanjšala povprečna koncentracija belih krvničk v primerjavi s skupinama, zdravljenima samo z etanerceptom ali samo s sulfasalazinom. Klinični pomen te interakcije ni znan. Zdravniki morajo biti previdni, kadar razmišljajo o kombiniranem zdravljenju s sulfasalazinom.

### Medsebojno nedelovanje

Med kliničnimi preskušanji niso opazili nobenih interakcij med etanerceptom in glukokortikoidi, salicilati (razen sulfasalazina), nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), analgetiki ali metotreksatom (glejte poglavje 4.4 za nasvete o cepljenju).

V študijah z metotreksatom, digoksinom ali varfarinom klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij niso opazili.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom Benepali in še tri tedne po prenehanju zdravljenja.

### Nosečnost

Študije toksičnosti za razvoj, ki so jih opravili na podganah in kuncih, niso pokazale nobenih znakov škodljivih učinkov etanercepta na zarodke ali novorojene podgane. Učinke etanercepta na izide nosečnosti so preučevali v 2 opazovalnih kohortnih študijah. V 1 opazovalni študiji, kjer so primerjali nosečnosti, izpostavljene etanerceptu (n = 370) v prvem trimesečju, z nosečnostmi, ki niso bile izpostavljene etanerceptu ali drugim antagonistom TNF (n = 164), so opazili večji delež resnih prirojenih napak (prilagojeno razmerje obojestransko: 2,4, 95-% IZ: 1,0–5,5). Vrste resnih prirojenih napak so

bile skladne s tistimi, o katerih so najpogosteje poročali pri splošni populaciji, pri tem pa niso odkrili nobenega posebnega vzorca nepravilnosti. V deležih spontanega splava, mrtvorojenosti ali manjših malformacij niso opazili sprememb. V drugi opazovalni registrski študiji, ki so jo izvajali v več državah in v kateri so primerjali tveganje za neželene izide nosečnosti pri ženskah, izpostavljenih etanerceptu v prvih 90 dneh nosečnosti ( $n = 425$ ), in pri ženskah, ki so bile izpostavljene nebiološkemu zdravljenju ( $n = 3497$ ), niso opazili povečanega tveganja za resne prirojene napake (grobo razmerje obetov [OR – odds ratio] = 1,22, 95-% IZ: 0,79-1,90; prilagojeno OR = 0,96, 95-% IZ: 0,58-1,60 po prilagoditvi glede na državo, materino bolezen, pariteto, starost matere in kajenje v zgodnji nosečnosti). Ta študija prav tako ni pokazala povečanih tveganj za manjše prirojene napake, prezgodnji porod, mrtvorojenost ali okužbe v prvem letu življenja pri dojenčkih, katerih matere so bile v času nosečnosti izpostavljene etanerceptu. Zdravilo Benepali lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno.

Etanercept prehaja placento. Zaznali so ga v serumu dojenčkov, rojenim bolnicam, ki so se med nosečnostjo zdravile z etanerceptom. Klinični učinek tega ni znan, vendar pa lahko pri dojenčkih obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Uporaba živih cepiv v prvih 16 tednih po tem, ko so matere dojenčkov prejele zadnji odmerek zdravila Benepali, pri dojenčkih običajno ni priporočljiva.

### Dojenje

Po subkutanem dajanju doječim podganam se je etanercept izločal z mlekom in so ga odkrili v serumu mladičev. Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da je etanercept prisoten v materinem mleku v majhnih koncentracijah. Lahko razmislimo o uporabi etanercepta med dojenjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Sistemska izpostavljenost dojenih otrok naj bi bila majhna, ker se etanercept večinoma razgradi v prebavilih, vendar so na voljo le omejeni podatki o sistemski izpostavljenosti dojenih otrok. Zato lahko o uporabi živih cepiv (npr. BCG) pri dojenem otroku matere, ki prejema etanercept, razmislimo 16 tednov po prenehanju dojenja (ali prej, če koncentracije etanercepta v serumu pri dojenčku ni mogoče zaznati).

### Plodnost

Predklinični podatki o perinatalni in postnatalni toksičnosti etanercepta ter učinkih etanercepta na plodnost in splošno sposobnost za razmnoževanje niso na voljo.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo etanercept nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so: reakcije na mestu injiciranja (kot so bolečina, otekline, srbenje, rdečina in krvavitev na mestu vboda), okužbe (kot so okužbe zgornjih dihal, bronhitis, okužbe sečnega mehurja in okužbe kože), glavobol, alergijske reakcije, razvoj avtoprotiteles, srbenje in povišana telesna temperatura.

Pri uporabi etanercepta so poročali tudi o pojavu resnih neželenih učinkov. Antagonisti TNF, kot je etanercept, vplivajo na imunski sistem in lahko zmanjšajo sposobnost organizma za obrambo pred okužbami in rakom. Med zdravljenjem z etanerceptom so se resne okužbe pojavile pri manj kot 1 od 100 bolnikov. Poročali so o smrtnih in življenjsko nevarnih okužbah in sepsi. Pri uporabi etanercepta so poročali tudi o pojavu različnih malignih obolenj, vključno z rakom dojke, pljuč, kože in bezgavk (limfom).

Poročali so tudi o pojavu resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih neželenih učinkov. Ti vključujejo tudi redke primere pancitopenije in zelo redke primere aplastične anemije. Pri uporabi etanercepta so poročali o redkih primerih demielinizacije centralnega in zelo redkih primerih demielinizacije perifernega živčevja. Poročali so tudi o redkih primerih lupusa, lupusu podobnih stanj in vaskulitisa.

#### Preglednica neželenih učinkov

Spodnji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj ter na izkušnjah iz obdobja trženja.

Znotraj organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po pogostnosti (število bolnikov, pri katerih se pričakuje pojav učinka), z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem                                                                               | Zelo pogosti<br>$\geq 1/10$                                                                          | Pogosti<br>$\geq 1/100$ do $< 1/10$                                                         | Občasni<br>$\geq 1/1000$ do $< 1/100$                                                                                     | Redki<br>$\geq 1/10\,000$ do<br>$< 1/1000$                                                                                                                                                                                  | Zelo redki<br>$< 1/10\,000$ | Neznana<br>pogostnost (ni<br>mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in<br>parazitske<br>bolezni                                                       | okužba<br>(vključno z<br>okužbo zgornjih<br>dihal,<br>bronhitisom,<br>cistitisom in<br>okužbo kože)* |                                                                                             | resne okužbe<br>(vključno s<br>pljučnico,<br>celulitisom,<br>bakterijskim<br>artritisom, sepsom in<br>parazitsko okužbo)* | tuberkuloza,<br>oportunistična okužba<br>(vključno z<br>invazivnimi<br>glivičnimi,<br>protozojskimi,<br>bakterijskimi,<br>atipičnimi<br>mikobakterijskimi,<br>virusnimi okužbami<br>in okužbami z<br>bakterijo Legionella)* |                             | reaktivacija<br>hepatitisa B, listeria                                        |
| Benigne,<br>maligne in<br>neopredeljene<br>novotvorbe<br>(vključno s<br>cistami in<br>polipi) |                                                                                                      |                                                                                             | nemelanomski kožni<br>rak* (glejte<br>poglavje 4.4)                                                                       | maligni melanom<br>(glejte poglavje 4.4),<br>limfom, levkemija                                                                                                                                                              |                             | karcinom<br>Merklovih celic<br>(glejte<br>poglavje 4.4),<br>Kaposijev sarkom  |
| Bolezni krvi<br>in<br>limfatičnega<br>sistema                                                 |                                                                                                      |                                                                                             | trombocitopenija,<br>anemija,<br>levkopenija,<br>nevtropenija                                                             | pancitopenija*                                                                                                                                                                                                              | aplastična<br>anemija*      | hematofagna<br>histiocitoza<br>(sindrom aktivacije<br>makrofagov)*            |
| Bolezni<br>imunskega<br>sistema                                                               |                                                                                                      | alergijske reakcije<br>(glejte Bolezni<br>kože in podkožja),<br>nastanek<br>avtoprotiteles* | vaskulitis (vključno<br>z vaskulitisom s<br>pozitivnimi<br>antinevtrofilnimi<br>citoplazemskimi<br>protitelesi)           | resne<br>alergijske/anafilaktične<br>reakcije (vključno z<br>angioedemom in<br>bronhospazmom),<br>sarkoidoza                                                                                                                |                             | poslabšanje<br>simptomov<br>dermatomiozitisa                                  |
| Bolezni<br>živčevja                                                                           | glavobol,                                                                                            |                                                                                             |                                                                                                                           | demielinizirajoči<br>primeri v CZS, ki<br>kažejo na multiplo<br>sklerozo, ali                                                                                                                                               |                             |                                                                               |

| Organski sistem                                                      | Zelo pogosti<br>≥ 1/10 | Pogosti<br>≥ 1/100 do < 1/10 | Občasni<br>≥ 1/1000 do < 1/100                                                                                                                                                             | Redki<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Zelo redki<br>< 1/10 000             | Neznana<br>pogostnost (ni<br>mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                      |                        |                              |                                                                                                                                                                                            | lokalizirana<br>demielinizirajoča<br>stanja, kot sta optični<br>nevritis in transverzni<br>mielitis (glejte<br>poglavje 4.4),<br>demielinizacija<br>periferne živčevja,<br>vključno z Guillain-<br>Barréjevim<br>sindromom, kronično<br>vnetno<br>demielinizirajočo<br>polinevropatijo,<br>demielinizirajočo<br>polinevropatijo in<br>multifokalno<br>motorično nevropatijo<br>(glejte poglavje 4.4),<br>epileptični napad |                                      |                                                                               |
| Očesne<br>bolezni                                                    |                        |                              | uveitis, skleritis                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |                                                                               |
| Srčne bolezni                                                        |                        |                              | poslabšanje<br>kongestivnega<br>srčnega popuščanja<br>(glejte poglavje 4.4)                                                                                                                | nastanek<br>kongestivnega<br>srčnega popuščanja<br>(glejte poglavje 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                      |                                                                               |
| Bolezni dihal,<br>prsnega koša<br>in<br>mediastinalne<br>ga prostora |                        |                              |                                                                                                                                                                                            | intersticijska bolezen<br>pljuč (vključno s<br>pnevmonitisom in<br>pljučno fibrozo)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                      |                                                                               |
| Bolezni<br>prebavil                                                  |                        |                              | vnetna črevesna<br>bolezen                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |                                                                               |
| Bolezni jeter,<br>žolčnika in<br>žolčevodov                          |                        |                              | zvišane vrednosti<br>jetrnih encimov*                                                                                                                                                      | avtoimunske hepatitis*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                                                               |
| Bolezni kože<br>in podkožja                                          |                        | pruritus, izpuščaj           | angioedem, psoriaza<br>(vključno s tako, ki<br>se začne na novo ali<br>se poslabša, in<br>pustularno,<br>predvsem na dlaneh<br>in podplatih),<br>urtikarija,<br>psoriaziformen<br>izpuščaj | Stevens-Johnsonov<br>sindrom, kožni<br>vaskulitis (vključno s<br>preobčutljivostnim<br>vaskulitisom),<br>multiformni eritem,<br>lihenoidne reakcije.                                                                                                                                                                                                                                                                       | toksična<br>epidermalna<br>nekroliza |                                                                               |
| Bolezni<br>mišično-<br>skeletnega<br>sistema in                      |                        |                              |                                                                                                                                                                                            | kožni eritematozni<br>lupus, subakutni<br>kožni eritematozni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                      |                                                                               |

| Organski sistem                                 | Zelo pogosti<br>≥ 1/10                                                                                         | Pogosti<br>≥ 1/100 do < 1/10 | Občasni<br>≥ 1/1000 do < 1/100 | Redki<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000 | Zelo redki<br>< 1/10 000 | Neznana<br>pogostnost (ni<br>mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| vezivnega tkiva                                 |                                                                                                                |                              |                                | lupus, lupusu<br>podoben sindrom   |                          |                                                                               |
| Bolezni sečil                                   |                                                                                                                |                              |                                | glomerulonefritis                  |                          |                                                                               |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvijo, podplutbami, eritemom, srbenjem, bolečino in oteklino)* | pireksija                    |                                |                                    |                          |                                                                               |

\*glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Maligne in limfoproliferativne bolezni*

Sto devetindvajset (129) novih malignih obolenj različnih tipov so ugotovili pri 4114 bolnikih z revmatoidnim artritisom, zdravljenih v kliničnih preskušanjih z etanerceptom do približno 6 let, vključno z 231 bolniki, ki so bili zdravljeni s kombinacijo etanercepta in metotreksata v dvoletni študiji, nadzorovani z učinkovino. Ugotovljene stopnje in incidence v teh kliničnih preskušanjih so bile podobne tistim, ki so jih pričakovali za raziskovano populacijo. V kliničnih študijah zdravljenja z etanerceptom, ki so trajale približno 2 leti in so vključevale 240 bolnikov s psoriatičnim artritisom, so poročali o 2 primerih malignega obolenja. V kliničnih študijah zdravljenja z etanerceptom, ki so trajale več kot 2 leti in so vključevale 351 bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom, so poročali o 6 primerih malignega obolenja. V skupini 2711 bolnikov s psoriazom v plakih, zdravljenih z etanerceptom v dvojno slepih in odprtih študijah, ki so trajale do 2,5 leta, so poročali o 30 malignomih in 43 primerih nemelanomskega kožnega raka.

V skupini 7416 bolnikov, zdravljenih z etanerceptom v kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa in psorize, so poročali o 18 limfomih.

O različnih malignih obolenjih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) so poročali tudi v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

#### *Reakcije na mestu injiciranja*

V primerjavi s placebom je bila pri bolnikih z revmatskimi obolenji, zdravljenih z etanerceptom, incidenca reakcij na mestu injiciranja pomembno večja (36 % proti 9 %). Reakcije na mestu injiciranja so se običajno pojavljale v prvem mesecu. Povprečno trajanje tovrstnih reakcij je bilo 3 do 5 dni. V skupinah, ki so prejemale etanercept, večine reakcij na mestu injiciranja ni bilo potrebno zdraviti. Večina bolnikov, pri katerih je zdravljenje le bilo potrebno, pa je prejela lokalna zdravila, npr. kortikosteroide, ali peroralne antihistaminike. Poleg tega so nekateri bolniki dobili tako imenovano spominsko lokalno reakcijo na mestu injiciranja; ob naslednjem injiciranju se je poleg reakcije na tedanjem mestu injiciranja sočasno pojavila reakcija tudi na prejšnjih mestih injiciranja. Te reakcije so bile običajno prehodne in se med zdravljenjem niso ponavljale.

V nadzorovanih preskušanjih bolnikov s psoriazom v plakih so se reakcije na mestu injiciranja v prvih 12 tednih zdravljenja pojavile pri približno 13,6 % bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, in pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

### *Resne okužbe*

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom, niso opazili zvečanja incidence resnih okužb (s smrtnim izidom, življenjsko ogrožajočih okužb ali takih, ki so zahtevale hospitalizacijo ali intravenske antibiotike). Resne okužbe so se pojavile pri 6,3 % bolnikov z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli etanercept do 48 mesecev. Med temi so bili abscesi (na različnih mestih), bakteriemija, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, diareja, divertikulitis, endokarditis (sum nanj), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, razjeda na nogi, okužba ustne votline, osteomielitis, otitis, peritonitis, pljučnica, pielonefritis, sepsa, septični artritis, sinuzitis, okužbe kože, kožne razjede, okužbe sečil, vaskulitis in okužbe ran. V dveletni študiji, nadzorovani z učinkovino, v kateri so bili bolniki zdravljeni z etanerceptom, metotreksatom ali kombinacijo entercepta in metotreksata, je bila stopnja pogostnosti resnih okužb v treh skupinah podobna. Vendar pa ni mogoče izključiti možnosti, da se lahko stopnja pogostnosti okužb pri zdravljenju s kombinacijo etanercepta in metotreksata poveča.

V stopnjah pogostnosti okužb med bolniki, zdravljenimi z etanerceptom, in tistimi, ki so prejeli placebo za zdravljenje psoriaze v plakih, v preskušanjih, nadzorovanih s placebom, ki so trajala do 24 tednov, ni bilo razlik. Med resnimi okužbami pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom, so bile celulitis, gastroenteritis, pljučnica, holecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, *streptokokni* fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis in absces. V dvojno slepih in odprtih preskušanjih psoriatičnega artritisa je 1 bolnik poročal o resni okužbi (pljučnici).

Med uporabo etanercepta so poročali o resnih in smrtnih okužbah. Med povzročitelji, o katerih so poročali, so bile bakterije, mikobakterije (vključno s tuberkulozo), virusi in glivice. Nekatere okužbe so se pojavile nekaj tednov po začetku zdravljenja bolnikov z etanerceptom, ki so imeli poleg revmatoidnega artritisa tudi druga obolenja (npr. sladkorno bolezen, kongestivno srčno popuščanje, aktivne ali kronične okužbe v anamnezi) (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Benepali lahko zveča smrtnost pri bolnikih z dokazano sepsom.

V povezavi z etanerceptom so poročali o oportunističnih okužbah, vključno z invazivnimi glivičnimi, parazitskimi (vključno s protozojskimi), virusnimi (vključno s herpesom zoster), bakterijskimi (vključno z bakterijama *Listeria* in *Legionella*) in atipičnimi mikobakterijskimi okužbami. V združeni zbirki podatkov iz kliničnih preskušanj je bila celokupna incidenca oportunističnih okužb pri 15 402 bolnikih, ki so prejeli etanercept, 0,09 %. Za stopnjo izpostavljenosti popravljena pogostnost je bila 0,06 dogodka na 100 bolnikov-let. V obdobju trženja je bilo približno pol vseh primerov okužb, opisanih v poročilih o primerih oportunističnih okužb po vsem svetu, invazivnih glivičnih okužb. Invazivne glivične okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so vključevale okužbe z vrstami *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* in *Histoplasma*. Invazivne glivične okužbe so povzročile več kot pol smrtnih primerov pri bolnikih, pri katerih so se razvile oportunistične okužbe. Večina poročil o smrtnih izidih je opisovala bolnike s pljučnico, ki jo je povzročila glivica *Pneumocystis*, z nedoločenimi sistemskimi glivičnimi okužbami in aspergilozo (glejte poglavje 4.4).

### *Avtoprotitelesa*

Med zdravljenjem so odraslim bolnikom večkrat odvzeli vzorec seruma in ga pregledali na pojav avtoprotiteles. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih testirali na antinuklearna protitelesa (ANA), je bil odstotek tistih, ki so razvili nova pozitivna ANA ( $\geq 1:40$ ), večji pri bolnikih, ki so prejeli etanercept (11 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (5 %). Tudi odstotek bolnikov, ki so razvili nova pozitivna avtoprotitelesa proti dvojno vijačni DNK, je bil večji, merjeno z radioimunskimi testi (15 % pri etanerceptu in 4 % pri placebu) in s testom na *Crithidia luciliae* (3 % pri etanerceptu, in 0 % pri placebu). Delež bolnikov, ki so razvili protitelesa proti kardiolipinu, je bil podobno povečan pri etanerceptu v primerjavi s placebom. Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z etanerceptom na razvoj avtoimunskih bolezni ni znan.

O bolnikih, vključno z bolniki s pozitivnim revmatoidnim faktorjem, ki so razvili druga avtoprotitelesa v povezavi z lupusom podobnim sindromom ali izpuščaji, ki bi po klinični sliki in bioptičnem izvidu lahko pomenili subakutni kožni lupus ali diskoidni lupus, so poročali redko.

### *Pancitopenija in aplastična anemija*

V obdobju trženja so poročali o pancitopeniji in aplastični anemiji, nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni (glejte poglavje 4.4).

### *Intersticijska bolezen pljuč*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,06 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč 0,47 % (pogostnost: občasni). V obdobju trženja so poročali o intersticijski bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni.

### *Sočasno zdravljenje z anakinro*

V študijah, v katerih so odrasli bolniki sočasno prejeli etanercept in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb v primerjavi s samim etanerceptom in pri 2 % bolnikov (3/139) se je pojavila nevtropenija (absolutna koncentracija nevtrofilcev  $< 1000/\text{mm}^3$ ). Med nevtropenijo se je pri enem bolniku pojavil celulitis, ki je po hospitalizaciji izzvenel (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### *Zvečane vrednosti jetrnih encimov*

V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,54 % (pogostnost: občasni). V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov 4,18 % (pogostnost: pogosti).

### *Avtoimunski hepatitis*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,02 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa 0,24 % (pogostnost: občasni).

### Pediatrična populacija

#### *Neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Na splošno so bili neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom po vrsti in pogostnosti podobni tistim pri odraslih. Spodaj opisujemo razlike glede na odrasle bolnike in druge posebnosti.

Vrste okužb, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 2 do 18 let, so bile na splošno blage do zmerne in skladne s tistimi, ki jih pogosto vidimo pri skupinah ambulantnih pediatričnih bolnikov. Hudi neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili: norice z znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki je izzvenel brez posledic (glejte tudi poglavje 4.4), vnetje slepiča, gastroenteritis, depresija/osebnostne motnje, kožne razjede, ezofagitis/gastritis, streptokokni septični šok (streptokoki skupine A), sladkorna bolezen tipa I in okužbe mehkih tkiv ter postoperativnih ran.

V eni študiji pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, se je pri 43 od 69 otrok (62 %) med trimesečnim zdravljenjem z enterceptom v času študije (prvi del, odprta) pojavila okužba. Pogostnost in resnost okužb sta bili podobni pri 58 bolnikih, ki so zaključili 12-mesečno odprto podaljšano zdravljenje. Neželeni učinki pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so bili po vrstah in deležih podobni tistim, opisanim v preskušanjih entercepta pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Večina teh neželenih učinkov je bila blaga. Nekateri neželeni



učinki so bili pogostejše opaženi pri 69 bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so etanercept prejeli 3 mesece, kot pri 349 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pojavljali so se glavoboli (19 %, 1,7 dogodka na bolnik-leto), navzea (9 %, 1,0 dogodek na bolnik-leto), bolečine v trebuhu (19 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto) in bruhanje (13 %, 0,74 dogodka na bolnik-leto).

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so poročali o 4 primerih sindroma aktivacije makrofagov.

#### *Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih s psoriazom v plakih*

V 48-tedenski študiji pri 211 otrocih, starih 4 do 17 let, z otroško psoriazom v plakih so bili poročani neželeni učinki podobni tistim, ki so jih opažali v predhodnih študijah pri odraslih s psoriazom v plakih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opazili take vrste toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje. Največje ocenjeno odmerjanje je bilo: intravenski polnilni odmerek 32 mg/m<sup>2</sup>, nato pa 16 mg/m<sup>2</sup> 2-krat tedensko subkutano. En bolnik z revmatoidnim artritisom si je pomotoma subkutano injiciral 62 mg etanercepta 2-krat tedensko 3 tedne, pri tem pa ni prišlo do pojava nobenega neželenega učinka. Znanega antidota za etanercept ni.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB01

Zdravilo Benepali je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) je dominantni citokin v vnetnem procesu pri revmatoidnem artritisu. Zvišano koncentracijo TNF najdemo tudi v sinovijski tekočini in psoriatičnem plaku bolnikov s psoriatičnim artritisom ter v serumu in sinovijski tekočini bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom. Pri psoriazom v plakih se zaradi infiltracije vnetnih celic (vključno s celicami T) v psoriatičnih lezijah v primerjavi z neprizadeto kožo poveča koncentracija TNF. Etanercept je kompetitivni antagonist vezave TNF na receptorje na površini celice in torej zavira biološko aktivnost TNF. TNF in limfotoksin sta provnetna citokina, ki se vežeta na dva različna tipa receptorjev na površini celice: 55-kilodaltonske (p55) in 75-kilodaltonske (p75) receptorje TNF. Oboji receptorji TNF v naravi obstajajo v dveh oblikah, tj. vezani na membrano in v topni obliki. Topni receptorji TNF verjetno uravnavajo biološko aktivnost TNF.

TNF in limfotoksin obstajata pretežno v obliki homotrimerov, njuna biološka aktivnost pa je odvisna od navzkrižne vezave na receptorje TNF na površini celice. Topni dimerni receptorji, kot je etanercept, imajo večjo afiniteto za TNF kot monomerni receptorji in so veliko bolj učinkoviti kompetitivni antagonisti vezave TNF na celične receptorje. Poleg tega uporaba Fc območja imunoglobulina kot elementa združitve pri konstrukciji dimernega receptorja podaljša razpolovno dobo zdravila v serumu.

## Mehanizem delovanja

Mnogo sprememb sklepov pri revmatoidnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu ter sprememb na koži pri psoriazii v plakih posredujejo vnetne molekule, povezane v mrežo, ki jo nadzira TNF. Domnevajo, da je mehanizem delovanja etanercepta kompetitivna inhibicija vezave TNF na receptorje za TNF na površini celice. Tako etanercept prepreči celični odziv, ki ga normalno posreduje TNF, TNF pa postane biološko neaktiven. Etanercept morda tudi uravnava biološke odzive, ki jih nadzirajo druge molekule nižje v kaskadi (kot so citokini, adhezijske molekule ali proteinaze), ki jih prav tako inducira ali regulira TNF.

## Klinična učinkovitost in varnost

V tem poglavju so prikazani podatki iz štirih randomiziranih nadzorovanih preskušanj pri odraslih z revmatoidnim artritisom, ene študije pri odraslih s psoriatičnim artritisom, ene študije pri odraslih z ankilozirajočim spondilitisom, dveh študij pri odraslih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom, štirih študij pri odraslih s psoriazii v plakih, treh študij pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom in ene študije pri pediatričnih bolnikih s psoriazii v plakih.

### *Odrasli bolniki z revmatoidnim artritisom*

Učinkovitost etanercepta je bila ugotovljena v randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, nadzorovani s placebom. V študijo je bilo vključenih 234 odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so bili pred tem neuspešno zdravljeni vsaj z enim, a ne več kot 4 imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying antirheumatic drug). Bolnikom so 6 mesecev zapovrstjo 2-krat tedensko subkutano injicirali odmerke etanercepta po 10 mg ali 25 mg ali placebo. Rezultate tega nadzorovanega preskušanja so prikazali kot odstotek izboljšanja revmatoidnega artritisa po kriterijih odziva ACR (American college of rheumatology).

Odstotek bolnikov, ki so po 3 oziroma 6 mesecih dosegli odziv ACR 20 ali ACR 50, je bil v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z etanerceptom, večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (ACR 20 po 3 oz. 6 mesecih: etanercept 62 % oz. 59 %, placebo 23 % oz. 11 %; ACR 50 po 3 oz. 6 mesecih: etanercept 41 % oz. 40 %, placebo 8 % oz. 5 %;  $p < 0,01$  za etanercept proti placebo v vseh časovnih točkah, tako za odziv ACR 20 kot za odziv ACR 50).

Približno 15 % bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, je do 3. in 6. meseca doseglo odziv ACR 70, v primerjavi z manj kot 5 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih na etanerceptu se je klinični odziv običajno pojavil že v prvem ali drugem tednu zdravljenja, skoraj vedno pa je nastopil do 3. meseca. Odziv je bil odvisen od odmerka. Odziv na 10 mg odmerek je bil po vrednosti med odzivoma na placebo in 25 mg odmerek. Rezultati za etanercept so bili statistično pomembno boljši od placeba po vseh kriterijih ACR, prav tako pa tudi po tistih merilih aktivnosti revmatoidnega artritisa, ki v kriterije odziva po ACR niso vključeni, na primer jutranja okorelost. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja HAQ (health assessment questionnaire), ki je vključeval invalidnost, vitalnost, duševno zdravje, splošno zdravstveno stanje in poddomene zdravstvenega stanja, povezane z artritisom, so med preskušanjem uporabili vsake 3 mesece. Po vseh kriterijih vprašalnika HAQ je bilo vidno izboljšanje pri bolnikih na etanerceptu v 3. in 6. mesecu zdravljenja v primerjavi s kontrolno skupino.

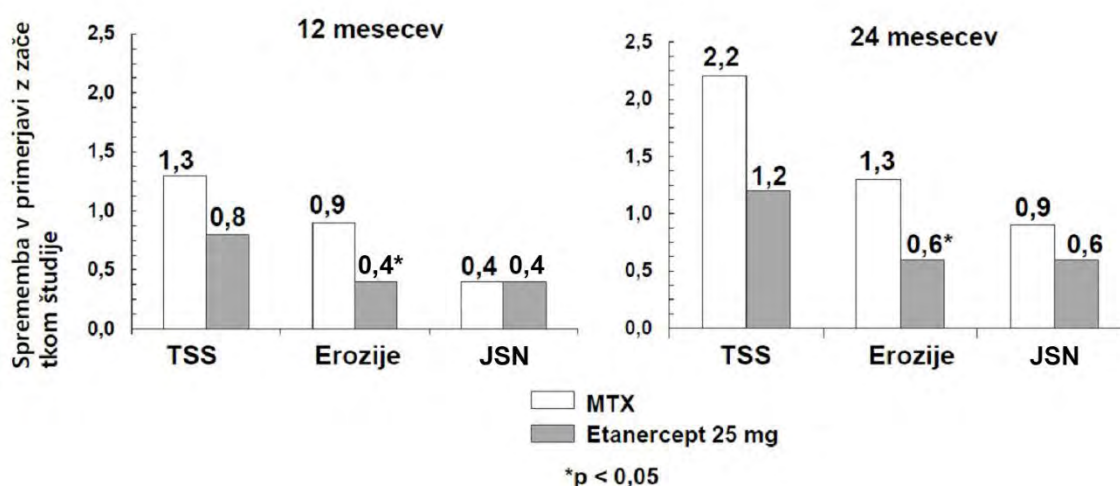
Po prekinitvi zdravljenja z etanerceptom so se simptomi artritisa največkrat ponovno pojavili že v enem mesecu. Po podatkih iz odprtih študij so bile velikosti odziva po ponovni uvedbi zdravljenja z etanerceptom po prekinitvah, ki so trajale do 24 mesecev, enake kot pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez prekinitve zdravljenja. Dolgotrajna odzivnost na neprekinjeno zdravljenje z etanerceptom je bila v odprtih podaljšanih kliničnih preskušanjih potrjena za obdobja do 10 let.

V randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so s slepo radiografsko oceno kot primarnim opazovanim dogodkom primerjali učinkovitost etanercepta z učinkovitostjo metotreksata pri 632

odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom (trajanje bolezni manj kot 3 leta), ki se pred tem nikoli niso zdravili z metotreksatom. Odmerki 10 mg ali 25 mg etanercepta so bili dani subkutano (s.c.) 2-krat tedensko do 24 mesecev. Odmerke metotreksata so stopnjevali od 7,5 mg/teden do največ 20 mg/teden v prvih 8 tednih preskušanja in z njimi nadaljevali do 24 mesecev. Klinično izboljšanje, vključno z nastopom delovanja zdravila v 2 tednih pri 25 mg etanercepta, je bilo podobno tistemu, ki so ga ugotavljali v prejšnjih preskušanjih, in se je ohranjalo do 24 mesecev. V izhodišču so imeli bolniki zmerno stopnjo invalidnosti, s povprečno oceno po HAQ od 1,4 do 1,5. Z zdravljenjem s 25 mg etanercepta so dosegli bistveno izboljšanje pri 12 mesecih - približno 44 % bolnikov je doseglo normalen rezultat HAQ (manj kot 0,5). To koristno delovanje se je ohranjalo tudi v drugem letu te študije.

V tej študiji je bila strukturna poškodba sklepov ocenjena radiografsko in izražena kot sprememba skupne Sharpove ocene (TSS - total sharp score) in njenih komponent, ocene erozije sklepov in ocene zožitve sklepne špranje (JSN - joint space narrowing). Radiografske slike dlani in zapestij ter stopal so ocenili v izhodišču in po 6, 12 in 24 mesecih. 10 mg odmerek etanercepta je imel ves čas manjši učinek na strukturno poškodbo sklepov kot 25 mg odmerek. Učinek 25 mg odmerka etanercepta je bil pomembno boljši kot pri metotreksatu glede ocene erozije sklepov, tako po 12 kot po 24 mesecih. Razlike v ocenah TSS in JSN med metotreksatom in 25 mg etanercepta niso bile statistično pomembne. Izsledki so predstavljeni na spodnji sliki.

#### **Radiografsko napredovanje: primerjava etanercepta in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal < 3 leta**



V drugi dvojno slepi randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so primerjali klinično učinkovitost, varnost in radiografsko napredovanje pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih zdravili samo z etanerceptom (25 mg 2-krat na teden), samo z metotreksatom (7,5 do 20 mg na teden, mediani odmerek 20 mg) ali z etanerceptom in metotreksatom (s sočasnim začetkom), in sicer pri 682 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, pri katerih je bolezen trajala od 6 mesecev do 20 let (mediano trajanje 5 let) in pri katerih je bil odziv na najmanj eno od imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (DMARD), razen metotreksata, manj kot zadovoljiv.

Pri bolnikih, ki so prejeli etanercept v kombinaciji z metotreksatom, so bili odzivi ACR 20, ACR 50 in ACR 70 ter izboljšanja na lestvicah ocene stopnje bolezni (DAS – disease activity score) in HAQ tako po 24 kot po 52 tednih statistično pomembno večji kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z enim samim zdravilom (izsledki so povzeti v spodnji preglednici). Pomembne prednosti etanercepta v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z etanerceptom ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih.

**Rezultati klinične učinkovitosti po 12 mesecih: primerjava med etanerceptom, metotreksatom in kombinacijo entercepta in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let**

| Opazovani dogodek             |                                 | Metotreksat<br>(n = 228) | Etanercept<br>(n = 223) | Etanercept +<br>metotreksat<br>(n = 231) |
|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------------------------|
| <b>Odzivi ACR<sup>a</sup></b> | ACR 20                          | 58,8 %                   | 65,5 %                  | 74,5 % <sup>†, Φ</sup>                   |
|                               | ACR 50                          | 36,4 %                   | 43,0 %                  | 63,2 % <sup>†, Φ</sup>                   |
|                               | ACR 70                          | 16,7 %                   | 22,0 %                  | 39,8 % <sup>†, Φ</sup>                   |
| <b>DAS</b>                    | (Ocena <sup>b</sup> ) Izhodišče | 5,5                      | 5,7                     | 5,5                                      |
|                               | (Ocena <sup>b</sup> ) 52. teden | 3,0                      | 3,0                     | 2,3 <sup>†, Φ</sup>                      |
|                               | Remisija <sup>c</sup>           | 14 %                     | 18 %                    | 37 % <sup>†, Φ</sup>                     |
| <b>HAQ</b>                    | Izhodišče                       | 1,7                      | 1,7                     | 1,8                                      |
|                               | 52. teden                       | 1,1                      | 1,0                     | 0,8 <sup>†, Φ</sup>                      |

<sup>a</sup> Bolniki, ki v študiji niso sodelovali 12 mesecev, so bili obravnavani kot neodzivni.

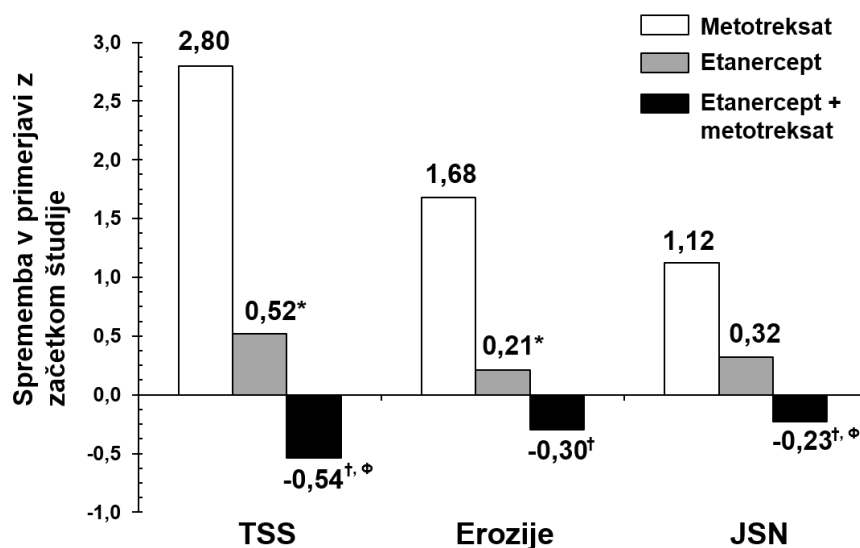
<sup>b</sup> Vrednosti za oceno aktivnosti bolezni (DAS - disease activity score) so povprečne vrednosti.

<sup>c</sup> Remisija je definirana kot DAS < 1,6.

Vrednosti p za primerjavo po parih: † = p < 0,05 za primerjavo kombinacije etanercepta + metotreksata z metotreksatom in Φ = p < 0,05 za primerjavo kombinacije etanercepta + metotreksata z etanerceptom:

Po 12 mesecih zdravljenja je bilo radiografsko napredovanje pri bolnikih, ki so jih zdravili z etanerceptom, statistično pomembno počasnejše kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z metotreksatom; kombinacija obeh zdravil pa je radiografsko napredovanje upočasnila statistično pomembno učinkoviteje kot eno samo zdravilo (glejte spodnjo sliko).

**Radiografsko napredovanje: primerjava med etanerceptom, metotreksatom in kombinacijo etanercepta in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let (rezultati pri 12 mesecih)**



Vrednosti p za primerjavo po parih: \* = p < 0,05 za primerjavo etanercepta z metotreksatom, † = p < 0,05 za primerjavo kombinacije etanercepta + metotreksata z metotreksatom in Φ = p < 0,05 za primerjavo kombinacije etanercepta + metotreksata z etanerceptom.

Pomembne prednosti etanercepta v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z etanerceptom ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih. Podobno so po 24 mesecih ugotovili tudi pomembne prednosti monoterapije z etanerceptom pred monoterapijo z metotreksatom.

Opravljen je bil analiza, v kateri so vse bolnike, ki so iz kakršnega koli razloga izpadli iz študije, obravnavali, kot da jim je bolezen napredovala. Odstotek bolnikov brez napredovanja (sprememba TSS  $\leq 0,5$ ) je bil po 24 mesecih večji v skupini, ki je dobivala etanercept v kombinaciji z metotreksatom, kakor v skupinah, ki sta dobivali etanercept ali metotreksat v monoterapiji (62 %, 50 % in 36 %,  $p < 0,05$ ). Pomembna je bila tudi razlika med monoterapijo z etanerceptom in monoterapijo z metotreksatom ( $p < 0,05$ ). Med bolniki, ki so dokončali polnih 24 mesecev zdravljenja v študiji, je bil odstotek nenapredovanja 78 %, 70 % in 61 %.

Varnost in učinkovitost 50 mg etanercepta (dve subkutani injekciji po 25 mg) enkrat na teden so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 420 bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom. V tej študiji je 53 bolnikov dobivalo placebo, 214 bolnikov 50 mg etanercepta enkrat na teden in 153 bolnikov 25 mg etanercepta dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti obeh režimov zdravljenja z etanerceptom je bil po 8 tednih primerljiv glede učinka na znake in simptome revmatoidnega artritisa; podatki po 16 tednih niso pokazali primerljivosti (neinferiornosti) med obema režimoma.

#### *Odrasli bolniki s psoriatičnim artritisom*

Učinkovitost etanercepta je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji pri 205 bolnikih s psoriatičnim artritisom. Starost bolnikov je bila od 18 do 70 let in vsi so imeli aktivni psoriatični artritis ( $\geq 3$  otekli sklepi in  $\geq 3$  občutljivi sklepi) v najmanj eni od naslednjih oblik: (1) distalna interfalangealna prizadetost (DIP); (2) poliartrikularni artritis (odsotnost revmatoidnih nodulov in prisotnost psoriarze); (3) artritis mutilans; (4) asimetrični psoriatični artritis ali (5) spondilitisu podobna ankiloza. Bolniki so imeli tudi psoriarzo v plakah, pri čemer so za mejno velikost lezij šteli tiste z  $\geq 2$  cm premera.

Bolniki so bili prej zdravljeni z NSAID (86 %), DMARD (80 %) in kortikosteroidi (24 %). Bolniki, ki so se takrat zdravili z metotreksatom (stabilno odmerjanje  $\geq 2$  meseca), so lahko nadaljevali s stalnim odmerkom metotreksata  $\leq 25$  mg/teden. Odmerke etanercepta po 25 mg (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placebo so dajali subkutano dvakrat na teden 6 mesecev. Na koncu dvojno slepe študije so se bolniki lahko vključili v dolgoročno odprto podaljšano študijo, ki je v celoti trajala do 2 leti.

Klinični odzivi so bili izraženi v odstotkih bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, 50 in 70 in v odstotkih bolnikov z izboljšanjem ocene po kriterijih PsARC (psoriatic arthritis response criteria). Izsledki so povzeti v spodnji preglednici.

#### **Odzivi bolnikov s psoriatičnim artritisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom**

| Odziv psoriatičnega artritisa |          | Odstotek bolnikov  |                                    |
|-------------------------------|----------|--------------------|------------------------------------|
|                               |          | Placebo<br>n = 104 | Etanercept <sup>a</sup><br>n = 101 |
| ACR 20                        | 3. mesec | 15                 | 59 <sup>b</sup>                    |
|                               | 6. mesec | 13                 | 50 <sup>b</sup>                    |
| ACR 50                        | 3. mesec | 4                  | 38 <sup>b</sup>                    |
|                               | 6. mesec | 4                  | 37 <sup>b</sup>                    |
| ACR 70                        | 3. mesec | 0                  | 11 <sup>b</sup>                    |
|                               | 6. mesec | 1                  | 9 <sup>c</sup>                     |
| PsARC                         | 3. mesec | 31                 | 72 <sup>b</sup>                    |
|                               | 6. mesec | 23                 | 70 <sup>b</sup>                    |

<sup>a</sup> 25 mg etanercepta subkutano dvakrat na teden

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , etanercept v primerjavi s placebom

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ , etanercept v primerjavi s placebom

Med bolniki s psoriatičnim artritisom, ki so prejeli etanercept, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 4 tednih) in so se ohranjali vseh 6 mesecev zdravljenja. Etanercept je bil pomembno boljši kot placebo po vseh kriterijih aktivnosti bolezni ( $p < 0,001$ ) in odzivi so bili podobni, ne glede na sočasno zdravljenje z metotreksatom. Kakovost življenja bolnikov s psoriatičnim artritisom je bila ocenjena v vsaki časovni točki z uporabo indeksa invalidnosti po HAQ. Rezultat indeksa invalidnosti je bil bistveno boljši v vseh časovnih točkah pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, zdravljenih z etanerceptom, v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ).

V študiji psoriatičnega artritisa so ocenjevali radiografske spremembe. Radiografijo dlani in zapestja so opravili v izhodišču in v 6., 12. in 24. mesecu. Modificirani TSS po 12 mesecih je prikazan v spodnji preglednici. V analizi, v kateri je veljalo, da je pri vseh bolnikih, ki so iz katerega koli razloga izpadli iz študije, bolezen napredovala, je bil odstotni delež bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba TSS  $\leq 0,5$ ) po 12 mesecih večji v skupini z etanerceptom kot v skupini s placebom (73 % proti 47 %,  $p \leq 0,001$ ). Učinek etanercepta na radiografsko napredovanje bolezni se je ohranjal pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje še drugo leto. Upočasnitev slabšanja okvar perifernih sklepov so ugotovili pri bolnikih s poliartrikularno simetrično prizadetostjo sklepov.

#### **Povprečna (SE) sprememba skupne Sharpove ocene od izhodišča na leto**

| <b>Čas</b> | <b>Placebo<br/>(n = 104)</b> | <b>Etanercept<br/>(n = 101)</b> |
|------------|------------------------------|---------------------------------|
| 12. mesec  | 1,00 (0,29)                  | -0,03 (0,09) <sup>a</sup>       |

SE = standardna napaka

<sup>a</sup>  $p = 0,0001$

Zdravljenje z etanerceptom je povzročilo izboljšanje telesne funkcije v dvojno slepem obdobju, ta koristni učinek pa se je ohranjal med dolgotrajnejšo izpostavljenostjo, ki je trajala do 2 leti.

Zaradi majhnega števila proučevanih bolnikov ni zadostnih dokazov glede učinkovitosti etanercepta pri bolnikih s psoriatičnimi artropatijami, podobnimi ankilozirajočemu spondilitisu, in z artritisom mutilansom.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom klinične študije z režimom odmerjanja 50 mg enkrat na teden niso izvedli. Pri tej skupini bolnikov dokaz učinkovitosti režima odmerjanja enkrat na teden temelji na podatkih iz študije pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom.

#### *Odrasli bolniki z ankilozirajočim spondilitisom*

Učinkovitost etanercepta pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom je bila ocenjena v 3 randomiziranih dvojno slepih študijah, kjer so primerjali uporabo 25 mg etanercepta dvakrat tedensko s placebom. Sodeloval je 401 bolnik in od tega so bili 203 zdravljeni z etanerceptom. Največje od teh preskušanj ( $n = 277$ ) je vključevalo bolnike med 18. in 70. letom starosti z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, definiranim po vizualni analogni lestvici (VAS) z vrednostjo  $\geq 30$  za povprečno trajanje in intenzivnost jutranje okorelosti ter VAS vrednost  $\geq 30$  za vsaj 2 od 3 sledečih parametrov: bolnikova splošna ocena; povprečna VAS vrednost bolečine v hrbtenici ponoči in celokupne bolečine v hrbtenici; povprečje 10 vprašanj v Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Bolniki, ki so dobivali DMARD, NSAID ali kortikosteroide, so lahko nadaljevali z njihovim jemanjem brez prilagajanja odmerka. Bolniki s popolno ankilozo hrbtenice niso bili vključeni v študijo. 138 bolnikov je prejelo 25-mg odmerke etanercepta (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placeba subkutano dvakrat na teden 6 mesecev.

Primarno merilo učinkovitosti (ASAS 20) je bilo  $\geq 20$  % izboljšanje pri vsaj 3 od 4 domen lestvice Ocenjevanje pri ankilozirajočem spondilitisu (ASAS - assessment in ankylosing spondylitis) (bolnikova splošna ocena, bolečina v hrbtenici, BASFI in vnetje) ter odsotnost poslabšanja pri četrtri domeni. Odziva ASAS 50 in 70 sta bila definirana po istih kriterijih, le da je šlo za 50-% oziroma 70-% izboljšanje.

V primerjavi s placebom je po dajanju etanercepta prišlo do izboljšanja pri ASAS 20, ASAS 50 in ASAS 70 že v 2 tednih od začetka zdravljenja.

#### **Odzivi bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom**

| <b>Odziv ankilozirajočega spondilitisa</b> | <b>Odstotek bolnikov</b>   |                               |
|--------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
|                                            | <b>Placebo<br/>n = 139</b> | <b>Etanercept<br/>n = 138</b> |
| <b>ASAS 20</b>                             |                            |                               |
| 2 tedna                                    | 22                         | 46 <sup>a</sup>               |
| 3 meseci                                   | 27                         | 60 <sup>a</sup>               |
| 6 mesecev                                  | 23                         | 58 <sup>a</sup>               |
| <b>ASAS 50</b>                             |                            |                               |
| 2 tedna                                    | 7                          | 24 <sup>a</sup>               |
| 3 meseci                                   | 13                         | 45 <sup>a</sup>               |
| 6 mesecev                                  | 10                         | 42 <sup>a</sup>               |
| <b>ASAS 70</b>                             |                            |                               |
| 2 tedna                                    | 2                          | 12 <sup>b</sup>               |
| 3 meseci                                   | 7                          | 29 <sup>b</sup>               |
| 6 mesecev                                  | 5                          | 28 <sup>b</sup>               |

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , etanercept proti placebu

<sup>b</sup>  $p = 0,002$ , etanercept proti placebu

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom, ki so prejeli etanercept, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 2 tednih) in so se ohranjali vseh 6 mesecev zdravljenja. Odziv je bil podoben tudi pri bolnikih, ki so ali niso prejeli sočasnega zdravljenja na začetku.

Podobni rezultati so bili dobljeni pri 2 manjših preskušanjih ankilozirajočega spondilitisa.

V četrti, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji so pri 356 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom vrednotili varnost in učinkovitost dajanja etanercepta v odmerku 50 mg enkrat na teden (dve 25 mg subkutani injekciji) v primerjavi z dajanjem etanercepta v odmerku 25 mg dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti je bil pri režimu dajanja 50 mg enkrat na teden podoben kot pri režimu dajanja 25 mg dvakrat na teden.

#### *Odrasli bolniki z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom*

##### Študija 1

Učinkovitost etanercepta so pri bolnikih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom (nr-AxSpa) ocenili v randomizirani 12-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji. V študiji so ocenili 215 odraslih bolnikov (spremenjena populacija, ki so jo nameravali zdraviti) z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila ASAS za razvrstitev aksialnega spondilartritisa, ki pa niso ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS. Bolniki so morali imeti tudi nezadostni odziv na vsaj dva NSAID ali intoleranco zanju. V dvojno slepem obdobju so bolniki prejeli etanercept v odmerku 50 mg na teden ali placebo 12 tednov. Primarno merilo za učinkovitost (ASAS 40) je bilo 40-% izboljšanje vsaj treh od štirih domen ASAS in odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Dvojno slepemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so vsi bolniki prejeli etanercept v odmerku 50 mg na teden, kar je trajalo do 92 dodatnih tednov. Za oceno vnetja ob izhodišču in po 12 ter 104 tednih so uporabili magnetnoresonančno slikanje sakroiliakalnega sklepa in hrbtenice.

Zdravljenje z etanerceptom je v primerjavi s placebom povzročilo statistično pomembno izboljšanje ASAS 40, ASAS 20 in ASAS 5/6. Pomembno izboljšanje so opazili tudi pri delni remisiji ASAS in

BASDAI 50. Rezultati po 12 tednih so prikazani v spodnji preglednici.

**Odziv glede učinkovitosti v s placebom nadzorovani študiji nr-AxSpa: odstotek bolnikov, ki so dosegli opazovane dogodke**

| Dvojno slepi klinični odzivi po 12 tednih | Placebo<br>n = 106 do 109* | Etanercept<br>n = 103 do 105* |
|-------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| ASAS** 40                                 | 15,7                       | 32,4 <sup>b</sup>             |
| ASAS 20                                   | 36,1                       | 52,4 <sup>c</sup>             |
| ASAS 5/6                                  | 10,4                       | 33,0 <sup>a</sup>             |
| Delna remisija ASAS                       | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>             |
| BASDAI***50                               | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>             |

\*Nekateri bolniki niso predložili popolnih podatkov za vsak opazovani dogodek

\*\*ASAS = Mednarodno združenje za ocenjevanje spondilartritisa

\*\*\*Indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa

<sup>a</sup>:  $p < 0,001$ , <sup>b</sup>:  $< 0,01$  oziroma <sup>c</sup>:  $< 0,05$  med etanerceptom in placebom

Pri bolnikih, ki so prejeli etanercept, je po 12 tednih prišlo do statistično pomembnega izboljšanja rezultata SPARCC (SPARCC - spondyloarthritis research consortium of Canada; Kanadski konzorcij za raziskovanje spondilartritisa) za sakroiliakalni sklep (SIJ – sacroiliac joint), ki so ga merili z magnetnoresonančnim slikanjem. Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča je bila 3,8 pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom ( $n = 95$ ), in 0,8 pri bolnikih, ki so prejeli placebo ( $n = 105$ ) ( $p < 0,001$ ). Pri vseh bolnikih, ki so prejeli etanercept, je po 104 tednih povprečna sprememba od izhodišča za rezultat SPARCC, merjen z magnetnoresonančnim slikanjem, znašala 4,64 za SIJ ( $n = 153$ ) in 1,40 za hrbtenico ( $n = 154$ ).

Pokazali so, da je etanercept od izhodišča do 12 tednov statistično pomembno izboljšalo večino ocen z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije, vključno z BASFI (BASFI – Bath ankylosing spondylitis functional index; indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa), rezultatom splošnega zdravstvenega stanja EuroQol 5D in rezultatom telesne komponente SF-36, v primerjavi s placebom.

Klinični odzivi pri bolnikih z nr-AxSpa, ki so prejeli etanercept, so bili vidni ob prvem obisku (po 2 tednih) in so se vzdrževali med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije so se prav tako vzdrževala med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Podatki, zbrani v 2 letih, niso pokazali novih dognanj o varnosti. Po 104 tednih je 8 preskušancev napredovalo do stopnje 2 obojestransko, merjene z rentgenskim slikanjem hrbtenice, kar po spremenjenih newyorških merilih za radiološko oceno kaže na aksialno spondilartropatijo.

### Študija 2

V tej multicentrični, odprti študiji 4. faze s 3 obdobji so ocenjevali odtegnitev zdravila etanercept in ponovno zdravljenje z njim pri bolnikih z aktivnim nr-AxSpa, ki so po 24 tednih zdravljenja dosegli zadosten odziv (neaktivna bolezen, opredeljena kot ocena aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa (ASDAS - ankylosing spondylitis disease activity score) na podlagi C-reaktivnega proteina (CRP) manj kot 1,3).

209 odraslih bolnikov z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila Mednarodnega združenja za ocenjevanje spondilartritisa (ASAS) za razvrstitev aksialnega spondilartritisa (niso pa ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS), imajo pozitiven izvid magnetnoresonančnega slikanja (aktivno vnetje na magnetnoresonančnih slikah, ki zelo verjetno kaže na sakroiliitis, povezan s SpA) in/ali pozitivni hsCRP (opredeljen kot C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo [hsCRP - high sensitivity C-reactive protein]  $> 3$  mg/l) ter aktivne simptome, opredeljene kot ASDAS CRP najmanj 2,1 ob presejalnem obisku, je v 1. obdobju 24 tednov prejemale odprto zdravljenje z zdravilom etanercept v odmerku 50 mg na teden in osnovno zdravljenje z NSAID v stabilnem optimalnem odmerku, ki je preprečeval vnetje in so ga bolniki še



prenašali. Bolniki so morali imeti tudi nezadosten odziv na vsaj dve zdravili NSAID ali ju niso prenašali. Po 24 tednih je 119 (57 %) bolnikov doseglo neaktivno bolezen in se vključilo v 40-tedensko fazo odtegnitve zdravila v 2. obdobju, v katerem so preskušanci prekinili zdravljenje z etanerceptom, vendar so še naprej prejeli osnovno zdravljenje z NSAID. Primarno merilo učinkovitosti je bil pojav ponovnega zagona bolezni (opredeljenega kot ASDAS na podlagi hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR) najmanj 2,1) v 40 tednih po odtegnitvi zdravila etanercept. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do ponovnega zagona bolezni, so ponovno zdravili z zdravilom etanercept v odmerku 50 mg na teden v obdobju 12 tednov (3. obdobje).

V 2. obdobju se je delež bolnikov, ki so doživeli  $\geq 1$  ponoven zagon bolezni, zvišal z 22 % (25/112) v 4. tednu na 67 % (77/115) v 40. tednu. Skupno je ponoven zagon bolezni kadarkoli v 40 tednih po odtegnitvi zdravila etanercept doživelo 75 % (86/115) bolnikov.

Ključni sekundarni cilj študije 2 je bil oceniti čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila etanercept in dodatno primerjati čas do ponovnega zagona bolezni z bolniki iz študije 1, ki so izpolnjevali zahteve za vključitev v fazo odtegnitve zdravila v študiji 2 in nadaljevali zdravljenje z zdravilom etanercept.

Mediani čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila etanercept je bil 16 tednov (95 % IZ: 13-24 tednov). V 40 tednih, primerljivih s tistimi v 2. obdobju študije 2, je ponoven zagon bolezni doživelo manj kot 25 % bolnikov v študiji 1, ki jim niso odtegnili zdravljenja. Čas do ponovnega zagona bolezni je bil pri preskušancih, ki so prekinili zdravljenje z zdravilom etanercept (študija 2), statistično pomembno krajši kot pri preskušancih, ki so prejeli zdravljenje z etanerceptom brez prekinitve (študija 1),  $p < 0,0001$ .

Od 87 bolnikov, ki so jih vključili v 3. obdobje in jih ponovno zdravili z zdravilom etanercept v odmerku 50 mg na teden v obdobju 12 tednov, jih je 62 % (54/87) ponovno doseglo neaktivno bolezen, od tega 50 % v 5 tednih (95 % IZ: 4-8 tednov).

#### *Odrasli bolniki s psoriazom v plakih*

Uporaba etanercepta je priporočena pri bolnikih, kot je opredeljeno v poglavju 4.1. Bolnike v ciljni populaciji, ki "se niso odzvali", opredeljuje nezadosten odziv (PASI  $< 50$  ali PGA [PGA – physician global assessment] manj kot dober) ali poslabšanje bolezni med zdravljenjem, ko je bolnik prejel najmanj eno od treh glavnih razpoložljivih sistemskih zdravljenj v zadostnem odmerku in dovolj časa, da je bilo mogoče oceniti odziv.

Učinkovitosti etanercepta v primerjavi z drugimi sistemskimi zdravljenji pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazom (ki se odziva na druga sistemska zdravljenja) niso ovrednotili s študijami, v katerih bi neposredno primerjali etanercept z drugimi sistemskimi terapijami. Namesto tega so varnost in učinkovitost etanercepta ocenili v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v vseh štirih študijah je bil tisti delež bolnikov v vsaki zdravljeni skupini, ki je po 12 tednih dosegel PASI 75 (tj. vsaj 75-% izboljšanje indeksa PASI – psoriasis area and severity index; indeks površine in izrazitosti psoriaze - v primerjavi z izhodiščem).

Študija 1 je bila študija 2. faze pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let, z aktivno, a klinično stabilno psoriazom v plakih, ki je zajemala  $\geq 10$  % površine telesa. Randomizirali so sto dvanajst (112) bolnikov, ki so 24 tednov dvakrat na teden dobivali 25-mg odmerek etanercepta ( $n = 57$ ) ali placebo ( $n = 55$ ).

Študija 2 je ocenila 652 bolnikov s kronično psoriazom v plakih in je imela enaka vključitvena merila kot študija 1, le da so imeli bolniki ob presejanju še vrednost indeksa PASI vsaj 10. Etanercept so dobivali 6 mesecev zapored v odmerkih 25 mg enkrat na teden, 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg dvakrat na teden. V prvih 12 tednih dvojno slepega obdobja zdravljenja so bolniki dobivali placebo ali enega od navedenih odmerkov etanercepta. Po 12 tednih zdravljenja so bolniki v skupini s placebom začeli slepo zdravljenje z etanerceptom (25 mg dvakrat na teden), bolniki v skupinah z aktivnim zdravljenjem pa so do 24. tedna nadaljevali z odmerkom, na katerega so bili prvotno randomizirani.

Študija 3 je ocenila 583 bolnikov in je imela enaka vključitvena merila kot študija 2. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerke 25 mg ali 50 mg etanercepta ali placebo dvakrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 25 mg etanercepta dvakrat na teden dodatnih 24 tednov.

Študija 4 je ocenila 142 bolnikov in je imela podobna vključitvena merila kot študiji 2 in 3. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerke 50 mg etanercepta ali placebo enkrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 50 mg etanercepta enkrat na teden dodatnih 12 tednov.

V študiji 1 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 pomembno večji v skupini, zdravljeni z etanerceptom (30 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). V 24. tednu je 56 % bolnikov doseglo PASI 75 v skupini, zdravljeni z etanerceptom, v skupini s placebom pa 5 % bolnikov. Ključni rezultati študij 2, 3 in 4 so prikazani spodaj

#### Odzivi bolnikov s psoriazo v študijah 2, 3 in 4

| Odziv (%)                                      | Študija 2 |                |           |                        |           | Študija 3 |                        |                | Študija 4 |                |                |           |           |                        |
|------------------------------------------------|-----------|----------------|-----------|------------------------|-----------|-----------|------------------------|----------------|-----------|----------------|----------------|-----------|-----------|------------------------|
|                                                | Placebo   | Etanercept     |           |                        |           | Placebo   | Etanercept             |                | Placebo   | Etanercept     |                |           |           |                        |
|                                                |           | 25 mg 2x/teden |           | 50 mg 2x/teden         |           |           | 25 mg 2x/teden         | 50 mg 2x/teden |           | 50 mg 1x/teden | 50 mg 1x/teden |           |           |                        |
|                                                |           | n = 166        | n = 162   | n = 162                | n = 164   |           | n = 164                | n = 193        |           | n = 196        | n = 196        | n = 46    | n = 96    | n = 90                 |
|                                                |           | 12. teden      | 12. teden | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden |           | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden      |           | 12. teden      | 12. teden      | 12. teden | 12. teden | 24. teden <sup>a</sup> |
| 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             |           |           |                        |
| DSG A <sup>b</sup> ,<br>čisto ali skoraj čisto | 5         | 34*            | 39        | 49*                    | 55        | 4         | 39*                    | 57*            | 4         | 39*            | 64             |           |           |                        |

\*  $p \leq 0,0001$  v primerjavi s placebom

<sup>a</sup> V študijah 2 in 4 po 24 tednih niso opravili statističnih primerjav s placebom, ker je skupina, ki je prvotno dobivala placebo, začela dobivati 25 mg etanercepta dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden od 13. do 24. tedna

<sup>b</sup> Dermatološka statična splošna ocena. "Čisto" ali "skoraj čisto" definirano kot 0 ali 1 na lestvici od 0 do 5.

Med bolniki s psoriazo v plakih, ki so dobivali etanercept, je bil pomemben odziv v primerjavi s placebom opazen na prvem pregledu (po 2 tednih) in se je ohranil skozi 24 tednov zdravljenja.

Študija 2 je vključevala tudi obdobje odtegnitve zdravljenja, med katerim so zdravljenje prekinili bolniki, ki so 24. teden dosegli izboljšanje PASI za vsaj 50 %. Bolnike so brez zdravljenja spremljali glede preobratnih znakov ( $PASI \geq 150$  % izhodiščnega) in časa do recidiva (opredeljenega kot izginotje vsaj polovice izboljšanja, doseženega med izhodiščem in 24. tednom). Med odtegnitvenim obdobjem so se simptomi psoriaze postopoma znova pojavili; mediani čas do recidiva bolezni je bil 3 mesece. Opazili niso nobenega preobratnega ponovnega zagona bolezni in nobenih s psoriazo povezanih resnih neželenih učinkov. Nekaj podatkov kaže na ugoden odziv na ponovno zdravljenje z etanerceptom pri bolnikih, ki so se prvotno odzvali na zdravljenje.

V študiji 3 je večina bolnikov (77 %), ki so bili uvodoma randomizirani na 50 mg dvakrat na teden in so jim odmerki etanercepta po 12 tednih znižali na 25 mg dvakrat na teden, odziv PASI 75 ohranila do 36. tedna. Pri bolnikih, ki so dobivali 25 mg dvakrat na teden ves čas študije, se je odziv PASI 75 med 12. in 36. tednom še naprej izboljševal.

V študiji 4 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 večji v skupini, zdravljeni z etanerceptom (38 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). Pri bolnikih, ki so dobivali 50 mg enkrat na teden ves čas študije, so se odzivi glede učinkovitosti še naprej izboljševali, tako da je v 24. tednu PASI 75 doseglo 71 % bolnikov.

V dolgoročnih (do 34 mesecev) odprtih študijah, v katerih so dajali etanercept brez prekinitev, so bili klinični odzivi trajni, varnost pa je bila primerljiva s tisto v krajših študijah.

Analiza podatkov iz kliničnih preskušanj ni pokazala nobenih značilnosti osnovne bolezni, ki bi zdravnikom pomagala pri izbiri najustreznejšega odmerjanja (v presledkih ali stalno). Zato naj izbira zdravljenja v presledkih ali stalnega zdravljenja temelji na presoji zdravnika in potrebah posameznega bolnika.

#### *Protitelesa proti etanerceptu*

V serumu nekaterih bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, so odkrili protitelesa proti etanerceptu. Protitelesa na splošno niso bila nevtralizirajoča in so prehodna. Zdi se, da med nastajanjem protiteles na eni strani in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki na drugi ni povezave.

#### Pediatrična populacija

##### *Pediatrični bolniki z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Varnost in učinkovitost etanercepta je bila ugotovljena v dvodelni študiji pri 69 otrocih s poliartritisom potekom juvenilnega idiopatskega artritisa z različnimi tipi nastopa bolezni (poliartritis, oligoartritis, sistemski nastop). Vključeni so bili bolniki med 4. in 17. letom z zmerno do hudo aktivnim poliartritisom potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali. Bolniki so nadaljevali zdravljenje s stalnim odmerkom enega nesteroidnega protivnetnega zdravila in/ali prednizona ( $< 0,2$  mg/kg/dan ali največ 10 mg). V prvem delu študije so vsi bolniki 2-krat tedensko prejeli po 0,4 mg/kg (največ 25 mg na odmerek) etanercepta subkutano. V drugem delu študije pa so bolnike s kliničnim odzivom na etanercept na 90. dan randomizirali v dve podskupini: ena je nadaljevala zdravljenje z etanerceptom, druga pa je nadaljnje štiri mesece prejela placebo - pri obeh so ocenjevali ponoven zagon bolezni. Odzive so merili po lestvici ACR Pedi 30; izboljšanje je bilo določeno kot 30 % izboljšanje v vsaj treh od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA in 30 % poslabšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA (število aktivno prizadetih sklepov, omejenost gibanja, zdravnikova splošna ocena, splošna ocena s strani bolnika ali staršev, ocena funkcionalnosti in hitrost sedimentacije eritrocitov). Ponoven zagon bolezni je bil definiran kot 30 % poslabšanje treh od šestih osnovnih kazalcev JRA in 30 % izboljšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev JRA ter najmanj dva aktivno prizadeta sklepa.

V prvem delu študije je 51 od 69 (74 %) bolnikov pokazalo klinični odziv in se vključilo v drugi del študije. V drugem delu je 6 od 25 (24 %) bolnikov, ki so ostali na etanerceptu, doživelo ponoven zagon bolezni, v primerjavi z 20 od 26 (77 %) bolnikov, ki so v drugem delu prejeli placebo ( $p = 0,007$ ). Od začetka drugega dela študije je bil mediani čas do ponovnega zagona bolezni 116 dni pri bolnikih na etanerceptu in 28 dni pri bolnikih na placebo. Od bolnikov, ki so dosegli klinični odziv do 90. dneva in se vključili v drugi del študije, se je pri nekaterih bolnikih, ki so ostali na etanerceptu, klinično stanje nadalje izboljševalo od 3. do 7. meseca zdravljenja, pri tistih, ki so v drugem delu študije prejeli placebo, pa izboljšanja ni bilo.

Varnost uporabe zdravila so spremljali v odprtem podaljšku študije, v katerem se je 58 otrok iz zgoraj omenjene študije (v času vključitve so bili stari 4 leta ali več) z etanerceptom zdravilo do 10 let. Pri dolgotrajni izpostavljenosti zdravilu se delež resnih neželenih učinkov in hudih okužb ni povečal.

Dolgoročno varnost zdravljenja z etanerceptom v monoterapiji (n = 103), zdravljenja z etanerceptom v kombinaciji z metotreksatom (n = 294) ali zdravljenja z metotreksatom v monoterapiji (n = 197) so ovrednotili za obdobje do 3 let na osnovi registra 594 otrok, starih od 2 do 18 let, z juvenilnim idiopatskim artritisom. 39 otrok je bilo starih od 2 do 3 leta. Na splošno so pri bolnikih, ki so se zdravili z etanerceptom, pogostejše poročali o okužbah kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z metotreksatom (3,8 % v primerjavi z 2 %). Okužbe, povezane z uporabo etanercepta, so bile hujše.

V drugi odprti študiji z eno skupino (n = 127) se je z etanerceptom v odmerku 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden zdravilo 60 bolnikov z razširjenim oligoartritisom (EO – extended oligoarthritis) (15 bolnikov, starih od 2 do 4 leta, 23 bolnikov, starih od 5 do 11 let, in 22 bolnikov, starih od 12 do 17 let), 38 bolnikov z artritisom, povezanim z entezitisom (starih od 12 do 17 let) in 29 bolnikov s psoriatičnim artritisom (starih od 12 do 17 let). Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Pri vseh podtipih JIA so bili kriteriji ACR Pedi 30 doseženi pri večini bolnikov, prav tako pa so pri večini bolnikov ugotovili tudi klinično izboljšanje pri sekundarnih opazovanih dogodkih, kot sta število občutljivih sklepov in zdravnikova splošna ocena. Varnostni profil je bil podoben kot v drugih študijah JIA.

Od 127 bolnikov v matični študiji jih je 109 sodelovalo v odprti podaljšani študiji in spremljali so jih dodatnih 8 let do skupno največ 10 let. Na koncu podaljšane študije je 84/109 (77 %) bolnikov zaključilo študijo; od tega jih je 27 (25 %) aktivno jemalo etanercept, 7 (6 %) jih je odstopilo od zdravljenja zaradi malo aktivne/neaktivne bolezni, 5 (5 %) jih je ponovno začelo jemati etanercept po predhodni prekinitvi zdravljenja in 45 (41 %) jih je prenehalo jemati etanercept (vendar so jih še naprej opazovali); 25/109 (23 %) bolnikov je trajno izstopilo iz študije. Izboljšanje kliničnega stanja, ki so ga bolniki dosegli v matični študiji, se je na splošno ohranilo pri vseh opazovanih dogodkih učinkovitosti v celotnem obdobju spremljanja. Bolniki, ki so aktivno jemali etanercept, so se lahko enkrat v podaljšani študiji vključili v neobvezno obdobje odtegnitve zdravila in ponovnega zdravljenja z njim glede na raziskovalčevo presojo kliničnega odziva. V obdobje odtegnitve zdravila se je vključilo 30 bolnikov. Po poročanju je pri 17 bolnikih prišlo do ponovnega zagona bolezni (opredeljenega kot  $\geq 30$  % poslabšanje pri vsaj 3 od 6 komponent lestvice ACR Pedi z  $\geq 30$  % izboljšanjem pri največ 1 od preostalih 6 komponent ter vsaj 2 aktivno prizadetima sklepoma); mediani čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi etanercepta je bil 190 dni. Ponovno zdravljenje je začelo 13 bolnikov in mediani čas do ponovnega zdravljenja po odtegnitvi zdravila je bil po oceni 274 dni. Zaradi majhnega števila podatkovnih točk je pri interpretaciji teh rezultatov potrebna previdnost.

Varnostni profil je bil podoben kot v matični študiji.

Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja z etanerceptom ne odzovejo na zdravljenje, niso izvedli študij za ovrednotenje učinka kontinuiranega zdravljenja z etanerceptom. Pri bolnikih z JIA prav tako niso izvedli študij za ovrednotenje učinkov zmanjšanja priporočenega odmerka etanercepta po njegovi dolgotrajni uporabi.

#### *Pediatrični bolniki s psoriazom v plakih*

Učinkovitost etanercepta so ugotavljali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 211 pediatričnih bolnikih, starih 4 do 17 let, z zmerno do hudo psoriazom v plakih (definirano z oceno sPGA  $\geq 3$ , ki zajema  $\geq 10$  % telesne površine (BSA – body surface area), in PASI  $\geq 12$ ). Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so imeli v anamnezi fototerapijo ali sistemsko terapijo ali pa z lokalno terapijo njihove bolezni ni bilo mogoče zadostno obvladati.

Bolniki so 12 tednov enkrat na teden prejeli etanercept v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) ali placebo. V 12. tednu je imelo pozitivne odzive glede učinkovitosti (npr. PASI 75) več bolnikov v skupini z etanerceptom kot v skupini s placebom.

### Rezultati po 12 tednih pri pediatričnih bolnikih s psoriazom v plakih

|                                     | <b>Etanercept<br/>0,8 mg/kg enkrat na<br/>teden<br/>(n = 106)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 105)</b> |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| PASI 75, n (%)                      | 60 (57 %) <sup>a</sup>                                            | 12 (11 %)                    |
| PASI 50, n (%)                      | 79 (75 %) <sup>a</sup>                                            | 24 (23 %)                    |
| sPGA "čisto" ali "minimalno", n (%) | 56 (53 %) <sup>a</sup>                                            | 14 (13 %)                    |

Okrajšava: sPGA-statična zdravnikova splošna ocena

<sup>a</sup>  $p < 0,0001$  v primerjavi s placebom

Po 12-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja so vsi bolniki prejeli etanercept v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden še dodatnih 24 tednov. Odzivi, ki so jih opazili med obdobjem odprtega zdravljenja, so bili podobni tistim v dvojno slepem obdobju.

Med obdobjem randomiziranega prekinjanja zdravljenja se je recidiv bolezni (izguba odziva PASI 75) pojavil pri pomembno več bolnikih, ki so bili ponovno v skupini s placebom, kot pri bolnikih, ki so bili ponovno v skupini z etanerceptom. Ob nadaljevanju zdravljenja so se odzivi ohranili do 48 tednov.

Dolgoročna varnost in učinkovitost etanercepta, v odmerkih 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden, je bila ovrednotena v odprti podaljšani študiji, v kateri je sodelovalo 181 pediatričnih bolnikov s psoriazom v plakih, ki so se zdravili do 2 leti po zaključku 48-tedenske študije, navedene zgoraj. Dolgoročne izkušnje z etanerceptom so v splošnem primerljive s prvotno 48-tedensko študijo in niso pokazale novih dognanj o varnosti.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracije etanercepta v serumu so bile določene z metodo encimskega imunskega testa (ELISA), ki zazna tako ELISA reaktivne razgradne produkte kot tudi izhodno snov.

### Absorpcija

Etanercept se počasi absorbira z mesta subkutane injekcije in doseže največjo koncentracijo po enkratnem odmerku po približno 48 urah. Absolutna biološka uporabnost 76 %. Pričakovati je, da bodo koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 2-krat tedensko približno dvakrat večje od tistih, ki jih izmerimo po enkratnem odmerku. Po enkratnem subkutanem odmerku 25 mg etanercepta je bila povprečna največja koncentracija zdravila v serumu pri zdravih prostovoljcih  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , površina pod krivuljo pa  $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ . Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bile povprečne koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja naslednje: pri zdravljenju z etanerceptom v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 21$ ) je vrednost  $C_{\text{max}}$  znašala  $2,4 \text{ mg/l}$ , vrednost  $C_{\text{min}}$   $1,2 \text{ mg/l}$ , delna AUC pa  $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$ , pri zdravljenju z etanerceptom v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 16$ ) pa je vrednost  $C_{\text{max}}$  znašala  $2,6 \text{ mg/l}$ , vrednost  $C_{\text{min}}$   $1,4 \text{ mg/l}$ , delna AUC pa  $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$ . V odprti, enodmernih, navzkrižni študiji pri zdravih prostovoljcih z dvema oblikama zdravljenja so ugotovili, da je enkratna injekcija 50 mg/ml etanercepta bioekvivalentna dvema sočasnim injekcijama 25 mg/ml.

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom so vrednosti AUC etanercepta v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi etanercepta v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 154$ ) znašale  $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ , pri uporabi etanercepta v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 148$ ) pa  $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ .

## Porazdelitev

Krivulja koncentracije zdravila v odvisnosti od časa je pri etanerceptu biekspencialna. Osrednji volumen porazdelitve etanercepta je 7,6 l, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa je 10,4 l.

## Izločanje

Etanercept se počasi odstranjuje iz telesa. Njegova razpolovna doba je dolga in znaša približno 70 ur. Očistek pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je približno 0,066 l/h, nekoliko nižji kot pri zdravih prostovoljcih, pri katerih znaša 0,11 l/h. Farmakokinetika etanercepta pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in psoriazo v plakih je podobna.

Med farmakokinetiko zdravila pri moških in ženskah ni bistvenih razlik.

## Linearnost

Proporcionalnosti v odvisnosti od odmerka niso formalno preverjali, vendar pa v razponu terapevtskih odmerkov ni bilo opaziti nasičenja očistka zdravila.

## Posebne skupine bolnikov

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih in zdravih prostovoljcih se po uporabi z radioaktivnim izotopom označenega etanercepta le-ta izloča z urinom, vendar pa pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic niso zaznali povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter niso opazili povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

### *Starostniki*

Učinek višje starosti na farmakokinetiko zdravila so proučevali s populacijsko farmakokinetično analizo serumskih koncentracij etanercepta. Ocenjene vrednosti očistka in volumna pri bolnikih, starih od 65 do 87 let, so bile podobne tistim pri bolnikih, mlajših od 65 let.

## Pediatrična populacija

### *Pediatrični bolniki z juvenilnim idiopatskim artritisom*

V kliničnem preskušanju etanercepta pri 69 bolnikih s poliartrikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, starih od 4 do 17 let, so injicirali 0,4 mg etanercepta/kg 2-krat tedensko v obdobju treh mesecev. Profili serumskih koncentracij so bili podobni tistim pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pri najmlajših otrocih (starih 4 leta) so opazili zmanjšan očistek (povečan, če je bil normaliziran s težo) v primerjavi s starejšimi otroki (starih 12 let) in odraslimi. Simulacija odmerjanja kaže, da bodo imeli starejši otroci (10 do 17 let) podobne serumske koncentracije kot odrasli, mlajši otroci pa znatno nižje.

### *Pediatrični bolniki s psoriazo v plakih*

Bolniki s pediatrično psoriazo v plakih (stari od 4 do 17 let) so prejeli po 0,8 mg/kg (do največjega odmerka 50 mg na teden) etanercepta enkrat na teden do 48 tednov. Povprečne najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so se v 12., 24. in 48. tednu gibale med 1,6 in 2,1 µg/ml. Te povprečne koncentracije pri bolnikih s pediatrično psoriazo v plakih so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (zdravljenih z 0,4 mg/kg etanercepta dvakrat na teden, do največjega odmerka 50 mg na teden). Te povprečne

koncentracije so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih s psoriazo v plakih, zdravljenih s 25 mg etanercepta dvakrat na teden.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah toksičnosti etanercepta ni bilo opaziti toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje, niti toksičnosti za tarčne organe. Etanercept se ni izkazal za genotoksičnega v vrsti študij *in vivo* in *in vitro*. Študij kancerogenosti in standardnih raziskav plodnosti in postnatalne toksičnosti z etanerceptom pri glodavcih niso opravili zaradi tvorbe nevtralizirajočih protiteles.

Etanercept ni povzročilo smrtnosti ali pomembne toksičnosti pri miših ali podganah po enkratnem subkutanem odmerku 2000 mg/kg ali enkratnem intravenskem odmerku 1000 mg/kg. Tudi pri opicah cynomolgus, ki so subkutano prejemale odmerke 15 mg/kg 2-krat tedensko 4 ali 26 tednov zapored, etanercept ni povzročil toksičnosti, ki bi omejevala višino odmerka, niti toksičnosti za tarčne organe. Ti odmerki so povzročili 27-krat večje serumske koncentracije (na podlagi AUC), kot jih običajno izmerimo pri človeku po priporočenem odmerku 25 mg.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v napolnjeni injekcijski brizgi v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko napolnjeno injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika, počakajte približno 30 minut, da se raztopina zdravila Benepali v brizgi segreje na sobno temperaturo. Raztopine ne segrevajte na noben drug način. Nato priporočamo takojšnjo uporabo.

Zdravilo Benepali se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 30 °C za enkratno obdobje do 31 dni, po katerem se ga ne sme več vrniti v hladilnik. Zdravilo Benepali zavrzite, če ga ne porabite v 31 dneh po odvzemu iz hladilnika.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Napolnjena injekcijska brizga iz prozornega stekla (tipa I) z iglo iz nerjavečega jekla, gumijastim pokrovčkom igle in gumijastim batom, ki vsebuje 0,51 ml raztopine.

Zdravilo Benepali je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 4 napolnjene injekcijske brizge, večodmerno pakiranje, ki vsebuje 8 (2 pakiranj po 4) napolnjenih injekcijskih brizg in večodmerno pakiranje, ki vsebuje 24 (6 pakiranj po 4) napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Pred injiciranjem je treba počakati, da se napolnjena injekcijska brizga zdravila Benepali za enkratno uporabo segreje na sobno temperaturo (približno 30 minut). Med čakanjem, da se napolnjena injekcijska brizga segreje na sobno temperaturo, pokrovčka igle ne smete odstraniti. Rastopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali bledorumena ter lahko vsebuje majhne prosojne ali bele delce beljakovine.

Obsežna navodila za aplikacijo so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za uporabo".

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. januar 2016  
Datum zadnjega podaljšanja: 18. november 2020

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.



## **1. IME ZDRAVILA**

Benepali 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Benepali 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg etanercepta.

50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Ena napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijska beljakovina receptorja p75 Fc za humani tumorje nekrotizirajoči faktor. Pridobljen je z rekombinantno DNK tehnologijo v sesalskem ekspresijskem sistemu, in sicer v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je bistra do nekoliko opalescentna, brezbarvna ali bledorumena in ima pH  $6,2 \pm 0,3$ . Osmolalnost raztopine je  $325 \pm 35$  mOsm/kg.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Revmatoidni artritis

Zdravilo Benepali je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje zmerne do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, kadar odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, vključno z metotreksatom (če ta ni kontraindiciran), ni zadosten.

Zdravilo Benepali je mogoče uporabiti kot monoterapijo, kadar bolnik ne prenese metotreksata ali kadar trajno zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Zdravilo Benepali je indicirano tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki še niso dobivali metotreksata.

Dokazali so, da zdravilo Benepali ali samo ali v kombinaciji z metotreksatom upočasni hitrost napredovanja poškodb sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, in izboljša telesno funkcijo.

#### Juvenilni idiopatski artritis

Zdravljenje poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 leti ali več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje psoriatičnega artritisa pri mladostnikih, starih 12 let in več, ki so se nezadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali.

Zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri mladostnikih, starih 12 let ali več, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno zdravljenje ali ga niso prenašali.

#### Psoriatični artritis

Zdravljenje aktivnega in progresivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če je bil odziv na zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili nezadosten. Ugotovili so, etanercept izboljša telesno funkcijo pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in upočasni hitrost napredovanja okvar perifernih sklepov, merjenih z rentgenskim slikanjem, pri bolnikih s poliartrikularnimi simetričnimi podvrstami bolezni.

#### Aksialni spondilartritis

##### *Ankilozirajoči spondilitis*

Zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, če je bil odziv na konvencionalno zdravljenje nezadosten.

##### *Radiografsko nezaznavni aksialni spondilartritis*

Zdravljenje odraslih s hudim radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom in objektivnimi znaki vnetja (na katerega kažejo povišana vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali dokazi magnetnoresonančnega slikanja (MRI)), ki imajo nezadostni odziv na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

#### Psoriza v plakih

Zdravljenje zmerne do hude psorize v plakih pri odraslih, ki se ne odzovejo na drugo sistemsko zdravljenje, vključno s ciklosporinom, metotreksatom ali psoralenom in ultravijolično svetlobo UV-A (PUVA), oziroma je pri njih le-to kontraindicirano ali ga ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

#### Pediatrična psoriza v plakih

Zdravljenje hude kronične psorize v plakih pri otrocih in mladostnikih od 6. leta starosti naprej, pri katerih se z drugo sistemsko terapijo ali fototerapijo bolezni ne da zadostno obvladati ali jih bolniki ne prenašajo.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Benepali lahko uvede in nadzoruje le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem revmatoidnega artritisa, juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, radiografsko nezaznavnega aksialnega spondilartritisa, psorize v plakih ali pediatrične psorize v plakih. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Benepali, naj prejmejo kartico za bolnika.

Zdravilo Benepali je na voljo v jakostih 25 in 50 mg.

#### Odmerjanje

##### *Revmatoidni artritis*

Priporočeni odmerek je 50 mg etanercepta enkrat na teden (glejte poglavje 5.1).

##### *Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis in radiografsko nezaznavni aksialni spondilartritis*

Priporočeni odmerek je 50 mg etanercepta enkrat na teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv pri vseh zgoraj navedenih indikacijah ponavadi dosežen v obdobju 12 tednov zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem obdobju ne odziva, je treba skrbno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

#### *Psoriaza v plakih*

Priporočeni odmerek je 50 mg etanercepta enkrat na teden. Alternativno je zdravilo mogoče uporabljati tudi v odmerku 50 mg dvakrat na teden do 12 tednov, čemur po potrebi sledi odmerek 50 mg enkrat na teden. Zdravljenje z zdravilom Benepali je treba nadaljevati, dokler ne dosežemo remisije, vendar največ 24 tednov. Za nekatere odrasle bolnike bo morda primerno stalno zdravljenje, daljše od 24 tednov (glejte poglavje 5.1). Če pri bolniku po 12 tednih ni odziva, je treba zdravljenje prekiniti. Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Benepali, se moramo ravnati po istih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek je 50 mg enkrat na teden.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki z okvaro ledvic ali jeter*

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

##### *Starostniki*

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Odmerjanje in način uporabe sta enaka kot pri odraslih, starih od 18 do 64 let.

##### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Benepali je na voljo v obliki 25 mg napolnjene injekcijske brizge, 50 mg napolnjene injekcijske brizge in 50 mg napolnjenega injekcijskega peresnika.

Zato dajanje zdravila Benepali pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, manjši kot je polnih 25 mg ali 50 mg, ni mogoče. Pediatrični bolniki, ki potrebujejo odmerek, drugačen kot polnih 25 mg ali 50 mg, zdravila Benepali ne smejo prejeti. Če je treba dati drugačen odmerek, je treba uporabiti druga zdravila z etanerceptom, ki to možnost omogočajo.

Odmerjanje etanercepta za pediatrične bolnike temelji na njihovi telesni masi. Bolnikom, ki tehtajo manj kot 62,5 kg, je treba odmerek natančno izračunati na podlagi mg/kg in uporabiti obliko praška in vehikla za raztopino za injiciranje ali praška za raztopino za injiciranje (za odmerjanje pri specifičnih indikacijah glejte nadaljevanje). Bolnikom, ki tehtajo 62,5 kg ali več, lahko dajemo odmerke zdravila z napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjenim injekcijskim peresnikom kot fiksni odmerek.

Varnost in učinkovitost zdravila etanercept pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

##### Juvenilni idiopatski artritis

Priporočeni odmerek je 0,4 mg/kg telesne mase (do največ 25 mg na odmerek) 2-krat na teden v obliki subkutane injekcije z razmikom med odmerki od 3 do 4 dni ali 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden. Pri bolnikih, ki po 4 mesecih zdravljenja ne pokažejo odziva, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki imajo telesno maso manjšo od 25 kg, bo morda primernejša uporaba 10 mg viala.

Uradnih kliničnih preskušanj pri otrocih, starih od 2 do 3 let, niso izvedli. Vendar pa omejeni podatki o varnosti iz registra bolnikov nakazujejo, da je varnostni profil pri subkutani uporabi zdravila v odmerku 0,8 mg/kg enkrat na teden pri otrocih, starih od 2 do 3 let, podoben profilu pri odraslih in otrocih, starih 4 leta in več (glejte poglavje 5.1).

Etanercepta se običajno ne uporablja za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih, mlajših od 2 let.

#### Pediatrična psoriaza v plakih (starost 6 let in več)

Priporočeni odmerek je 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden do največ 24 tednov. Pri bolnikih, ki po 12 tednih ne pokažejo odziva, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je indicirano ponovno zdravljenje z zdravilom Benepali, se ravnamo po zgornjih smernicah glede trajanja zdravljenja. Odmerek naj bo 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden.

Etanercepta se običajno ne uporablja za zdravljenje psoriaze v plakih pri otrocih, mlajših od 6 let.

#### Način uporabe

Zdravilo Benepali je za subkutano uporabo (glejte poglavje 6.6).

Obsežna navodila za aplikacijo so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za uporabo".

Podrobna navodila o nenamernih spremembah odmerjanja ali režima dajanja, vključno z izpuščenimi odmerki, so navedena v poglavju 3 navodila za uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sepsa ali tveganje za nastanek sepse.

Zdravljenja z zdravilom Benepali ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Okužbe

Pred zdravljenjem z zdravilom Benepali, med njim in po njem je treba bolnike pregledati glede okužb in pri tem upoštevati, da je povprečni razpolovni čas izločanja etanercepta iz telesa približno 70 ur (razpon 7 do 300 ur).

Pri uporabi etanercepta so poročali o primerih resnih okužb, sepse, tuberkuloze in oportunističnih okužb, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami, listeriozo in legionelozo (glejte poglavje 4.8). Te okužbe so povzročali bakterije, mikobakterije, glivice, virusi in paraziti (vključno s protozoi). V nekaterih primerih določenih glivičnih in drugih oportunističnih okužb niso prepoznali, zaradi česar je prišlo do zakasnitve ustreznega zdravljenja in včasih bolnikove smrti. Pri pregledovanju bolnikov glede okužb moramo upoštevati bolnikovo tveganje za relevantne oportunistične okužbe (npr. izpostavljenost endemičnim mikoizam).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Benepali pojavi nova okužba, je treba skrbno spremljati. Zdravljenje z zdravilom Benepali je treba prekiniti, če pride do resne okužbe. Varnost in učinkovitost etanercepta pri bolnikih s kroničnimi okužbami nista bili ovrednoteni. Zdravniki morajo biti zelo previdni, kadar se odločajo za zdravljenje z zdravilom Benepali pri bolnikih s ponavljajočimi se ali kroničnimi okužbami v anamnezi ali z drugimi osnovnimi stanji (kot je na primer napredovala ali neurejena sladkorna bolezen), ki bi lahko povečala dovzetnost bolnikov za okužbe.

## Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom, so poročali o primerih aktivne tuberkuloze, vključno z miliarno tuberkulozo in ekstrapulmonarno tuberkulozo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Benepali je treba vse bolnike pregledati tako glede aktivne kot tudi glede neaktivne ('latentne') tuberkuloze. Ta pregled mora zajeti natančno medicinsko anamnezo z osebno anamnezo tuberkuloze ali možnim predhodnim stikom s tuberkulozo in predhodnim in/ali sedanjim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste, tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša (morda obstajajo nacionalna priporočila glede teh preiskav). Priporočljivo je, da se opravljeni testi vpišejo v kartico za bolnika. Zdravnike predpisovalce opominjamo na nevarnost lažno negativnih rezultatov tuberkulinskega kožnega testa, še zlasti pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunsko oslabei.

Če je postavljena diagnoza aktivne tuberkuloze, se zdravljenja z zdravilom Benepali ne sme uvesti. Če se ugotovi neaktivna ('latentna') tuberkuloza, je treba pred uvedbo zdravila Benepali in v skladu z nacionalnimi priporočili začeti zdravljenje latentne tuberkuloze s tuberkulostatiki. V takem primeru je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z zdravilom Benepali.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se med zdravljenjem z zdravilom Benepali ali po njem pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hiranje/hujšanje, nekoliko zvišana telesna temperatura).

## Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B (HBV) in so se zdravili z antagonisti TNF, vključno z etanerceptom, so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. Poročila vključujejo tudi reaktivacijo hepatitisa B pri anti-HBc pozitivnih, vendar HBsAg negativnih bolnikih. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Benepali je treba bolnike testirati na okužbo s HBV. Če je bolnik pozitiven na HBV, je priporočljivo posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje hepatitisa B. Pri dajanju zdravila Benepali bolnikom, ki so že bili okuženi s HBV, je potrebna previdnost. Takšne bolnike je treba ves čas zdravljenja in še več tednov po prekinitvi zdravljenja spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O sočasnem protivirusnem zdravljenju in zdravljenju z antagonisti TNF pri bolnikih, okuženih s HBV, ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, pri katerih se razvije okužba s HBV, je treba zdravljenje z zdravilom Benepali prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno ter ustrezno podporno zdravljenje.

## Poslabšanje hepatitisa C

Poročali so o poslabšanju hepatitisa C pri bolnikih, ki so prejeli etanercept. Pri bolnikih z anamnezo hepatitisa C morate zdravilo Benepali uporabljati previdno.

## Sočasno zdravljenje z anakinro

Sočasna uporaba etanercepta in anakinre je bila povezana s povečanim tveganjem za pojav resnih okužb in nevtropenije v primerjavi z zdravljenjem samo z etanerceptom. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato uporaba zdravila Benepali skupaj z anakinro ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

## Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in etanercepta zvečala incidenco resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

## Alergijske reakcije

V povezavi z uporabo etanercepta so pogosto poročali o alergijskih reakcijah. Alergijske reakcije so vključevale angioedem in urtikarijo, pojavile so se resne reakcije. Če se pojavi kakršna koli resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba zdravljenje z zdravilom Benepali takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

## Imunosupresija

Za antagoniste TNF, vključno z etanerceptom, velja, da lahko vplivajo na naravno odpornost bolnika proti okužbam in malignim obolenjem, saj TNF sodeluje pri vnetju in uravnava celični imunski odziv. Študija pri 49 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom ni pokazala, da bi zdravljenje z etanerceptom zmanjšalo zapoznelo preobčutljivostno reakcijo, zmanjšalo raven imunoglobulinov ali spremenilo število efektorskih celic.

Pri dveh bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so se razvili okužba z noricami ter znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki so izzveneli brez posledic. Bolniki, ki so zelo izpostavljeni virusu noric, naj začasno prekinijo zdravljenje z zdravilom Benepali, v poštev pa pridejo tudi za profilaktično zdravljenje z imunoglobulinom proti virusu varicella-zoster.

Varnost in učinkovitost etanercepta pri bolnikih z imunosupresijo nista bili ovrednoteni.

## Maligne in limfoproliferativne bolezni

### *Čvrste in hematopoetične maligne bolezni (razen kožnega raka)*

V obdobju trženja zdravila so prejeli več poročil o raznih malignih boleznih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) (glejte poglavje 4.8).

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonisti TNF so pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, opazili več primerov limfomov kot pri kontrolni skupini bolnikov. Pojavnost je bila sicer redka, obdobje spremljanja bolnikov, ki so prejeli placebo, pa krajše kot pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF. V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih, ki imajo revmatoidni artritis z dolgotrajno in zelo aktivno vnetno boleznijo, je osnovno tveganje za pojav limfomov in levkemije povečano, kar oteži oceno tveganja.

Na podlagi trenutnih dognanj pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistom TNF, morebitnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije ali drugih hematopoetičnih ali čvrstih rakavih obolenj ni mogoče izključiti. Previdnost je potrebna pri razmisleku o uporabi antagonistov TNF pri bolnikih z anamnezo malignosti ali pri razmisleku o nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih se pojavi malignost.

Pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (do 22. leta starosti), ki so se zdravili z antagonisti TNF (začetek zdravljenja  $\leq 18$  let), vključno z etanerceptom, so v obdobju trženja poročali o malignostih, med katerimi so bile tudi smrtne. V približno polovici primerov je šlo za limfome. Med drugimi primeri so bile raznolike vrste malignosti, ki so vključevale redke vrste malignosti, običajno povezane z imunosupresijo. Tveganja za razvoj malignosti pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti.

### *Kožni rak*

Pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, vključno z etanerceptom, so poročali o melanomu in nemelanomskem kožnem raku (NMSC- non-melanoma skin cancer). Pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom, so v obdobju trženja poročali o zelo redkih primerih karcinoma Merkllovih celic. Priporočeni so redni pregledi kože pri vseh bolnikih, še posebno pri tistih, ki imajo dejavnike tveganja za kožnega raka.

Pri združevanju rezultatov nadzorovanih kliničnih preskušanj so opazili več primerov NMSC pri bolnikih, ki so prejeli etanercept, kot pri kontrolnih bolnikih, še zlasti pri bolnikih s psoriazo.

## Cepljenja

Med zdravljenjem z zdravilom Benepali bolnik ne sme prejeti živih cepiv. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejemajo etanercept, ni na voljo. V dvojno slepi, s placebom nadzorovani randomizirani klinični študiji pri odraslih bolnikih s psoriatičnim artritisom je 184 bolnikov v 4. tednu dobilo tudi multivalentno polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Večina bolnikov s psoriatičnim artritisom, ki so dobivali etanercept, je v tej študiji zmogla učinkovit imunski odziv celic B na polisaharidno cepivo proti pnevmokokom. Toda celokupno so bili titri zmeroma nižji in malo bolnikov je imelo dvakraten porast titrov v primerjavi z bolniki, ki niso dobivali etanercept. Klinični pomen tega ni znan.

## Tvorba avtoprotiteles

Zdravljenje z zdravilom Benepali lahko sproži nastajanje avtoimunskih protiteles (glejte poglavje 4.8).

## Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z etanerceptom, so poročali o redkih primerih pancitopenije in zelo redkih primerih aplastične anemije, tudi s smrtnim izidom. Previdnost je potrebna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Benepali, ki imajo krvno diskrazijo v anamnezi. Vse bolnike in starše/skrbnike je treba opozoriti, da morajo pri bolniku v primeru pojava znakov ali simptomov, ki kažejo na krvno diskrazijo ali okužbo (npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, podplutbe, krvavitve in bledica), med zdravljenjem z zdravilom Benepali takoj poiskati zdravniško pomoč. Take bolnike je treba nemudoma pregledati, vključno s pregledom celotne krvne slike, in v primeru krvne diskrazije prekiniti zdravljenje z zdravilom Benepali.

## Nevrološke bolezni

Poročali so o redkih primerih demielinizirajočih obolenj centralnega živčnega sistema (CŽS) pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom (glejte poglavje 4.8). Poleg tega so redko poročali o perifernih demielinizirajočih polinevropatijah (vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, kronično vnetno demielinizirajočo polinevropatijo, demielinizirajočo polinevropatijo in multifokalno motorično nevropatijo). Čeprav niso opravili kliničnih preskušanj za ovrednotenje zdravljenja z etanerceptom pri bolnikih z multiplo sklerozo, so klinična preskušanja drugih antagonistov TNF pri teh bolnikih pokazala zvečano aktivnost bolezni. Pri bolnikih z demielinizirajočimi obolenji, ki so obstajala že prej ali so nastopila pred kratkim, ali pri tistih, ki imajo povečano tveganje za razvoj demielinizirajoče bolezni, je treba pred zdravljenjem z zdravilom Benepali skrbno pretehtati tveganja in koristi, vključno z nevrološko oceno.

## Kombinirano zdravljenje

V dvehletnem nadzorovanem kliničnem preskušanju pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni bilo pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in metotreksatom nobenih nepričakovanih ugotovitev glede varnosti; varnostni profil etanercepta pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom je bil podoben varnostnemu profilu, ki je bil ugotovljen pri monoterapiji z etanerceptom oziroma metotreksatom. Dolgoročne študije za oceno varnosti te kombinacije zdravil še potekajo. Varnost dolgotrajnega kombiniranega zdravljenja z etanerceptom in drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs) ni bila ugotovljena.

Uporaba etanercepta v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravilji ali fototerapijo za zdravljenje psoriaze ni raziskana.

## Ledvična in jetrna okvara

Iz farmakokinetičnih podatkov (glejte poglavje 5.2) izhaja, da pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Klinične izkušnje pri teh bolnikih so omejene.

### Kongestivno srčno popuščanje

Zdravniki morajo biti previdni, kadar predpišejo zdravilo Benepali bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem (KSP). Obstajajo poročila iz obdobja trženja o poslabšanju KSP pri bolnikih, ki jemljejo etanercept, ob prisotnosti dejavnikov, ki bi lahko sprožili takšno poslabšanje, in brez njih. Redko (pri manj kot 0,1 % bolnikov) so poročali tudi o nastanku KSP, vključno s KSP pri bolnikih brez predhodne srčno-žilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili mlajši od 50 let. Dve veliki klinični preskušnji za ovrednotenje uporabe etanercepta pri zdravljenju KSP sta bili predčasno prekinjeni zaradi slabe učinkovitosti zdravila. Izsledki sicer še niso dokončni, vendar podatki iz enega od teh preskušanj kažejo na morebitno tendenco k poslabšanju KSP pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom.

### Alkoholni hepatitis

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji II. faze, v kateri so proučevali 48 hospitaliziranih bolnikov, zdravljenih z etanerceptom ali placebom zaradi zmerne do hudega alkoholnega hepatitisa, etanercept ni bil učinkovit in stopnja smrtnosti bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, je bila po 6 mesecih pomembno večja. Zato zdravila Benepali ne smemo uporabljati pri bolnikih za zdravljenje alkoholnega hepatitisa. Zdravniki naj bodo pazljivi, kadar uporabljajo zdravilo Benepali pri bolnikih, ki imajo tudi zmeren do hud alkoholni hepatitis.

### Wegenerjeva granulomatoza

S placebom nadzorovano preskušanje, v katerem je 89 odraslih bolnikov poleg standardnega zdravljenja (vključno s ciklofosfamidom ali metotreksatom in glukokortikoidi) jemalo etanercept z medianim časom zdravljenja 25 mesecev, ni pokazalo učinkovitosti etanercepta za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze. Incidenca nekožnih malignih obolenj različnih tipov je bila pomembno večja pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom, kot pri tistih v kontrolni skupini. Zdravila Benepali ni priporočljivo uporabljati za zdravljenje Wegenerjeve granulomatoze.

### Hipoglikemija pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi sladkorne bolezni

Po uvedbi etanercepta so pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, so poročali o hipoglikemiji, zaradi katere je bilo treba pri nekaterih od teh bolnikov zmanjšati odmerek zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starostniki*

V študijah 3. faze pri revmatoidnem artritisu, psoriatičnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu pri bolnikih, starih 65 let ali več, ki so prejeli etanercept, na splošno niso opazili nobenih razlik glede neželenih učinkov, resnih neželenih učinkov in resnih okužb v primerjavi z mlajšimi bolniki. Vendar je pri zdravljenju starostnikov potrebna previdnost, posebno pozornost pa je treba posvetiti pojavljanju okužb.

#### *Pediatrična populacija*

#### Cepjenja

Za pediatrične bolnike priporočamo, da pred začetkom zdravljenja z etanerceptom, če je le mogoče, opravijo vsa cepjenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje (glejte Cepjenja zgoraj).

### Zdravilo Benepali vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 50 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'



## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Sočasno zdravljenje z anakinro

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih z etanerceptom in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb kot pri bolnikih, zdravljenih samo z etanerceptom ali samo z anakinro (retrospektivni podatki).

Poleg tega so v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri odraslih bolnikih, ki so prejeli tudi metotreksat, opazili, da so imeli bolniki, zdravljeni z etanerceptom in anakinro, večjo stopnjo resnih okužb (7 %) in nevtropenije kot bolniki, zdravljeni z etanerceptom (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ni dokazano, da bi bila kombinacija etanercepta in anakinre klinično koristnejša, zato ni priporočljiva.

### Sočasno zdravljenje z abataceptom

V kliničnih študijah je sočasna uporaba abatacepta in etanercepta zvečala incidenco resnih neželenih učinkov. Ta kombinacija ni pokazala povečane klinične koristi, zato njena uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

### Sočasno zdravljenje s sulfasalazinom

V klinični študiji odraslih bolnikov, ki so prejeli ustaljene odmerke sulfasalazina, ki mu je bil dodan etanercept, se je pri bolnikih v skupini s kombinacijo obeh zdravil statistično pomembno zmanjšala povprečna koncentracija belih krvničk v primerjavi s skupinama, zdravljenima samo z etanerceptom ali samo s sulfasalazinom. Klinični pomen te interakcije ni znan. Zdravniki morajo biti previdni, kadar razmišljajo o kombiniranem zdravljenju s sulfasalazinom.

### Medsebojno nedelovanje

Med kliničnimi preskušnji niso opazili nobenih interakcij med etanerceptom in glukokortikoidi, salicilati (razen sulfasalazina), nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), analgetiki ali metotreksatom (glejte poglavje 4.4 za nasvete o cepljenju).

V študijah z metotreksatom, digoksinom ali varfarinom klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij niso opazili.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom Benepali in še tri tedne po prenehanju zdravljenja.

### Nosečnost

Študije toksičnosti za razvoj, ki so jih opravili na podganah in kuncih, niso pokazale nobenih znakov škodljivih učinkov etanercepta na zarodke ali novorojene podgane. Učinke etanercepta na izide nosečnosti so preučevali v 2 opazovalnih kohortnih študijah. V 1 opazovalni študiji, kjer so primerjali nosečnosti, izpostavljene etanerceptu (n = 370) v prvem trimesečju, z nosečnostmi, ki niso bile izpostavljene etanerceptu ali drugim antagonistom TNF (n = 164), so opazili večji delež resnih prirojenih napak (prilagojeno razmerje obojestranskih tveganj: 1,0–5,5). Vrste resnih prirojenih napak so bile skladne s tistimi, o katerih so najpogosteje poročali pri splošni populaciji, pri tem pa niso odkrili nobenega posebnega vzorca nepravilnosti. V deležih spontanega splava, mrtvorojenosti ali manjših malformacij niso opazili sprememb. V drugi opazovalni registrski študiji, ki so jo izvajali v več državah in v kateri so primerjali tveganje za neželene izide nosečnosti pri ženskah, izpostavljenih etanerceptu v prvih 90 dneh nosečnosti (n = 425), in pri ženskah, ki so bile izpostavljene nebiološkim zdravilom (n = 3497), niso opazili povečanega tveganja za resne prirojene napake (grobo razmerje

obeto [OR – odds ratio] = 1,22, 95-% IZ: 0,79-1,90; prilagojeno OR = 0,96, 95-% IZ: 0,58-1,60 po prilagoditvi glede na državo, materino bolezen, pariteto, starost matere in kajenje v zgodnji nosečnosti). Ta študija prav tako ni pokazala povečanih tveganj za manjše prirojene napake, prezgodnji porod, mrtvorojenost ali okužbe v prvem letu življenja pri dojenčkih, katerih matere so bile v času nosečnosti izpostavljene etanerceptu. Zdravilo Benepali lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno.

Etanercept prehaja placento. Zaznali so ga v serumu dojenčkov, rojenim bolnicam, ki so se med nosečnostjo zdravile z etanerceptom. Klinični učinek tega ni znan, vendar pa lahko pri dojenčkih obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Uporaba živih cepiv v prvih 16 tednih po tem, ko so matere dojenčkov prejele zadnji odmerek zdravila Benepali, pri dojenčkih običajno ni priporočljiva.

### Dojenje

Po subkutanem dajanju doječim podganam se je etanercept izločal z mlekom in so ga odkrili v serumu mladičev. Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da je etanercept prisoten v materinem mleku v majhnih koncentracijah. Lahko razmislimo o uporabi etanercepta med dojenjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Sistemska izpostavljenost dojenih otrok naj bi bila majhna, ker se etanercept večinoma razgradi v prebavilih, vendar so na voljo le omejeni podatki o sistemski izpostavljenosti dojenih otrok. Zato lahko o uporabi živih cepiv (npr. BCG) pri dojenem otroku matere, ki prejema etanercept, razmislimo 16 tednov po prenehanju dojenja (ali prej, če koncentracije etanercepta v serumu pri dojenčku ni mogoče zaznati).

### Plodnost

Predklinični podatki o perinatalni in postnatalni toksičnosti etanercepta ter učinkih etanercepta na plodnost in splošno sposobnost za razmnoževanje niso na voljo.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo etanercept nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so: reakcije na mestu injiciranja (kot so bolečina, oteklina, srbenje, rdečina in krvavitev na mestu vboda), okužbe (kot so okužbe zgornjih dihal, bronhitis, okužbe sečnega mehurja in okužbe kože), glavobol, alergijske reakcije, razvoj avtoprotiteles, srbenje in povišana telesna temperatura.

Pri uporabi etanercepta so poročali tudi o pojavu resnih neželenih učinkov. Antagonisti TNF, kot je etanercept, vplivajo na imunski sistem in lahko zmanjšajo sposobnost organizma za obrambo pred okužbami in rakom. Med zdravljenjem z etanerceptom so se resne okužbe pojavile pri manj kot 1 od 100 bolnikov. Poročali so o smrtnih in življenjsko nevarnih okužbah in sepsi. Pri uporabi etanercepta so poročali tudi o pojavu različnih malignih obolenj, vključno z rakom dojke, pljuč, kože in bezgavk (limfom).

Poročali so tudi o pojavu resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih neželenih učinkov. Ti vključujejo tudi redke primere pancitopenije in zelo redke primere aplastične anemije. Pri uporabi etanercepta so poročali o redkih primerih demielinizacije centralnega in zelo redkih primerih demielinizacije perifernega živčevja. Poročali so tudi o redkih primerih lupusa, lupusu podobnih stanj in vaskulitisa.

## Preglednica neželenih učinkov

Spodnji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj ter na izkušnjah iz obdobja trženja.

Znotraj organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po pogostnosti (število bolnikov, pri katerih se pričakuje pojav učinka), z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem                                                             | Zelo pogosti<br>$\geq 1/10$                                                       | Pogosti<br>$\geq 1/100$ do $< 1/10$                                             | Občasni<br>$\geq 1/1000$ do $< 1/100$                                                                   | Redki<br>$\geq 1/10\,000$ do<br>$< 1/1000$                                                                                                                                                             | Zelo redki<br>$< 1/10\,000$ | Neznana<br>pogostnost (ni<br>mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                                           | okužba(vključno z okužbo zgornjih dihal, bronhitisom, cistitisom in okužbo kože)* |                                                                                 | resne okužbe (vključno s pljučnico, celulitisom, bakterijskim artritisom, sepsom in parazitsko okužbo)* | tuberkuloza, oportunistična okužba (vključno z invazivnimi glivičnimi, protozojskimi, bakterijskimi, atipičnimi mikobakterijskimi, virusnimi okužbami in okužbami z bakterijo Legionella)*             |                             | reaktivacija hepatitisa B, listeria                                           |
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) |                                                                                   |                                                                                 | nemelanomski kožni rak* (glejte poglavje 4.4)                                                           | maligni melanom (glejte poglavje 4.4), limfom, levkemija                                                                                                                                               |                             | karcinom Merklvih celic (glejte poglavje 4.4), Kaposijev sarkom               |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                                        |                                                                                   |                                                                                 | trombocitopenija, anemija, levkopenija, nevtropenija                                                    | pancitopenija*                                                                                                                                                                                         | aplastična anemija*         | hematofagna histiocitoza (sindrom aktivacije makrofagov)*                     |
| Bolezni imunskega sistema                                                   |                                                                                   | alergijske reakcije (glejte Bolezni kože in podkožja), nastanek avtoprotiteles* | vaskulitis (vključno z vaskulitisom s pozitivnimi antinevtrofilnimi citoplazemskimi protitelesi)        | resne alergijske/anafilaktične reakcije (vključno z angioedemom in bronhospazmom), sarkoidoza                                                                                                          |                             | poslabšanje simptomov dermatomiozitisa                                        |
| Bolezni živčevja                                                            | glavobol,                                                                         |                                                                                 |                                                                                                         | epileptični napadi demielinizirajoči primeri v CZS, ki kažejo na multiplo sklerozo, ali lokalizirana demielinizirajoča stanja, kot sta optični nevritis in transverzni mielitis (glejte poglavje 4.4), |                             |                                                                               |

| Organski sistem                                                       | Zelo pogosti<br>≥ 1/10                                          | Pogosti<br>≥ 1/100 do < 1/10 | Občasni<br>≥ 1/1000 do < 1/100                                                                                                                                              | Redki<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000                                                                                                                                                                                                                                                          | Zelo redki<br>< 1/10 000             | Neznana<br>pogostnost (ni<br>mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       |                                                                 |                              |                                                                                                                                                                             | demielinizacija<br>perifernega živčevja,<br>vključno z Guillain-<br>Barréjevim<br>sindromom, kronično<br>vnetno<br>demielinizirajočo<br>polinevropatijo,<br>demielinizirajočo<br>polinevropatijo in<br>multifokalno<br>motorično nevropatijo<br>(glejte poglavje 4.4),<br>epileptični napad |                                      |                                                                               |
| Očesne<br>bolezni                                                     |                                                                 |                              | uveitis, skleritis                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                      |                                                                               |
| Srčne bolezni                                                         |                                                                 |                              | poslabšanje<br>kongestivnega<br>srčnega popuščanja<br>(glejte poglavje 4.4)                                                                                                 | nastanek<br>kongestivnega<br>srčnega popuščanja<br>(glejte poglavje 4.4)                                                                                                                                                                                                                    |                                      |                                                                               |
| Bolezni dihal,<br>prsnega koša<br>in<br>mediastinalne<br>ga prostora  |                                                                 |                              |                                                                                                                                                                             | intersticijska bolezen<br>pljuč (vključno s<br>pnevmonitisom in<br>pljučno fibrozo)*                                                                                                                                                                                                        |                                      |                                                                               |
| Bolezni<br>prebavil                                                   |                                                                 |                              | vnetna črevesna<br>bolezen                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                      |                                                                               |
| Bolezni jeter,<br>žolčnika in<br>žolčevodov                           |                                                                 |                              | zvišane vrednosti<br>jetrnih encimov*                                                                                                                                       | avtoimunske hepatitis*                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                      |                                                                               |
| Bolezni kože<br>in podkožja                                           |                                                                 | pruritus, izpuščaj           | angioedem, psoriaza<br>(vključno s tako, ki<br>se začne na novo ali<br>se poslabša, in<br>pustularno,<br>predvsem na dlaneh<br>in podplatih),<br>psoriaziformen<br>izpuščaj | Stevens-Johnsonov<br>sindrom, kožni<br>vaskulitis (vključno s<br>preobčutljivostnim<br>vaskulitisom),<br>multiformni eritem,<br>lihenoidne reakcije.                                                                                                                                        | toksična<br>epidermalna<br>nekroliza |                                                                               |
| Bolezni<br>mišično-<br>skeletnega<br>sistema in<br>vezivnega<br>tkiva |                                                                 |                              |                                                                                                                                                                             | kožni eritematozni<br>lupus, subakutni<br>kožni eritematozni<br>lupus, lupusu<br>podoben sindrom                                                                                                                                                                                            |                                      |                                                                               |
| Bolezni sečil                                                         |                                                                 |                              |                                                                                                                                                                             | glomerulonefritis                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                      |                                                                               |
| Splošne<br>težave in<br>spremembe na                                  | reakcije na<br>mestu injiciranja<br>(vključno s<br>krvavitvijo, | pireksija                    |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                      |                                                                               |

| Organski sistem     | Zelo pogosti<br>≥ 1/10                                              | Pogosti<br>≥ 1/100 do < 1/10 | Občasni<br>≥ 1/1000 do < 1/100 | Redki<br>≥ 1/10 000 do<br>< 1/1000 | Zelo redki<br>< 1/10 000 | Neznana<br>pogostnost (ni<br>mogoče oceniti iz<br>razpoložljivih<br>podatkov) |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| mestu<br>aplikacije | podplutbami,<br>eritemom,<br>srbenjem,<br>bolečino in<br>oteklino)* |                              |                                |                                    |                          |                                                                               |

\*glejte Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Maligne in limfoproliferativne bolezni*

Sto devetindvajset (129) novih malignih obolenj različnih tipov so ugotovili pri 4114 bolnikih z revmatoidnim artritisom, zdravljenih v kliničnih preskušanjih z etanerceptom do približno 6 let, vključno z 231 bolniki, ki so bili zdravljeni s kombinacijo etanercepta in metotreksata v dvoletni študiji, nadzorovani z učinkovino. Ugotovljene stopnje in incidence v teh kliničnih preskušanjih so bile podobne tistim, ki so jih pričakovali za raziskovano populacijo. V kliničnih študijah zdravljenja z etanerceptom, ki so trajale približno 2 leti in so vključevale 240 bolnikov s psoriatičnim artritisom, so poročali o 2 primerih malignega obolenja. V kliničnih študijah zdravljenja z etanerceptom, ki so trajale več kot 2 leti in so vključevale 351 bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom, so poročali o 6 primerih malignega obolenja. V skupini 2711 bolnikov s psoriaro v plakih, zdravljenih z etanerceptom v dvojno slepih in odprtih študijah, ki so trajale do 2,5 leta, so poročali o 30 malignomih in 43 primerih nemelanomskega kožnega raka.

V skupini 7416 bolnikov, zdravljenih z etanerceptom v kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa in psoriarze, so poročali o 18 limfomih.

O različnih malignih obolenjih (vključno z rakom dojke in pljuč ter limfomi) so poročali tudi v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

#### *Reakcije na mestu injiciranja*

V primerjavi s placebom je bila pri bolnikih z revmatskimi obolenji, zdravljenih z etanerceptom, incidenca reakcij na mestu injiciranja pomembno večja (36 % proti 9 %). Reakcije na mestu injiciranja so se običajno pojavljale v prvem mesecu. Povprečno trajanje tovrstnih reakcij je bilo 3 do 5 dni. V skupinah, ki so prejemale etanercept, večine reakcij na mestu injiciranja ni bilo potrebno zdraviti. Večina bolnikov, pri katerih je zdravljenje le bilo potrebno, pa je prejela lokalna zdravila, npr. kortikosteroide, ali peroralne antihistaminike. Poleg tega so nekateri bolniki dobili tako imenovano spominsko lokalno reakcijo na mestu injiciranja; ob naslednjem injiciranju se je poleg reakcije na tedanjem mestu injiciranja sočasno pojavila reakcija tudi na prejšnjih mestih injiciranja. Te reakcije so bile običajno prehodne in se med zdravljenjem niso ponavljale.

V nadzorovanih preskušanjih bolnikov s psoriaro v plakih so se reakcije na mestu injiciranja v prvih 12 tednih zdravljenja pojavile pri približno 13,6 % bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, in pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

#### *Resne okužbe*

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom, niso opazili zvečanja incidence resnih okužb (s smrtnim izidom, življenjsko ogrožajočih okužb ali takih, ki so zahtevale hospitalizacijo ali intravenske antibiotike). Resne okužbe so se pojavile pri 6,3 % bolnikov z revmatoidnim artritisom, ki so prejemali etanercept do 48 mesecev. Med temi so bili abscesi (na različnih mestih), bakteriemija, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, diareja, divertikulitis, endokarditis (sum nanj), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, razjeda na nogi, okužba ustne votline, osteomielitis, otitis, peritonitis, pljučnica, pielonefritis, sepsa, septični artritis, sinuzitis, okužbe kože, kožne razjede, okužbe sečil,

vaskulitis in okužbe ran. V dveletni študiji, nadzorovani z učinkovino, v kateri so bili bolniki zdravljeni z etanerceptom, metotreksatom ali kombinacijo entercepta in metotreksata, je bila stopnja pogostnosti resnih okužb v treh skupinah podobna. Vendar pa ni mogoče izključiti možnosti, da se lahko stopnja pogostnosti okužb pri zdravljenju s kombinacijo etanercepta in metotreksata poveča.

V stopnjah pogostnosti okužb med bolniki, zdravljenimi z etanerceptom, in tistimi, ki so prejeli placebo za zdravljenje psoriaze v plakih, v preskušanjih, nadzorovanih s placebom, ki so trajala do 24 tednov, ni bilo razlik. Med resnimi okužbami pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom, so bile celulitis, gastroenteritis, pljučnica, holecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, *streptokokni* fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis in absces. V dvojno slepih in odprtih preskušanjih psoriatičnega artritisa je 1 bolnik poročal o resni okužbi (pljučnici).

Med uporabo etanercepta so poročali o resnih in smrtnih okužbah. Med povzročitelji, o katerih so poročali, so bile bakterije, mikobakterije (vključno s tuberkulozo), virusi in glivice. Nekatere okužbe so se pojavile nekaj tednov po začetku zdravljenja bolnikov z etanerceptom, ki so imeli poleg revmatoidnega artritisa tudi druga obolenja (npr. sladkorno bolezen, kongestivno srčno popuščanje, aktivne ali kronične okužbe v anamnezi) (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Benepali lahko zveča smrtnost pri bolnikih z dokazano sepsom.

V povezavi z etanerceptom so poročali o oportunističnih okužbah, vključno z invazivnimi glivičnimi, parazitskimi (vključno s protozojskimi), virusnimi (vključno s herpesom zoster), bakterijskimi (vključno z bakterijama *Listeria* in *Legionella*) in atipičnimi mikobakterijskimi okužbami. V združeni zbirki podatkov iz kliničnih preskušanj je bila celokupna incidenca oportunističnih okužb pri 15 402 bolnikih, ki so prejeli etanercept, 0,09 %. Za stopnjo izpostavljenosti popravljena pogostnost je bila 0,06 dogodka na 100 bolnikov-let. V obdobju trženja je bilo približno pol vseh primerov okužb, opisanih v poročilih o primerih oportunističnih okužb po vsem svetu, invazivnih glivičnih okužb. Invazivne glivične okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so vključevale okužbe z vrstami *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* in *Histoplasma*. Invazivne glivične okužbe so povzročile več kot pol smrtnih primerov pri bolnikih, pri katerih so se razvile oportunistične okužbe. Večina poročil o smrtnih izidih je opisovala bolnike s pljučnico, ki jo je povzročila glivica *Pneumocystis*, z nedoločenimi sistemskimi glivičnimi okužbami in aspergilozo (glejte poglavje 4.4).

#### *Avtoprotitelesa*

Med zdravljenjem so odraslim bolnikom večkrat odvzeli vzorec seruma in ga pregledali na pojav avtoprotiteles. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih testirali na antinuklearna protitelesa (ANA), je bil odstotek tistih, ki so razvili nova pozitivna ANA ( $\geq 1:40$ ), večji pri bolnikih, ki so prejeli etanercept (11 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (5 %). Tudi odstotek bolnikov, ki so razvili nova pozitivna avtoprotitelesa proti dvojno vijačni DNK, je bil večji, merjeno z radioimunskimi testi (15 % pri etanerceptu in 4 % pri placebu) in s testom na *Crithidia luciliae* (3 % pri etanerceptu, in 0 % pri placebu). Delež bolnikov, ki so razvili protitelesa proti kardiolipinu, je bil podobno povečan pri etanerceptu v primerjavi s placebom. Vpliv dolgotrajnega zdravljenja z etanerceptom na razvoj avtoimunskih bolezni ni znan.

O bolnikih, vključno z bolniki s pozitivnim revmatoidnim faktorjem, ki so razvili druga avtoprotitelesa v povezavi z lupusu podobnim sindromom ali izpuščaji, ki bi po klinični sliki in biopsičnem izvidu lahko pomenili subakutni kožni lupus ali diskoidni lupus, so poročali redko.

#### *Pancitopenija in aplastična anemija*

V obdobju trženja so poročali o pancitopeniji in aplastični anemiji, nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni (glejte poglavje 4.4).

#### *Intersticijska bolezen pljuč*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,06 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) intersticijske bolezni pljuč 0,47 % (pogostnost: občasni). V obdobju trženja so poročali o intersticijski

bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), nekateri od teh primerov so bili tudi smrtni.

#### *Sočasno zdravljenje z anakinro*

V študijah, v katerih so odrasli bolniki sočasno prejeli etanercept in anakinro, so opazili večjo stopnjo resnih okužb v primerjavi s samim etanerceptom in pri 2 % bolnikov (3/139) se je pojavila nevtropenija (absolutna koncentracija nevtrofilcev  $< 1000/\text{mm}^3$ ). Med nevtropenijo se je pri enem bolniku pojavil celulitis, ki je po hospitalizaciji izzvenel (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### *Zvečane vrednosti jetrnih encimov*

V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,54 % (pogostnost: občasni). V dvojno slepih obdobjih nadzorovanih kliničnih preskušanj, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) neželenih učinkov zvečanih vrednosti jetrnih encimov 4,18 % (pogostnost: pogosti).

#### *Avtoimunski hepatitis*

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih etanercepta za vse indikacije je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez sočasnega metotreksata, 0,02 % (pogostnost: redki). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo dovoljeno sočasno zdravljenje z etanerceptom in metotreksatom, je bila pogostnost (delež pojavnosti) avtoimunskega hepatitisa 0,24 % (pogostnost: občasni).

#### Pediatrična populacija

##### *Neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Na splošno so bili neželeni učinki pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom po vrsti in pogostnosti podobni tistim pri odraslih. Spodaj opisujemo razlike glede na odrasle bolnike in druge posebnosti.

Vrste okužb, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 2 do 18 let, so bile na splošno blage do zmerne in skladne s tistimi, ki jih pogosto vidimo pri skupinah ambulantnih pediatričnih bolnikov. Hudi neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili: norice z znaki in simptomi aseptičnega meningitisa, ki je izzvenel brez posledic (glejte tudi poglavje 4.4), vnetje slepiča, gastroenteritis, depresija/osebnostne motnje, kožne razjede, ezofagitis/gastritis, streptokokni septični šok (streptokoki skupine A), sladkorna bolezen tipa I in okužbe mehkih tkiv ter postoperativnih ran.

V eni študiji pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, se je pri 43 od 69 otrok (62 %) med trimesečnim zdravljenjem z enterceptom v času študije (prvi del, odprta) pojavila okužba. Pogostnost in resnost okužb sta bili podobni pri 58 bolnikih, ki so zaključili 12-mesečno odprto podaljšano zdravljenje. Neželeni učinki pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so bili po vrstah in deležih podobni tistim, opisanim v preskušanjih entercepta pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Večina teh neželenih učinkov je bila blaga. Nekateri neželeni učinki so bili pogostejše opaženi pri 69 bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so etanercept prejeli 3 mesece, kot pri 349 odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pojavljali so se glavoboli (19 %, 1,7 dogodka na bolnik-let), navzea (9 %, 1,0 dogodek na bolnik-let), bolečine v trebuhu (19 %, 0,74 dogodka na bolnik-let) in bruhanje (13 %, 0,74 dogodka na bolnik-let).

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom so poročali o 4 primerih sindroma aktivacije makrofagov.

##### *Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih*

V 48-tedenski študiji pri 211 otrocih, starih 4 do 17 let, z otroško psoriazo v plakih so bili poročani neželeni učinki podobni tistim, ki so jih opazili v predhodnih študijah pri odraslih s psoriazo v plakih.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opazili take vrste toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje. Največje ocenjeno odmerjanje je bilo: intravenski polnilni odmerek 32 mg/m<sup>2</sup>, nato pa 16 mg/m<sup>2</sup> 2-krat tedensko subkutano. En bolnik z revmatoidnim artritisom si je pomotoma subkutano injiciral 62 mg etanercepta 2-krat tedensko 3 tedne, pri tem pa ni prišlo do pojava nobenega neželenega učinka. Znanega antidota za etanercept ni.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ), oznaka ATC: L04AB01

Zdravilo Benepali je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF) je dominantni citokin v vnetnem procesu pri revmatoidnem artritisu. Zvišano koncentracijo TNF najdemo tudi v sinovijski tekočini in psoriatičnem plaku bolnikov s psoriatičnim artritisom ter v serumu in sinovijski tekočini bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom. Pri psoriazah v plakih se zaradi infiltracije vnetnih celic (vključno s celicami T) v psoriatičnih lezijah v primerjavi z neprizadeto kožo poveča koncentracija TNF. Etanercept je kompetitivni antagonist vezave TNF na receptorje na površini celice in torej zavira biološko aktivnost TNF. TNF in limfotoksin sta provnetna citokina, ki se vežeta na dva različna tipa receptorjev na površini celice: 55-kilodaltonske (p55) in 75-kilodaltonske (p75) receptorje TNF. Oboji receptorji TNF v naravi obstajajo v dveh oblikah, tj. vezani na membrano in v topni obliki. Topni receptorji TNF verjetno uravnavajo biološko aktivnost TNF.

TNF in limfotoksin obstajata pretežno v obliki homotrimerov, njuna biološka aktivnost pa je odvisna od navzkrižne vezave na receptorje TNF na površini celice. Topni dimerni receptorji, kot je etanercept, imajo večjo afiniteto za TNF kot monomerni receptorji in so veliko bolj učinkoviti kompetitivni antagonisti vezave TNF na celične receptorje. Poleg tega uporaba Fc območja imunoglobulina kot elementa združitve pri konstrukciji dimernega receptorja podaljša razpolovno dobo zdravila v serumu.

### Mehanizem delovanja

Mnogo sprememb sklepov pri revmatoidnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu ter sprememb na koži pri psoriazah v plakih posredujejo vnetne molekule, povezane v mrežo, ki jo nadzira TNF. Domnevajo, da je mehanizem delovanja etanercepta kompetitivna inhibicija vezave TNF na receptorje za TNF na površini celice. Tako etanercept prepreči celični odziv, ki ga normalno posreduje TNF, TNF pa postane biološko neaktiven. Etanercept morda tudi uravnava biološke odzive, ki jih nadzirajo druge molekule nižje v kaskadi (kot so citokini, adhezijske molekule ali proteinaze), ki jih prav tako inducira ali regulira TNF.



## Klinična učinkovitost in varnost

V tem poglavju so prikazani podatki iz štirih randomiziranih nadzorovanih preskušanj pri odraslih z revmatoidnim artritisom, ene študije pri odraslih s psoriatičnim artritisom, ene študije pri odraslih z ankilozirajočim spondilitisom, dveh študij pri odraslih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom, štirih študij pri odraslih s psoriazom v plakih, treh študij pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom in ene študije pri pediatričnih bolnikih s psoriazom v plakih.

### *Odrasli bolniki z revmatoidnim artritisom*

Učinkovitost etanercepta je bila ugotovljena v randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, nadzorovani s placebom. V študijo je bilo vključenih 234 odraslih bolnikov z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so bili pred tem neuspešno zdravljeni vsaj z enim, a ne več kot 4 imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – disease-modifying antirheumatic drug). Bolnikom so 6 mesecev zapovrstjo 2-krat tedensko subkutano injicirali odmerke etanercepta po 10 mg ali 25 mg ali placebo. Rezultate tega nadzorovanega preskušanja so prikazali kot odstotek izboljšanja revmatoidnega artritisa po kriterijih odziva ACR (American college of rheumatology).

Odstotek bolnikov, ki so po 3 oziroma 6 mesecih dosegli odziv ACR 20 ali ACR 50, je bil v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z etanerceptom, večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (ACR 20 po 3 oz. 6 mesecih: etanercept 62 % oz. 59 %, placebo 23 % oz. 11 %; ACR 50 po 3 oz. 6 mesecih: etanercept 41 % oz. 40 %, placebo 8 % oz. 5 %;  $p < 0,01$  za etanercept proti placebo v vseh časovnih točkah, tako za odziv ACR 20 kot za odziv ACR 50).

Približno 15 % bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, je do 3. in 6. meseca doseglo odziv ACR 70, v primerjavi z manj kot 5 % tistih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih na etanerceptu se je klinični odziv običajno pojavil že v prvem ali drugem tednu zdravljenja, skoraj vedno pa je nastopil do 3. meseca. Odziv je bil odvisen od odmerka. Odziv na 10 mg odmerek je bil po vrednosti med odzivoma na placebo in 25 mg odmerek. Rezultati za etanercept so bili statistično pomembno boljši od placeba po vseh kriterijih ACR, prav tako pa tudi po tistih merilih aktivnosti revmatoidnega artritisa, ki v kriterije odziva po ACR niso vključeni, na primer jutranja okorelost. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja HAQ (health assessment questionnaire), ki je vključeval invalidnost, vitalnost, duševno zdravje, splošno zdravstveno stanje in poddomene zdravstvenega stanja, povezane z artritisom, so med preskušanjem uporabili vsake 3 mesece. Po vseh kriterijih vprašalnika HAQ je bilo vidno izboljšanje pri bolnikih na etanerceptu v 3. in 6. mesecu zdravljenja v primerjavi s kontrolno skupino.

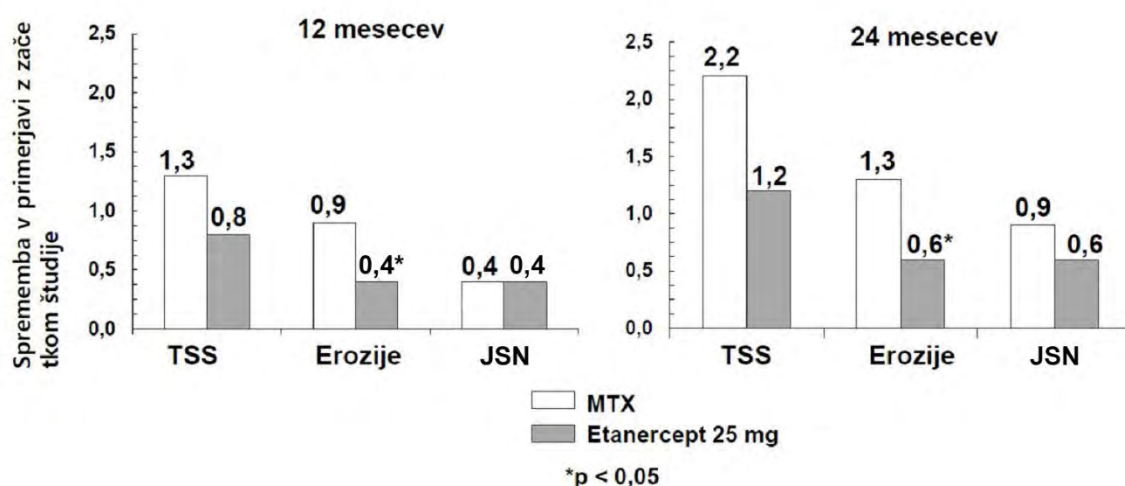
Po prekinitvi zdravljenja z etanerceptom so se simptomi artritisa največkrat ponovno pojavili že v enem mesecu. Po podatkih iz odprtih študij so bile velikosti odziva po ponovni uvedbi zdravljenja z etanerceptom po prekinitvah, ki so trajale do 24 mesecev, enake kot pri bolnikih, ki so prejeli etanercept brez prekinitve zdravljenja. Dolgotrajna odzivnost na neprekinjeno zdravljenje z etanerceptom je bila v odprtih podaljšanih kliničnih preskušanjih potrjena za obdobja do 10 let.

V randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so s slepo radiografsko oceno kot primarnim opazovanim dogodkom primerjali učinkovitost etanercepta z učinkovitostjo metotreksata pri 632 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom (trajanje bolezni manj kot 3 leta), ki se pred tem nikoli niso zdravili z metotreksatom. Odmerki 10 mg ali 25 mg etanercepta so bili dani subkutano (s.c.) 2-krat tedensko do 24 mesecev. Odmerke metotreksata so stopnjevali od 7,5 mg/teden do največ 20 mg/teden v prvih 8 tednih preskušanja in z njimi nadaljevali do 24 mesecev. Klinično izboljšanje, vključno z nastopom delovanja zdravila v 2 tednih pri 25 mg etanercepta, je bilo podobno tistemu, ki so ga ugotavljali v prejšnjih preskušanjih, in se je ohranjalo do 24 mesecev. V izhodišču so imeli bolniki zmerno stopnjo invalidnosti, s povprečno oceno po HAQ od 1,4 do 1,5. Z zdravljenjem s 25 mg etanercepta so dosegli bistveno izboljšanje pri 12 mesecih - približno 44 % bolnikov je doseglo normalen rezultat HAQ (manj kot 0,5). To koristno delovanje se je ohranjalo tudi v drugem letu te študije.

V tej študiji je bila strukturna poškodba sklepov ocenjena radiografsko in izražena kot sprememba skupne Sharpove ocene (TSS - total sharp score) in njenih komponent, ocene erozije sklepov in ocene

zožitve sklepne špranje (JSN - joint space narrowing). Radiografske slike dlani in zapestij ter stopal so ocenili v izhodišču in po 6, 12 in 24 mesecih. 10 mg odmerek etanercepta je imel ves čas manjši učinek na strukturno poškodbo sklepov kot 25 mg odmerek. Učinek 25 mg odmerka etanercepta je bil pomembno boljši kot pri metotreksatu glede ocene erozije sklepov, tako po 12 kot po 24 mesecih. Razlike v ocenah TSS in JSN med metotreksatom in 25 mg etanercepta niso bile statistično pomembne. Izsledki so predstavljeni na spodnji sliki.

**Radiografsko napredovanje: primerjava etanercepta in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal < 3 leta**



V drugi dvojno slepi randomizirani študiji, nadzorovani z učinkovino, so primerjali klinično učinkovitost, varnost in radiografsko napredovanje pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so jih zdravili samo z etanerceptom (25 mg 2-krat na teden), samo z metotreksatom (7,5 do 20 mg na teden, mediani odmerek 20 mg) ali z etanerceptom in metotreksatom (s sočasnim začetkom), in sicer pri 682 odraslih bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, pri katerih je bolezen trajala od 6 mesecev do 20 let (mediano trajanje 5 let) in pri katerih je bil odziv na najmanj eno od imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (DMARD), razen metotreksata, manj kot zadovoljiv.

Pri bolnikih, ki so prejeli etanercept v kombinaciji z metotreksatom, so bili odzivi ACR 20, ACR 50 in ACR 70 ter izboljšanja na lestvicah ocene stopnje bolezni (DAS – disease activity score) in HAQ tako po 24 kot po 52 tednih statistično pomembno večji kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z enim samim zdravilom (izsledki so povzeti v spodnji preglednici). Pomembne prednosti etanercepta v kombinaciji z metotreksatom pred monoterapijo z etanerceptom ali monoterapijo z metotreksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih.

**Rezultati klinične učinkovitosti po 12 mesecih: primerjava med etanerceptom, metotreksatom in kombinacijo etanercepta in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let**

| Opazovani dogodek       |                                 | Metotreksat<br>(n = 228) | Etanercept<br>(n = 223) | Etanercept +<br>metotreksat<br>(n = 231) |
|-------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------------------------|
| Odzivi ACR <sup>a</sup> | ACR 20                          | 58,8 %                   | 65,5 %                  | 74,5 % <sup>†, Φ</sup>                   |
|                         | ACR 50                          | 36,4 %                   | 43,0 %                  | 63,2 % <sup>†, Φ</sup>                   |
|                         | ACR 70                          | 16,7 %                   | 22,0 %                  | 39,8 % <sup>†, Φ</sup>                   |
| DAS                     | (Ocena <sup>b</sup> ) Izhodišče | 5,5                      | 5,7                     | 5,5                                      |
|                         | (Ocena <sup>b</sup> ) 52. teden | 3,0                      | 3,0                     | 2,3 <sup>†, Φ</sup>                      |
|                         | Remisija <sup>c</sup>           | 14 %                     | 18 %                    | 37 % <sup>†, Φ</sup>                     |
| HAQ                     | Izhodišče                       | 1,7                      | 1,7                     | 1,8                                      |
|                         | 52. teden                       | 1,1                      | 1,0                     | 0,8 <sup>†, Φ</sup>                      |

<sup>a</sup> Bolniki, ki v študiji niso sodelovali 12 mesecev, so bili obravnavani kot neodzivni.

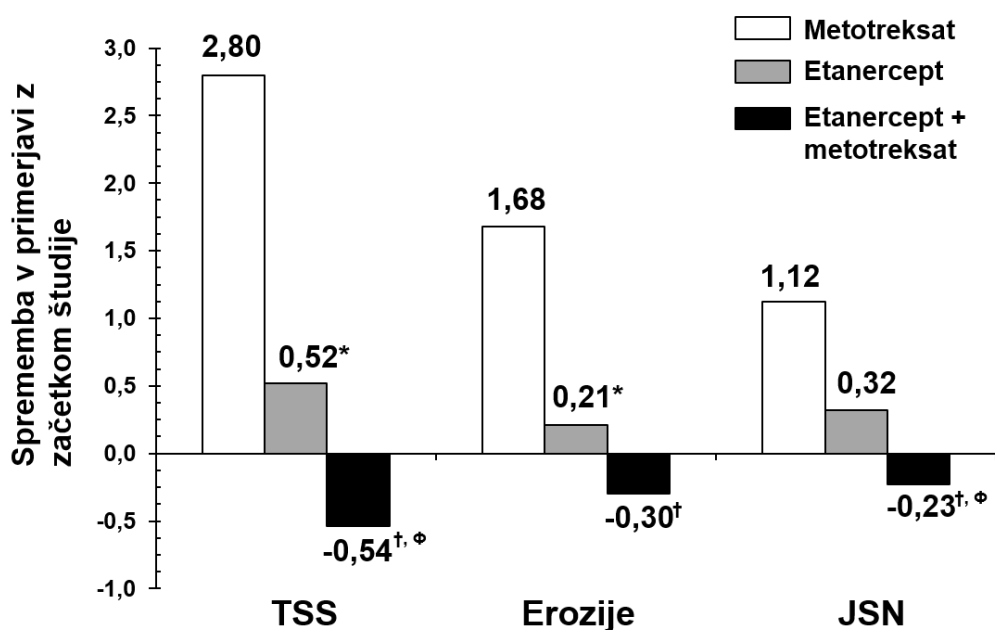
<sup>b</sup> Vrednosti za oceno aktivnosti bolezni (DAS - disease activity score) so povprečne vrednosti.

<sup>c</sup> Remisija je definirana kot DAS < 1,6.

Vrednosti p za primerjavo po parih: † = p < 0,05 za primerjavo kombinacije etanercepta + metotreksata z metoteksatom in Φ = p < 0,05 za primerjavo kombinacije etanercepta + metotreksata z etanerceptom:

Po 12 mesecih zdravljenja je bilo radiografsko napredovanje pri bolnikih, ki so jih zdravili z etanerceptom, statistično pomembno počasnejše kot pri bolnikih, ki so jih zdravili z metoteksatom; kombinacija obeh zdravil pa je radiografsko napredovanje upočasnila statistično pomembno učinkoviteje kot eno samo zdravilo (glejte spodnjo sliko).

**Radiografsko napredovanje: primerjava med etanerceptom, metoteksatom in kombinacijo etanercepta in metotreksata pri bolnikih z RA, ki je trajal 6 mesecev do 20 let (rezultati pri 12 mesecih)**



Vrednosti p za primerjavo po parih: \* = p < 0,05 za primerjavo etanercepta z metoteksatom, † = p < 0,05 za primerjavo kombinacije etanercepta + metotreksata z metoteksatom in Φ = p < 0,05 za primerjavo kombinacije etanercepta + metotreksata z etanerceptom.

Pomembne prednosti etanercepta v kombinaciji z metoteksatom pred monoterapijo z etanerceptom ali monoterapijo z metoteksatom so ugotovili tudi po 24 mesecih. Podobno so po 24 mesecih ugotovili tudi pomembne prednosti monoterapije z etanerceptom pred monoterapijo z metoteksatom.

Opravljen je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so iz kakršnega koli razloga izpadli iz študije, obravnavali, kot da jim je bolezen napredovala. Odstotek bolnikov brez napredovanja (sprememba TSS ≤ 0,5) je bil po 24 mesecih večji v skupini, ki je dobivala etanercept v kombinaciji z metoteksatom, kakor v skupinah, ki sta dobivali etanercept ali metoteksat v monoterapiji (62 %, 50 % in 36 %, p < 0,05). Pomembna je bila tudi razlika med monoterapijo z etanerceptom in monoterapijo z metoteksatom (p < 0,05). Med bolniki, ki so dokončali polnih 24 mesecev zdravljenja v študiji, je bil odstotek nenapredovanja 78 %, 70 % in 61 %.

Varnost in učinkovitost 50 mg etanercepta (dve subkutani injekciji po 25 mg) enkrat na teden so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 420 bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom. V tej študiji je 53 bolnikov dobivalo placebo, 214 bolnikov 50 mg etanercepta enkrat na teden in 153 bolnikov 25 mg etanercepta dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti obeh režimov zdravljenja z etanerceptom je bil po 8 tednih primerljiv glede učinka na znake in simptome revmatoidnega artritisa; podatki po 16 tednih niso pokazali primerljivosti (neinferiornosti) med obema

režimoma. Ugotovili so, da je ena 50 mg/ml injekcija etanercepta bioekvivalentna dvema sočasnima injekcijama po 25 mg/ml.

#### *Odrasli bolniki s psoriatičnim artritisom*

Učinkovitost etanercepta je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji pri 205 bolnikih s psoriatičnim artritisom. Starost bolnikov je bila od 18 do 70 let in vsi so imeli aktivni psoriatični artritis ( $\geq 3$  otekli sklepi in  $\geq 3$  občutljivi sklepi) v najmanj eni od naslednjih oblik: (1) distalna interfalangealna prizadetost (DIP); (2) poliartrikularni artritis (odsotnost revmatoidnih nodulov in prisotnost psoriaze); (3) artritis mutilans; (4) asimetrični psoriatični artritis ali (5) spondilitisu podobna ankiloza. Bolniki so imeli tudi psoriaro v plakih, pri čemer so za mejno velikost lezij šteli tiste z  $\geq 2$  cm premera.

Bolniki so bili prej zdravljeni z NSAID (86 %), DMARD (80 %) in kortikosteroidi (24 %). Bolniki, ki so se takrat zdravili z metotreksatom (stabilno odmerjanje  $\geq 2$  meseca), so lahko nadaljevali s stalnim odmerkom metotreksata  $\leq 25$  mg/teden. Odmerke etanercepta po 25 mg (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placebo so dajali subkutano dvakrat na teden 6 mesecev. Na koncu dvojno slepe študije so se bolniki lahko vključili v dolgoročno odprto podaljšano študijo, ki je v celoti trajala do 2 leti.

Klinični odzivi so bili izraženi v odstotkih bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, 50 in 70 in v odstotkih bolnikov z izboljšanjem ocene po kriterijih PsARC (psoriatic arthritis response criteria). Izsledki so povzeti v spodnji preglednici.

#### **Odzivi bolnikov s psoriatičnim artritisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom**

| Odziv psoriatičnega artritisa |          | Odstotek bolnikov  |                                    |
|-------------------------------|----------|--------------------|------------------------------------|
|                               |          | Placebo<br>n = 104 | Etanercept <sup>a</sup><br>n = 101 |
| ACR 20                        | 3. mesec | 15                 | 59 <sup>b</sup>                    |
|                               | 6. mesec | 13                 | 50 <sup>b</sup>                    |
| ACR 50                        | 3. mesec | 4                  | 38 <sup>b</sup>                    |
|                               | 6. mesec | 4                  | 37 <sup>b</sup>                    |
| ACR 70                        | 3. mesec | 0                  | 11 <sup>b</sup>                    |
|                               | 6. mesec | 1                  | 9 <sup>c</sup>                     |
| PsARC                         | 3. mesec | 31                 | 72 <sup>b</sup>                    |
|                               | 6. mesec | 23                 | 70 <sup>b</sup>                    |

<sup>a</sup> 25 mg etanercepta subkutano dvakrat na teden

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , etanercept v primerjavi s placebom

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ , etanercept v primerjavi s placebom

Med bolniki s psoriatičnim artritisom, ki so prejeli etanercept, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 4 tednih) in so se ohranjali vseh 6 mesecev zdravljenja. Etanercept je bil pomembno boljši kot placebo po vseh kriterijih aktivnosti bolezni ( $p < 0,001$ ) in odzivi so bili podobni, ne glede na sočasno zdravljenje z metotreksatom. Kakovost življenja bolnikov s psoriatičnim artritisom je bila ocenjena v vsaki časovni točki z uporabo indeksa invalidnosti po HAQ. Rezultat indeksa invalidnosti je bil bistveno boljši v vseh časovnih točkah pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, zdravljenih z etanerceptom, v primerjavi s placebom ( $p < 0,001$ ).

V študiji psoriatičnega artritisa so ocenjevali radiografske spremembe. Radiografijo dlani in zapestja so opravili v izhodišču in v 6., 12. in 24. mesecu. Modificirani TSS po 12 mesecih je prikazan v spodnji preglednici. V analizi, v kateri je veljalo, da je pri vseh bolnikih, ki so iz katerega koli razloga izpadli iz študije, bolezen napredovala, je bil odstotni delež bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba TSS  $\leq 0,5$ ) po 12 mesecih večji v skupini z etanerceptom kot v skupini s placebom (73 % proti 47 %,  $p \leq 0,001$ ). Učinek etanercepta na radiografsko napredovanje bolezni se je ohranjal pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje še drugo leto. Upočasnitev slabšanja okvar perifernih sklepov so ugotovili pri bolnikih s poliartrikularno simetrično prizadetostjo sklepov.

**Povprečna (SE) sprememba skupne Sharpove ocene od izhodišča na leto**

| Čas       | Placebo<br>(n = 104) | Etanercept<br>(n = 101)   |
|-----------|----------------------|---------------------------|
| 12. mesec | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standardna napaka

<sup>a</sup> p = 0,0001

Zdravljenje z etanerceptom je povzročilo izboljšanje telesne funkcije v dvojno slepem obdobju, ta koristen učinek pa se je ohranjal med dolgotrajnejšo izpostavljenostjo, ki je trajala do 2 leti.

Zaradi majhnega števila proučevanih bolnikov ni zadostnih dokazov glede učinkovitosti etanercepta pri bolnikih s psoriatičnimi artropatijami, podobnimi ankilozirajočemu spondilitisu, in z artritisom mutilansom.

Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom klinične študije z režimom odmerjanja 50 mg enkrat na teden niso izvedli. Pri tej skupini bolnikov dokaz učinkovitosti režima odmerjanja enkrat na teden temelji na podatkih iz študije pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom.

*Odrasli bolniki z ankilozirajočim spondilitisom*

Učinkovitost etanercepta pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom je bila ocenjena v 3 randomiziranih dvojno slepih študijah, kjer so primerjali uporabo 25 mg etanercepta dvakrat tedensko s placebom. Sodeloval je 401 bolnik in od tega so bili 203 zdravljeni z etanerceptom. Največje od teh preskušanj (n = 277) je vključevalo bolnike med 18. in 70. letom starosti z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom, definiranim po vizualni analogni lestvici (VAS) z vrednostjo  $\geq 30$  za povprečno trajanje in intenzivnost jutranje okorelosti ter VAS vrednost  $\geq 30$  za vsaj 2 od 3 sledečih parametrov: bolnikova splošna ocena; povprečna VAS vrednost bolečine v hrbtenici ponoči in celokupne bolečine v hrbtenici; povprečje 10 vprašanj v Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Bolniki, ki so dobivali DMARD, NSAID ali kortikosteroide, so lahko nadaljevali z njihovim jemanjem brez prilagajanja odmerka. Bolniki s popolno ankilozo hrbtenice niso bili vključeni v študijo. 138 bolnikov je prejelo 25-mg odmerke etanercepta (na podlagi študij za ugotovitev odmerkov pri bolnikih z revmatoidnim artritisom) ali placeba subkutano dvakrat na teden 6 mesecev.

Primarno merilo učinkovitosti (ASAS 20) je bilo  $\geq 20$  % izboljšanje pri vsaj 3 od 4 domen lestvice Ocenjevanje pri ankilozirajočem spondilitisu (ASAS - assessment in ankylosing spondylitis) (bolnikova splošna ocena, bolečina v hrbtenici, BASFI in vnetje) ter odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Odziva ASAS 50 in 70 sta bila definirana po istih kriterijih, le da je šlo za 50-% oziroma 70-% izboljšanje.

V primerjavi s placebom je po dajanju etanercepta prišlo do izboljšanja pri ASAS 20, ASAS 50 in ASAS 70 že v 2 tednih od začetka zdravljenja.

## Odzivi bolnikov z ankilozirajočim spondilitisom v preskušanju, nadzorovanem s placebom

| Odziv ankilozirajočega spondilitisa | Odstotek bolnikov  |                       |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------------|
|                                     | Placebo<br>n = 139 | Etanercept<br>n = 138 |
| <b>ASAS 20</b>                      |                    |                       |
| 2 tedna                             | 22                 | 46 <sup>a</sup>       |
| 3 meseci                            | 27                 | 60 <sup>a</sup>       |
| 6 mesecev                           | 23                 | 58 <sup>a</sup>       |
| <b>ASAS 50</b>                      |                    |                       |
| 2 tedna                             | 7                  | 24 <sup>a</sup>       |
| 3 meseci                            | 13                 | 45 <sup>a</sup>       |
| 6 mesecev                           | 10                 | 42 <sup>a</sup>       |
| <b>ASAS 70</b>                      |                    |                       |
| 2 tedna                             | 2                  | 12 <sup>b</sup>       |
| 3 meseci                            | 7                  | 29 <sup>b</sup>       |
| 6 mesecev                           | 5                  | 28 <sup>b</sup>       |

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , etanercept proti placebu

<sup>b</sup>  $p = 0,002$ , etanercept proti placebu

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom, ki so prejeli etanercept, so bili klinični odzivi vidni že pri prvem obisku (po 2 tednih) in so se ohranjali vseh 6 mesecev zdravljenja. Odziv je bil podoben tudi pri bolnikih, ki so ali niso prejeli sočasnega zdravljenja na začetku.

Podobni rezultati so bili dobljeni pri 2 manjših preskušanjih ankilozirajočega spondilitisa.

V četrti, dvojno slepi in s placebom nadzorovani študiji so pri 356 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom vrednotili varnost in učinkovitost dajanja etanercepta v odmerku 50 mg enkrat na teden (dve 25 mg subkutani injekciji) v primerjavi z dajanjem etanercepta v odmerku 25 mg dvakrat na teden. Profil varnosti in učinkovitosti je bil pri režimu dajanja 50 mg enkrat na teden podoben kot pri režimu dajanja 25 mg dvakrat na teden.

### *Odrasli bolniki z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom*

#### Študija 1

Učinkovitost etanercepta so pri bolnikih z radiografsko nezaznavnim aksialnim spondilartritisom (nr-AxSpa) ocenili v randomizirani 12-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji. V študiji so ocenili 215 odraslih bolnikov (spremenjena populacija, ki so jo nameravali zdraviti) z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila ASAS za razvrstitev aksialnega spondilartritisa, ki pa niso ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS. Bolniki so morali imeti tudi nezadostni odziv na vsaj dva NSAID ali intoleranco zanju. V dvojno slepem obdobju so bolniki prejeli etanercept v odmerku 50 mg na teden ali placebo 12 tednov. Primarno merilo za učinkovitost (ASAS 40) je bilo 40-% izboljšanje vsaj treh od štirih domen ASAS in odsotnost poslabšanja pri četrti domeni. Dvojno slepemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so vsi bolniki prejeli etanercept v odmerku 50 mg na teden, kar je trajalo do 92 dodatnih tednov. Za oceno vnetja ob izhodišču in po 12 ter 104 tednih so uporabili magnetnoresonančno slikanje sakroiliakalnega sklepa in hrbtenice.

Zdravljenje z etanerceptom je v primerjavi s placebom povzročilo statistično pomembno izboljšanje ASAS 40, ASAS 20 in ASAS 5/6. Pomembno izboljšanje so opazili tudi pri delni remisiji ASAS in BASDAI 50. Rezultati po 12 tednih so prikazani v spodnji preglednici.

## Odziv glede učinkovitosti v s placebom nadzorovani študiji nr-AxSpa: odstotek bolnikov, ki so dosegli opazovane dogodke

| Dvojno slepi klinični odzivi po 12 tednih | Placebo<br>n = 106 do 109* | Etanercept<br>n = 103 do 105* |
|-------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| ASAS** 40                                 | 15,7                       | 32,4 <sup>b</sup>             |
| ASAS 20                                   | 36,1                       | 52,4 <sup>c</sup>             |
| ASAS 5/6                                  | 10,4                       | 33,0 <sup>a</sup>             |
| Delna remisija ASAS                       | 11,9                       | 24,8 <sup>c</sup>             |
| BASDAI***50                               | 23,9                       | 43,8 <sup>b</sup>             |

\*Nekateri bolniki niso predložili popolnih podatkov za vsak opazovani dogodek

\*\*ASAS = Mednarodno združenje za ocenjevanje spondilartritisa

\*\*\*Indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa

<sup>a</sup>:  $p < 0,001$ , <sup>b</sup>:  $< 0,01$  oziroma <sup>c</sup>:  $< 0,05$  med etanerceptom in placebom

Pri bolnikih, ki so prejeli etanercept, je po 12 tednih prišlo do statistično pomembnega izboljšanja rezultata SPARCC (SPARCC - spondyloarthritis research consortium of Canada; Kanadski konzorcij za raziskovanje spondilartritisa) za sakroiliakalni sklep (SIJ – sacroiliac joint), ki so ga merili z magnetnoresonančnim slikanjem. Prilagojena povprečna sprememba od izhodišča je bila 3,8 pri bolnikih, zdravljenih z etanerceptom ( $n = 95$ ), in 0,8 pri bolnikih, ki so prejeli placebo ( $n = 105$ ) ( $p < 0,001$ ). Pri vseh bolnikih, ki so prejeli etanercept, je po 104 tednih povprečna sprememba od izhodišča za rezultat SPARCC, merjen z magnetnoresonančnim slikanjem, znašala 4,64 za SIJ ( $n = 153$ ) in 1,40 za hrbtenico ( $n = 154$ ).

Pokazali so, da je etanercept od izhodišča do 12 tednov statistično pomembno izboljšalo večino ocen z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije, vključno z BASFI (BASFI – Bath ankylosing spondylitis functional index; indeks Bath za ocenjevanje aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa), rezultatom splošnega zdravstvenega stanja EuroQol 5D in rezultatom telesne komponente SF-36, v primerjavi s placebom.

Klinični odzivi pri bolnikih z nr-AxSpa, ki so prejeli etanercept, so bili vidni ob prvem obisku (po 2 tednih) in so se vzdrževali med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije so se prav tako vzdrževala med celotnim 2-letnim zdravljenjem. Podatki, zbrani v 2 letih, niso pokazali novih dognanj o varnosti. Po 104 tednih je 8 preskušancev napredovalo do stopnje 2 obojestransko, merjene z rentgenskim slikanjem hrbtenice, kar po spremenjenih newyorških merilih za radiološko oceno kaže na aksialno spondilartropatijo.

### Študija 2

V tej multicentrični, odprti študiji 4. faze s 3 obdobji so ocenjevali odtegnitev zdravila etanercept in ponovno zdravljenje z njim pri bolnikih z aktivnim nr-AxSpa, ki so po 24 tednih zdravljenja dosegli zadosten odziv (neaktivna bolezen, opredeljena kot ocena aktivnosti ankilizirajočega spondilitisa (ASDAS - ankylosing spondylitis disease activity score) na podlagi C-reaktivnega proteina (CRP) manj kot 1,3).

209 odraslih bolnikov z aktivnim nr-AxSpa (starih od 18 do 49 let), opredeljenih kot bolniki, ki izpolnjujejo merila Mednarodnega združenja za ocenjevanje spondilartritisa (ASAS) za razvrstitev aksialnega spondilartritisa (niso pa ustrezali spremenjenim newyorškim merilom za AS), imajo pozitiven izvid magnetnoresonančnega slikanja (aktivno vnetje na magnetnoresonančnih slikah, ki zelo verjetno kaže na sakroiliitis, povezan s SpA) in/ali pozitivni hsCRP (opredeljen kot C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo [hsCRP - high sensitivity C-reactive protein]  $> 3$  mg/l) ter aktivne simptome, opredeljene kot ASDAS CRP najmanj 2,1 ob presejalnem obisku, je v 1. obdobju 24 tednov prejelo odprto zdravljenje z zdravilom etanercept v odmerku 50 mg na teden in osnovno zdravljenje z NSAID v stabilnem optimalnem odmerku, ki je preprečeval vnetje in so ga bolniki še prenašali. Bolniki so morali imeti tudi nezadosten odziv na vsaj dve zdravili NSAID ali ju niso prenašali. Po 24 tednih je 119 (57 %) bolnikov doseglo neaktivno bolezen in se vključilo v 40-tedensko fazo odtegnitve zdravila v 2. obdobju, v katerem so preskušanci prekinili zdravljenje z

etanerceptom, vendar so še naprej prejeli osnovno zdravljenje z NSAID. Primarno merilo učinkovitosti je bil pojav ponovnega zagona bolezni (opredeljenega kot ASDAS na podlagi hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR) najmanj 2,1) v 40 tednih po odtegnitvi zdravila etanercept. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do ponovnega zagona bolezni, so ponovno zdravili z zdravilom etanercept v odmerku 50 mg na teden v obdobju 12 tednov (3. obdobje).

V 2. obdobju se je delež bolnikov, ki so doživeli  $\geq 1$  ponoven zagon bolezni, zvišal z 22 % (25/112) v 4. tednu na 67 % (77/115) v 40. tednu. Skupno je ponoven zagon bolezni kadarkoli v 40 tednih po odtegnitvi zdravila etanercept doživelo 75 % (86/115) bolnikov.

Ključni sekundarni cilj študije 2 je bil oceniti čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila etanercept in dodatno primerjati čas do ponovnega zagona bolezni z bolniki iz študije 1, ki so izpolnjevali zahteve za vključitev v fazo odtegnitve zdravila v študiji 2 in nadaljevali zdravljenje z zdravilom etanercept.

Mediani čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi zdravila etanercept je bil 16 tednov (95 % IZ: 13-24 tednov). V 40 tednih, primerljivih s tistimi v 2. obdobju študije 2, je ponoven zagon bolezni doživelo manj kot 25 % bolnikov v študiji 1, ki jim niso odtegnili zdravljenja. Čas do ponovnega zagona bolezni je bil pri preskušancih, ki so prekinili zdravljenje z zdravilom etanercept (študija 2), statistično pomembno krajši kot pri preskušancih, ki so prejeli zdravljenje z etanerceptom brez prekinitve (študija 1),  $p < 0,0001$ .

Od 87 bolnikov, ki so jih vključili v 3. obdobje in jih ponovno zdravili z zdravilom etanercept v odmerku 50 mg na teden v obdobju 12 tednov, jih je 62 % (54/87) ponovno doseglo neaktivno bolezen, od tega 50 % v 5 tednih (95 % IZ: 4-8 tednov).

#### *Odrasli bolniki s psoriaro v plakih*

Uporaba etanercepta je priporočena pri bolnikih, kot je opredeljeno v poglavju 4.1. Bolnike v ciljni populaciji, ki "se niso odzvali", opredeljuje nezadosten odziv (PASI  $< 50$  ali PGA [PGA – physician global assessment] manj kot dober) ali poslabšanje bolezni med zdravljenjem, ko je bolnik prejel najmanj eno od treh glavnih razpoložljivih sistemskih zdravljenj v zadostnem odmerku in dovolj časa, da je bilo mogoče oceniti odziv.

Učinkovitosti etanercepta v primerjavi z drugimi sistemskimi zdravljenji pri bolnikih z zmerno do hudo psoriaro (ki se odziva na druga sistemska zdravljenja) niso ovrednotili s študijami, v katerih bi neposredno primerjali etanercept z drugimi sistemskimi terapijami. Namesto tega so varnost in učinkovitost etanercepta ocenili v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v vseh štirih študijah je bil tisti delež bolnikov v vsaki zdravljeni skupini, ki je po 12 tednih dosegel PASI 75 (tj. vsaj 75-% izboljšanje indeksa PASI – psoriasis area and severity index; indeks površine in izrazitosti psoriaze - v primerjavi z izhodiščem).

Študija 1 je bila študija 2. faze pri bolnikih, starih  $\geq 18$  let, z aktivno, a klinično stabilno psoriaro v plakih, ki je zajemala  $\geq 10$  % površine telesa. Randomizirali so sto dvanajst (112) bolnikov, ki so 24 tednov dvakrat na teden dobivali 25-mg odmerek etanercepta ( $n = 57$ ) ali placebo ( $n = 55$ ).

Študija 2 je ocenila 652 bolnikov s kronično psoriaro v plakih in je imela enaka vključitvena merila kot študija 1, le da so imeli bolniki ob presejanju še vrednost indeksa PASI vsaj 10. Etanercept so dobivali 6 mesecev zapored v odmerkih 25 mg enkrat na teden, 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg dvakrat na teden. V prvih 12 tednih dvojno slepega obdobja zdravljenja so bolniki dobivali placebo ali enega od navedenih odmerkov etanercepta. Po 12 tednih zdravljenja so bolniki v skupini s placebom začeli slepo zdravljenje z etanerceptom (25 mg dvakrat na teden), bolniki v skupinah z aktivnim zdravljenjem pa so do 24. tedna nadaljevali z odmerkom, na katerega so bili prvotno randomizirani.

Študija 3 je ocenila 583 bolnikov in je imela enaka vključitvena merila kot študija 2. Bolniki v tej študiji so dobivali odmerek 25 mg ali 50 mg etanercepta ali placebo dvakrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 25 mg etanercepta dvakrat na teden dodatnih 24 tednov.



Študija 4 je ocenila 142 bolnikov in je imela podobna vključitvena merila kot študiji 2 in 3. Bolniki v tej študiji so dobivali odmere 50 mg etanercepta ali placebo enkrat na teden 12 tednov, potem pa so vsi bolniki v odprtem delu dobivali 50 mg etanercepta enkrat na teden dodatnih 12 tednov.

V študiji 1 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 pomembno večji v skupini, zdravljeni z etanerceptom (30 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). V 24. tednu je 56 % bolnikov doseglo PASI 75 v skupini, zdravljeni z etanerceptom, v skupini s placebom pa 5 % bolnikov. Ključni rezultati študij 2, 3 in 4 so prikazani spodaj

#### Odzivi bolnikov s psoriazio v študijah 2, 3 in 4

| Odziv (%)                                   | Študija 2 |                |                        |                |                        | Študija 3 |                |                | Študija 4 |                |                        |
|---------------------------------------------|-----------|----------------|------------------------|----------------|------------------------|-----------|----------------|----------------|-----------|----------------|------------------------|
|                                             | Placebo   | Etanercept     |                        |                |                        | Placebo   | Etanercept     |                | Placebo   | Etanercept     |                        |
|                                             |           | 25 mg 2x/teden |                        | 50 mg 2x/teden |                        |           | 25 mg 2x/teden | 50 mg 2x/teden |           | 50 mg 1x/teden | 50 mg 1x/teden         |
|                                             | n = 166   | n = 162        | n = 162                | n = 164        | n = 164                | n = 193   | n = 196        | n = 196        | n = 46    | n = 96         | n = 90                 |
|                                             | 12. teden | 12. teden      | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden      | 24. teden <sup>a</sup> | 12. teden | 12. teden      | 12. teden      | 12. teden | 12. teden      | 24. teden <sup>a</sup> |
| 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                     |
| DSG A <sup>b</sup> , čisto ali skoraj čisto | 5         | 34*            | 39                     | 49*            | 55                     | 4         | 39*            | 57*            | 4         | 39*            | 64                     |

\*  $p \leq 0,0001$  v primerjavi s placebom

<sup>a</sup> V študijah 2 in 4 po 24 tednih niso opravili statističnih primerjav s placebom, ker je skupina, ki je prvotno dobivala placebo, začela dobivati 25 mg etanercepta dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden od 13. do 24. tedna

<sup>b</sup> Dermatološka statična splošna ocena. "Čisto" ali "skoraj čisto" definirano kot 0 ali 1 na lestvici od 0 do 5.

Med bolniki s psoriazio v plakih, ki so dobivali etanercept, je bil pomemben odziv v primerjavi s placebom opazen na prvem pregledu (po 2 tednih) in se je ohranil skozi 24 tednov zdravljenja.

Študija 2 je vključevala tudi obdobje odtegnitve zdravljenja, med katerim so zdravljenje prekinili bolniki, ki so 24. teden dosegli izboljšanje PASI za vsaj 50 %. Bolnike so brez zdravljenja spremljali glede preobratnih znakov ( $PASI \geq 150$  % izhodiščnega) in časa do recidiva (opredeljenega kot izginotje vsaj polovice izboljšanja, doseženega med izhodiščem in 24. tednom). Med odtegnitvenim obdobjem so se simptomi psoriaze postopoma znova pojavili; mediani čas do recidiva bolezni je bil 3 mesece. Opazili niso nobenega preobratnega ponovnega zagona bolezni in nobenih s psoriazio povezanih resnih neželenih učinkov. Nekaj podatkov kaže na ugoden odziv na ponovno zdravljenje z etanerceptom pri bolnikih, ki so se prvotno odzvali na zdravljenje.

V študiji 3 je večina bolnikov (77 %), ki so bili uvodoma randomizirani na 50 mg dvakrat na teden in so jim odmere etanercepta po 12 tednih znižali na 25 mg dvakrat na teden, odziv PASI 75 ohranila do 36. tedna. Pri bolnikih, ki so dobivali 25 mg dvakrat na teden ves čas študije, se je odziv PASI 75 med 12. in 36. tednom še naprej izboljševal.

V študiji 4 je bil v 12. tednu delež bolnikov z odzivom PASI 75 večji v skupini, zdravljeni z etanerceptom (38 %), kot v skupini, ki je dobivala placebo (2 %) ( $p < 0,0001$ ). Pri bolnikih, ki so dobivali 50 mg enkrat na teden ves čas študije, so se odzivi glede učinkovitosti še naprej izboljševali, tako da je v 24. tednu PASI 75 doseglo 71 % bolnikov.

V dolgoročnih (do 34 mesecev) odprtih študijah, v katerih so dajali etanercept brez prekinitev, so bili klinični odzivi trajni, varnost pa je bila primerljiva s tisto v krajših študijah.

Analiza podatkov iz kliničnih preskušanj ni pokazala nobenih značilnosti osnovne bolezni, ki bi zdravnikom pomagala pri izbiri najustreznejšega odmerjanja (v presledkih ali stalno). Zato naj izbira zdravljenja v presledkih ali stalnega zdravljenja temelji na presoji zdravnika in potrebah posameznega bolnika.

#### *Protitelesa proti etanerceptu*

V serumu nekaterih bolnikov, zdravljenih z etanerceptom, so odkrili protitelesa proti etanerceptu. Protitelesa na splošno niso bila nevtralizirajoča in so prehodna. Zdi se, da med nastajanjem protiteles na eni strani in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki na drugi ni povezave.

#### Pediatrična populacija

##### *Pediatrični bolniki z juvenilnim idiopatskim artritisom*

Varnost in učinkovitost etanercepta je bila ugotovljena v dvodelni študiji pri 69 otrocih s poliartrikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa z različnimi tipi nastopa bolezni (poliartritis, oligoartritis, sistemski nastop). Vključeni so bili bolniki med 4. in 17. letom z zmerno do hudo aktivnim poliartrikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom ali ga niso prenašali. Bolniki so nadaljevali zdravljenje s stalnim odmerkom enega nesteroidnega protivnetnega zdravila in/ali prednizona ( $< 0,2$  mg/kg/dan ali največ 10 mg). V prvem delu študije so vsi bolniki 2-krat tedensko prejeli po 0,4 mg/kg (največ 25 mg na odmerek) etanercepta subkutano. V drugem delu študije pa so bolnike s kliničnim odzivom na etanercept na 90. dan randomizirali v dve podskupini: ena je nadaljevala zdravljenje z etanerceptom, druga pa je nadaljnje štiri mesece prejela placebo - pri obeh so ocenjevali ponoven zagon bolezni. Odzive so merili po lestvici ACR Pedi 30; izboljšanje je bilo določeno kot 30 % izboljšanje v vsaj treh od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA in 30 % poslabšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev aktivnosti bolezni JRA (število aktivno prizadetih sklepov, omejenost gibanja, zdravnikova splošna ocena, splošna ocena s strani bolnika ali staršev, ocena funkcionalnosti in hitrost sedimentacije eritrocitov). Ponoven zagon bolezni je bil definiran kot 30 % poslabšanje treh od šestih osnovnih kazalcev JRA in 30 % izboljšanje največ enega od šestih glavnih kazalcev JRA ter najmanj dva aktivno prizadeta sklepa.

V prvem delu študije je 51 od 69 (74 %) bolnikov pokazalo klinični odziv in se vključilo v drugi del študije. V drugem delu je 6 od 25 (24 %) bolnikov, ki so ostali na etanerceptu, doživelo ponoven zagon bolezni, v primerjavi z 20 od 26 (77 %) bolnikov, ki so v drugem delu prejeli placebo ( $p = 0,007$ ). Od začetka drugega dela študije je bil mediani čas do ponovnega zagona bolezni 116 dni pri bolnikih na etanerceptu in 28 dni pri bolnikih na placebo. Od bolnikov, ki so dosegli klinični odziv do 90. dneva in se vključili v drugi del študije, se je pri nekaterih bolnikih, ki so ostali na etanerceptu, klinično stanje nadalje izboljševalo od 3. do 7. meseca zdravljenja, pri tistih, ki so v drugem delu študije prejeli placebo, pa izboljšanja ni bilo.

Varnost uporabe zdravila so spremljali v odprtem podaljšku študije, v katerem se je 58 otrok iz zgoraj omenjene študije (v času vključitve so bili stari 4 leta ali več) z etanerceptom zdravilo do 10 let. Pri dolgotrajni izpostavljenosti zdravilu se delež resnih neželenih učinkov in hudih okužb ni povečal.

Dolgoročno varnost zdravljenja z etanerceptom v monoterapiji ( $n = 103$ ), zdravljenja z etanerceptom v kombinaciji z metotreksatom ( $n = 294$ ) ali zdravljenja z metotreksatom v monoterapiji ( $n = 197$ ) so ovrednotili za obdobje do 3 let na osnovi registra 594 otrok, starih od 2 do 18 let, z juvenilnim idiopatskim artritisom. 39 otrok je bilo starih od 2 do 3 leta. Na splošno so pri bolnikih, ki so se

zdravili z etanerceptom, pogosteje poročali o okužbah kot pri bolnikih, ki so se zdravili samo z metotreksatom (3,8 % v primerjavi z 2 %). Okužbe, povezane z uporabo etanercepta, so bile hujše.

V drugi odprti študiji z eno skupino (n = 127) se je z etanerceptom v odmerku 0,8 mg/kg (do največ 50 mg na odmerek) enkrat na teden zdravilo 60 bolnikov z razširjenim oligoartritisom (EO – extended oligoarthritis) (15 bolnikov, starih od 2 do 4 leta, 23 bolnikov, starih od 5 do 11 let, in 22 bolnikov, starih od 12 do 17 let), 38 bolnikov z artritisom, povezanim z entezitisom (starih od 12 do 17 let) in 29 bolnikov s psoriatičnim artritisom (starih od 12 do 17 let). Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Pri vseh podtipih JIA so bili kriteriji ACR Pedi 30 doseženi pri večini bolnikov, prav tako pa so pri večini bolnikov ugotovili tudi klinično izboljšanje pri sekundarnih opazovanih dogodkih, kot sta število občutljivih sklepov in zdravnikova splošna ocena. Varnostni profil je bil podoben kot v drugih študijah JIA.

Od 127 bolnikov v matični študiji jih je 109 sodelovalo v odprti podaljšani študiji in spremljali so jih dodatnih 8 let do skupno največ 10 let. Na koncu podaljšane študije je 84/109 (77 %) bolnikov zaključilo študijo; od tega jih je 27 (25 %) aktivno jemalo etanercept, 7 (6 %) jih je odstopilo od zdravljenja zaradi malo aktivne/neaktivne bolezni, 5 (5 %) jih je ponovno začelo jemati etanercept po predhodni prekinitvi zdravljenja in 45 (41 %) jih je prenehalo jemati etanercept (vendar so jih še naprej opazovali); 25/109 (23 %) bolnikov je trajno izstopilo iz študije. Izboljšanje kliničnega stanja, ki so ga bolniki dosegli v matični študiji, se je na splošno ohranilo pri vseh opazovanih dogodkih učinkovitosti v celotnem obdobju spremljanja. Bolniki, ki so aktivno jemali etanercept, so se lahko enkrat v podaljšani študiji vključili v neobvezno obdobje odtegnitve zdravila in ponovnega zdravljenja z njim glede na raziskovalčevo presojo kliničnega odziva. V obdobje odtegnitve zdravila se je vključilo 30 bolnikov. Po poročanju je pri 17 bolnikih prišlo do ponovnega zagona bolezni (opredeljenega kot  $\geq 30$  % poslabšanje pri vsaj 3 od 6 komponent lestvice ACR Pedi z  $\geq 30$  % izboljšanjem pri največ 1 od preostalih 6 komponent ter vsaj 2 aktivno prizadetima sklepoma); mediani čas do ponovnega zagona bolezni po odtegnitvi etanercepta je bil 190 dni. Ponovno zdravljenje je začelo 13 bolnikov in mediani čas do ponovnega zdravljenja po odtegnitvi zdravila je bil po oceni 274 dni. Zaradi majhnega števila podatkovnih točk je pri interpretaciji teh rezultatov potrebna previdnost.

Varnostni profil je bil podoben kot v matični študiji.

Pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja z etanerceptom ne odzovejo na zdravljenje, niso izvedli študij za ovrednotenje učinka kontinuiranega zdravljenja z etanerceptom. Pri bolnikih z JIA prav tako niso izvedli študij za ovrednotenje učinkov zmanjšanja priporočenega odmerka etanercepta po njegovi dolgotrajni uporabi.

#### *Pediatrični bolniki s psoriaro v plakih*

Učinkovitost etanercepta so ugotavljali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 211 pediatričnih bolnikih, starih 4 do 17 let, z zmerno do hudo psoriaro v plakih (definirano z oceno sPGA  $\geq 3$ , ki zajema  $\geq 10$  % telesne površine (BSA – body surface area), in PASI  $\geq 12$ ). Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so imeli v anamnezi fototerapijo ali sistemsko terapijo ali pa z lokalno terapijo njihove bolezni ni bilo mogoče zadostno obvladati.

Bolniki so 12 tednov enkrat na teden prejeli etanercept v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) ali placebo. V 12. tednu je imelo pozitivne odzive glede učinkovitosti (npr. PASI 75) več bolnikov v skupini z etanerceptom kot v skupini s placebom.

## Rezultati po 12 tednih pri pediatričnih bolnikih s psoriazom v plakih

|                                     | <b>Etanercept<br/>0,8 mg/kg enkrat na<br/>teden<br/>(n = 106)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 105)</b> |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| PASI 75, n (%)                      | 60 (57 %) <sup>a</sup>                                            | 12 (11 %)                    |
| PASI 50, n (%)                      | 79 (75 %) <sup>a</sup>                                            | 24 (23 %)                    |
| sPGA "čisto" ali "minimalno", n (%) | 56 (53 %) <sup>a</sup>                                            | 14 (13 %)                    |

Okrajšava: sPGA-statična zdravnikova splošna ocena

<sup>a</sup>  $p < 0,0001$  v primerjavi s placebom

Po 12-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja so vsi bolniki prejeli etanercept v odmerku 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden še dodatnih 24 tednov. Odzivi, ki so jih opazili med obdobjem odprtega zdravljenja, so bili podobni tistim v dvojno slepem obdobju.

Med obdobjem randomiziranega prekinjanja zdravljenja se je recidiv bolezni (izguba odziva PASI 75) pojavil pri pomembno več bolnikih, ki so bili ponovno v skupini s placebom, kot pri bolnikih, ki so bili ponovno v skupini z etanerceptom. Ob nadaljevanju zdravljenja so se odzivi ohranili do 48 tednov.

Dolgoročna varnost in učinkovitost etanercepta, v odmerkih 0,8 mg/kg (do 50 mg) enkrat na teden, je bila ovrednotena v odprti podaljšani študiji, v kateri je sodelovalo 181 pediatričnih bolnikov s psoriazom v plakih, ki so se zdravili do 2 leti po zaključku 48-tedenske študije, navedene zgoraj. Dolgoročne izkušnje z etanerceptom so v splošnem primerljive s prvotno 48-tedensko študijo in niso pokazale novih dognanj o varnosti.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Koncentracije etanercepta v serumu so bile določene z metodo encimskega imunskega testa (ELISA), ki zazna tako ELISA reaktivne razgradne produkte kot tudi izhodno snov.

### Absorpcija

Etanercept se počasi absorbira z mesta subkutane injekcije in doseže največjo koncentracijo po enkratnem odmerku po približno 48 urah. Absolutna biološka uporabnost 76 %. Pričakovati je, da bodo koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju 2-krat tedensko približno dvakrat večje od tistih, ki jih izmerimo po enkratnem odmerku. Po enkratnem subkutanem odmerku 25 mg etanercepta je bila povprečna največja koncentracija zdravila v serumu pri zdravih prostovoljcih  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ , površina pod krivuljo pa  $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ . Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so bile povprečne koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja naslednje: pri zdravljenju z etanerceptom v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 21$ ) je vrednost  $C_{\max}$  znašala 2,4 mg/l, vrednost  $C_{\min}$  1,2 mg/l, delna AUC pa  $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$ , pri zdravljenju z etanerceptom v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 16$ ) pa je vrednost  $C_{\max}$  znašala 2,6 mg/l, vrednost  $C_{\min}$  1,4 mg/l, delna AUC pa  $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$ . V odprti, enodmerni, navzkrižni študiji pri zdravih prostovoljcih z dvema oblikama zdravljenja so ugotovili, da je enkratna injekcija 50 mg/ml etanercepta bioekvivalentna dvema sočasnim injekcijama 25 mg/ml.

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom so vrednosti AUC etanercepta v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi etanercepta v odmerku 50 mg enkrat na teden ( $n = 154$ ) znašale  $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ , pri uporabi etanercepta v odmerku 25 mg dvakrat na teden ( $n = 148$ ) pa  $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ .

## Porazdelitev

Krivulja koncentracije zdravila v odvisnosti od časa je pri etanerceptu bieksponecialna. Osrednji volumen porazdelitve etanercepta je 7,6 l, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa je 10,4 l.

## Izločanje

Etanercept se počasi odstranjuje iz telesa. Njegova razpolovna doba je dolga in znaša približno 70 ur. Očistek pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je približno 0,066 l/h, nekoliko nižji kot pri zdravih prostovoljcih, pri katerih znaša 0,11 l/h. Farmakokinetika etanercepta pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom in psoriazo v plakih je podobna.

Med farmakokinetiko zdravila pri moških in ženskah ni bistvenih razlik.

## Linearnost

Proporcionalnosti v odvisnosti od odmerka niso formalno preverjali, vendar pa v razponu terapevtskih odmerkov ni bilo opaziti nasičenja očistka zdravila.

## Posebne skupine bolnikov

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih in zdravih prostovoljcih se po uporabi z radioaktivnim izotopom označenega etanercepta le-ta izloča z urinom, vendar pa pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic niso zaznali povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter niso opazili povečanih koncentracij etanercepta. Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

### *Starostniki*

Učinek višje starosti na farmakokinetiko zdravila so proučevali s populacijsko farmakokinetično analizo serumskih koncentracij etanercepta. Ocenjene vrednosti očistka in volumna pri bolnikih, starih od 65 do 87 let, so bile podobne tistim pri bolnikih, mlajših od 65 let.

## Pediatrična populacija

### *Pediatrični bolniki z juvenilnim idiopatskim artritisom*

V kliničnem preskušanju etanercepta pri 69 bolnikih s poliartikularnim potekom juvenilnega idiopatskega artritisa, starih od 4 do 17 let, so injicirali 0,4 mg etanercepta/kg 2-krat tedensko v obdobju treh mesecev. Profili serumskih koncentracij so bili podobni tistim pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom. Pri najmlajših otrocih (starih 4 leta) so opazili zmanjšan očistek (povečan, če je bil normaliziran s težo) v primerjavi s starejšimi otroki (starih 12 let) in odraslimi. Simulacija odmerjanja kaže, da bodo imeli starejši otroci (10 do 17 let) podobne serumske koncentracije kot odrasli, mlajši otroci pa znatno nižje.

### *Pediatrični bolniki s psoriazo v plakih*

Bolniki s pediatrično psoriazo v plakih (stari od 4 do 17 let) so prejeli po 0,8 mg/kg (do največjega odmerka 50 mg na teden) etanercepta enkrat na teden do 48 tednov. Povprečne najnižje serumske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so se v 12., 24. in 48. tednu gibale med 1,6 in 2,1 µg/ml. Te povprečne koncentracije pri bolnikih s pediatrično psoriazo v plakih so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (zdravljenih z 0,4 mg/kg etanercepta dvakrat na teden, do največjega odmerka 50 mg na teden). Te povprečne koncentracije so bile podobne koncentracijam, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih s psoriazo v plakih, zdravljenih s 25 mg etanercepta dvakrat na teden.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti etanercepta ni bilo opaziti toksičnosti, ki bi omejevala odmerjanje, niti toksičnosti za tarčne organe. Etanercept se ni izkazal za genotoksičnega v vrsti študij *in vivo* in *in vitro*. Študij kancerogenosti in standardnih raziskav plodnosti in postnatalne toksičnosti z etanerceptom pri glodavcih niso opravili zaradi tvorbe nevtralizirajočih protiteles.

Etanercept ni povzročilo smrtnosti ali pomembne toksičnosti pri miših ali podganah po enkratnem subkutanem odmerku 2000 mg/kg ali enkratnem intravenskem odmerku 1000 mg/kg. Tudi pri opicah cynomolgus, ki so subkutano prejemale odmerke 15 mg/kg 2-krat tedensko 4 ali 26 tednov zapored, etanercept ni povzročil toksičnosti, ki bi omejevala višino odmerka, niti toksičnosti za tarčne organe. Ti odmerki so povzročili 27-krat večje serumske koncentracije (na podlagi AUC), kot jih običajno izmerimo pri človeku po priporočenem odmerku 25 mg.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

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

### 6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v napolnjeni injekcijski brizgi ali peresniku v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko napolnjeno injekcijsko brizgo ali peresnik vzamete iz hladilnika, počakajte približno 30 minut, da se raztopina zdravila Benepali v brizgi ali peresniku segreje na sobno temperaturo. Raztopine ne segrevajte na noben drug način. Nato priporočamo takojšnjo uporabo.

Zdravilo Benepali se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 30 °C za enkratno obdobje do 31 dni, po katerem se ga ne sme več vrniti v hladilnik. Zdravilo Benepali zavržite, če ga ne porabite v 31 dneh po odvzemu iz hladilnika.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

#### 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Napolnjena injekcijska brizga iz prozornega stekla (tipa I) z iglo iz nerjavečega jekla, gumijastim pokrovčkom igle in gumijastim batom, ki vsebuje 0,98 ml raztopine.

Zdravilo Benepali je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 4 napolnjene injekcijske brizge, in v večodmernih pakiranjih, ki vsebujejo 12 (3 pakiranja s po 4) napolnjenimi injekcijskimi brizgami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Napolnjen injekcijski peresnik, ki vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Benepali. Injekcijska brizga v peresniku je izdelana iz prozornega stekla tipa I z iglo velikost 27 iz nerjavečega jekla, gumijastim pokrovčkom igle in gumijastim batom.

Zdravilo Benepali je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 4 napolnjene injekcijske peresnike, in v večodmernih pakiranjih, ki vsebujejo 12 (3 pakiranja s po 4) napolnjenimi injekcijskimi peresniki. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

#### 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Pred injiciranjem je treba počakati, da se napolnjena injekcijska brizga zdravila Benepali za enkratno uporabo segreje na sobno temperaturo (približno 30 minut). Med čakanjem, da se napolnjena injekcijska brizga segreje na sobno temperaturo, pokrovčka igle ne smete odstraniti. Raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali bledorumena ter lahko vsebuje majhne prosojne ali bele delce beljakovine.

Obsežna navodila za aplikacijo so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za uporabo".

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Pred injiciranjem je treba počakati, da se napolnjen injekcijski peresnik zdravila Benepali za enkratno uporabo segreje na sobno temperaturo (približno 30 minut). Med čakanjem, da se napolnjen injekcijski peresnik segreje na sobno temperaturo, pokrovčka igle ne smemo odstraniti. Skozi okence za pregledovanje mora biti raztopina bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali bledorumena ter lahko vsebuje majhne prosojne ali bele delce beljakovine.

Obsežna navodila za aplikacijo so navedena v navodilu za uporabo, poglavje 7 "Navodila za uporabo".

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. januar 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 18. november 2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE  
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC  
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA  
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA  
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN  
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred začetkom uporabe etanercepta v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi ostalimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen zmanjšanju tveganja za resne okužbe.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer je etanercept na trgu, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali etanercept, prejeli v nadaljevanju navedeno izobraževalno gradivo oziroma imeli do njega dostop.

Kartica za bolnika

- informacijo, da zdravljenje z etanerceptom lahko poveča tveganje za okužbo;
- znake ali simptome varnostnega tveganja in informacije o tem, kdaj poiskati pomoč zdravstvenega delavca;
- kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal etanercept.

**PRILOGA III**

**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA (25 mg NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)****1. IME ZDRAVILA**

Benepali 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 25 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat,  
voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

4 napolnjene injekcijske brizge

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

Povlecite, da odprete.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za podrobnosti o drugačnih pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Datum, po katerem je treba zdravilo zavreči: \_\_\_\_\_

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1074/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Benepali 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA ZA VEČODMERNI PAKIRANJE S PO 8 IN 24 (Z BLUE BOX)****1. IME ZDRAVILA**

Benepali 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 25 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat,  
voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

Večodmerno pakiranje: 8 (2 pakiranja s po 4) napolnjenimi injekcijskimi brizgami  
Večodmerno pakiranje: 24 (6 pakiranja s po 4) napolnjenimi injekcijskimi brizgami

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Subkutana uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za podrobnosti o drugačnih pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

|                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET</b> |
|---------------------------------------------------------|

EU/1/15/1074/006 večodmerno pakiranje z 8 napolnjenimi injekcijskimi brizgami (2 pakiranj po 4)

EU/1/15/1074/007 večodmerno pakiranje s 24 napolnjenimi injekcijskimi brizgami (6 pakiranj po 4)

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. ŠTEVILKA SERIJE</b> |
|----------------------------|

Lot

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA</b> |
|-------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>15. NAVODILA ZA UPORABO</b> |
|--------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI</b> |
|---------------------------------------|

Benepali 25 mg

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA</b> |
|------------------------------------------------------------|

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC

SN

NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****VMESNA ŠKATLA V VEČODMERNEM PAKIRANJU (BREZ BLUE BOX)****1. IME ZDRAVILA**

Benepali 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 25 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat,  
voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

4 napolnjene injekcijske brizge  
Sestavni del večodmernega pakiranja, ni za posamično prodajo.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Subkutana uporaba.

Povlecite, da odprete.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za podrobnosti o drugačnih pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Datum, po katerem je treba zdravilo zavreči: \_\_\_\_\_

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1074/006 večodmerno pakiranje z 8 napolnjenimi injekcijskimi brizgami (2 pakiranj po 4)

EU/1/15/1074/007 večodmerno pakiranje s 24 napolnjenimi injekcijskimi brizgami (6 pakiranj po 4)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Benepali 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****NOTRANJA ŠKATLA (25 mg 2 NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI) BREZ BLUE BOX****1. IME ZDRAVILA**

Benepali 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 25 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat,  
voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

2 napolnjeni injekcijski brizgi  
Ni za posamično prodajo.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
subkutana uporaba

odprite

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za podrobnosti o drugačnih pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET****13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Benepali 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA (25 mg NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Benepali 25 mg injekcija  
etanercept  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

25 mg/0,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA (50 mg NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)****1. IME ZDRAVILA**

Benepali 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat,  
voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

4 napolnjene injekcijske brizge

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Subkutana uporaba.

Povlecite, da odprete.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**



Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za podrobnosti o drugačnih pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Datum, po katerem je treba zdravilo zavreči: \_\_\_\_\_

|                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

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

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET</b> |
|---------------------------------------------------------|

EU/1/15/1074/001

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. ŠTEVILKA SERIJE</b> |
|----------------------------|

Lot

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA</b> |
|-------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>15. NAVODILA ZA UPORABO</b> |
|--------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI</b> |
|---------------------------------------|

Benepali 50 mg

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA</b> |
|------------------------------------------------------------|

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA ZA VEČODMerno PAKIRANJE Z 12 (Z BLUE BOX)****1. IME ZDRAVILA**

Benepali 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat,  
voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

Večodmerno pakiranje: 12 (3 pakiranja s po 4) napolnjenimi injekcijskimi brizgami

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Subkutana uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za podrobnosti o drugačnih pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1074/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Benepali 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****VMESNA ŠKATLA V VEČODMERNEM PAKIRANJU (BREZ BLUE BOX)****1. IME ZDRAVILA**

Benepali 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat,  
voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

4 napolnjene injekcijske brizge  
Sestavni del večodmernega pakiranja, ni za posamično prodajo.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Subkutana uporaba.

Povlecite, da odprete.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za podrobnosti o drugačnih pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Datum, po katerem je treba zdravilo zavreči: \_\_\_\_\_

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1074/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Benepali 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****NOTRANJA ŠKATLA (50 mg 2 NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI) BREZ BLUE BOX****1. IME ZDRAVILA**

Benepali 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat,  
voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

2 napolnjeni injekcijski brizgi  
Ni za posamično prodajo.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Subkutana uporaba.

odprite

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za podrobnosti o drugačnih pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET****13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Benepali 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA (50 mg NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Benepali 50 mg injekcija  
etanercept  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

50 mg/1 ml

**6. DRUGI PODATKI**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA (50 mg NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK)****1. IME ZDRAVILA**

Benepali 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat,  
voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

4 napolnjeni injekcijski peresniki

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Subkutana uporaba.

Povlecite, da odprete.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za podrobnosti o drugačnih pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Datum, po katerem je treba zdravilo zavreči: \_\_\_\_\_

|                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

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

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET</b> |
|---------------------------------------------------------|

EU/1/15/1074/002

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. ŠTEVILKA SERIJE</b> |
|----------------------------|

Lot

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA</b> |
|-------------------------------------|

|                                |
|--------------------------------|
| <b>15. NAVODILA ZA UPORABO</b> |
|--------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI</b> |
|---------------------------------------|

Benepali 50 mg

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA</b> |
|------------------------------------------------------------|

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA ZA VEČODMerno PAKIRANJE Z 12 (Z BLUE BOX)****1. IME ZDRAVILA**

Benepali 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat,  
voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

Večodmerno pakiranje: 12 (3 pakiranja s 4) napolnjenimi injekcijskimi peresniki

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Subkutana uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za podrobnosti o drugačnih pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1074/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Benepali 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****VMESNA ŠKATLA V VEČODMERNEM PAKIRANJU (BREZ BLUE BOX)****1. IME ZDRAVILA**

Benepali 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat,  
voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

4 napolnjeni injekcijski peresniki  
Sestavni del večodmernega pakiranja, ni za posamično prodajo.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Subkutana uporaba.

povlecite, da odprete

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za podrobnosti o drugačnih pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Datum, po katerem je treba zdravilo zavreči: \_\_\_\_\_

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1074/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Benepali 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVIDIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****NOTRANJA ŠKATLA (50 mg 2 NAPOLNJENA INJEKCIJSKA PERESNIKA) BREZ BLUE BOX****1. IME ZDRAVILA**

Benepali 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
etanercept

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg etanercepta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi:  
saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat,  
voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

2 napolnjena injekcijska peresnika  
Ni za posamično prodajo.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Subkutana uporaba.

odprite

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za podrobnosti o drugačnih pogojih shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET****13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Benepali 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA (50 mg NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Benepali 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
etanercept  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

50 mg/1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**Kartica za bolnika za zdravilo  
Benepali  
etanercept**

Ta kartica vsebuje pomembne informacije o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni, še preden boste prejeli zdravilo Benepali in v času zdravljenja s tem zdravilom. Če teh informacij ne razumete, prosite zdravnika, da vam jih razloži.

- To kartico pokažite vsem zdravnikom, ki sodelujejo pri vašem zdravljenju ali zdravljenju vašega otroka.

**Okužbe**

Zdravilo Benepali lahko poveča tveganje za okužbe, ki so lahko resne.

- Zdravila Benepali ne smete uporabljati, če imate okužbo. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Če se razvijejo simptomi, ki kažejo na okužbo, kot so zvišana telesna temperatura, trdovraten kašelj, izguba telesne mase ali ravnodušnost, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- Treba je opraviti pregled na prisotnost tuberkuloze (TB). Zdravnika prosite, da spodaj zabeleži datume in rezultate vašega zadnjega presejanja za TB:

|                  |                  |
|------------------|------------------|
| Preiskava: _____ | Preiskava: _____ |
| Datum: _____     | Datum: _____     |
| Rezultati: _____ | Rezultati: _____ |

- Zdravnika prosite, da navede vsa ostala zdravila, ki jih jemljete in lahko povečajo tveganje za okužbo.

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**Druge informacije (izpolnite)**

Ime bolnika: \_\_\_\_\_

Ime zdravnika: \_\_\_\_\_

Telefon zdravnika: \_\_\_\_\_

- To kartico imejte pri sebi še 2 meseca po zadnjem odmerku zdravila Benepali, saj se neželeni učinki lahko pojavijo po prejemu zadnjega odmerka zdravila.

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Benepali 25 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi etanercept

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom Benepali in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim ali tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Benepali in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Benepali
3. Kako uporabljati zdravilo Benepali
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Benepali
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo (glejte drugo stran navodila)

### 1. Kaj je zdravilo Benepali in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Benepali vsebuje učinkovino etanercept.

Zdravilo Benepali je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Zdravilo Benepali deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Pri odraslih (starih 18 let in več) se zdravilo Benepali lahko uporablja za:

- zmeren ali hud **revmatoidni artritis**;
- **psoriatični artritis**;
- hud **aksialni spondilartritis**, vključno z **ankilozirajočim spondilitisom**;
- zmerno ali hudo **psoriazo v plakih**.

V vseh primerih se zdravilo Benepali običajno uporablja šele po neuspešnem zdravljenju z drugimi običajnimi oblikami zdravljenja, ali če te oblike zdravljenja za vas niso primerne.

Pri zdravljenju **revmatoidnega artritisa** se zdravilo Benepali običajno uporablja skupaj z metotreksatom. Če zdravljenje z metotreksatom za vas ni primerno, pa se zdravilo Benepali lahko uporablja tudi samo. Zdravilo Benepali samo ali v kombinaciji z metotreksatom lahko upočasni razvoj poškodb v sklepih zaradi revmatoidnega artritisa in izboljša sposobnost opravljanja vsakodnevnih opravil.

Pri bolnikih s **psoriatičnim artritisom** in prizadetostjo več sklepov lahko zdravilo Benepali izboljša sposobnost opravljanja običajnih vsakdanjih dejavnosti.

Pri bolnikih z **več simetrično prizadetimi bolečimi ali oteklimi sklepi** (npr. dlanmi, zapestji ali stopali) lahko zdravilo Benepali upočasni razvoj strukturnih okvar teh sklepov, ki jih povzroča bolezen.

Zdravilo Benepali se predpisuje tudi za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:
- poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let in s telesno maso 62,5 kg ali več.
- psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let in s telesno maso 62,5 kg ali več.
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let in s telesno maso 62,5 kg ali več, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali.
- za zdravljenje hude psoriaze v plakih pri bolnikih, starejših od 6 let in s telesno maso 62,5 kg ali več, ki so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Benepali

### Ne uporabljajte zdravila Benepali

- če ste vi ali otrok, za katerega skrbite, **alergični na etanercept** ali katero koli **sestavino tega zdravila** (navedeno v poglavju 6). Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Benepali in nemudoma obvestite zdravnika.
- če imate vi ali otrok **resno okužbo krvi**, imenovano sepsa. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate vi ali otrok **kakršno koli okužbo**. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Benepali se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Benepali in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri vas ali otroku pojavi nova okužba ali če je predvidena kakršna koli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Benepali.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kakšno drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vas ali otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo vas ali vašega otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Benepali spremljal glede prisotnosti okužb.
- **Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Benepali, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom Benepali. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, z rentgenskim slikanjem prsnega koša in s tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti vpisani na kartici za bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli tuberkulozo ali bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med

zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer trdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte svojemu zdravniku.

- **Hepatitis B:** Če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli hepatitis B, o tem obvestite svojega zdravnika. Preden se boste vi ali vaš otrok začeli zdraviti z zdravilom Benepali, mora zdravnik opraviti test prisotnosti okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko zdravljenje z zdravilom Benepali povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takšnem primeru morate zdravilo Benepali prenehati uporabljati.
- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Benepali za primer, če bi se okužba poslabšala.
- **Bolezni krvi:** Če se pri vas ali otroku pojavi kateri koli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom Benepali morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očesne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok multiplo sklerozo, optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielit (vnetje hrbtne možga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja z zdravilom Benepali.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri vas ali otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje. V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Benepali.
- **Rak:** Preden boste prejeli zdravilo Benepali, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka. Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisom, ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega. Pri otrocih in odraslih, ki prejemajo zdravilo Benepali, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje. Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli etanercept ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot etanercept, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benepali, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri vas ali otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali tvorbe na koži.
- **Norice:** Povejte zdravniku, če ste bili vi ali otrok med zdravljenjem z zdravilom Benepali izpostavljeni noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Zloraba alkohola:** Zdravila Benepali ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** Zdravilo Benepali ni priporočljivo za zdravljenje redke vnetne bolezni Wegenerjeve granulomatoze. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok sladkorno bolezen, ali če jemljete zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da boste vi ali otrok med jemanjem zdravila Benepali potrebovali manj zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.
- **Cepljenja:** Med zdravljenjem z zdravilom Benepali nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katero koli cepivo.

### Otroci in mladostniki

Zdravilo Benepali ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih s telesno maso manj kot 62,5 kg.

- **Cepljenja:** Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom Benepali opravi vsa predvidena cepljenja. Med zdravljenjem z zdravilom Benepali nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katero koli cepivo.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let ali s telesno maso manj kot 62,5 kg, otrocih z artritisom, povezanim z entezitisom, ali s psoriatičnim artritisom, mlajših od

12 let ali s telesno maso manj kot 62,5 kg, in otroci s psoriazo, mlajših od 6 let ali s telesno maso manj kot 62,5 kg, se zdravila Benepali običajno ne sme uporabljati.

### **Druga zdravila in zdravilo Benepali**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo (vključno z anakinro, abataceptom ali sulfasalazinom).

Zdravila Benepali vi ali otrok **ne smete uporabljati** skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro ali abatacept.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo ustrezno kontracepcijo, da med zdravljenjem z zdravilom Benepali in še tri tedne po njem ne zanosijo.

Zdravilo Benepali lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Benepali, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejemale etanercept, v primerjavi z materami, ki niso prejemale etanercepta ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejemale etanercept. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka. Posvetujte se z zdravnikom, če želite dojeti med zdravljenjem z zdravilom Benepali. Pomembno je, da o uporabi zdravila Benepali med nosečnostjo in dojenjem obvestite pediatra in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni informacij o tem, ali uporaba zdravila Benepali vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

### **Zdravilo Benepali vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 25 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Benepali**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila Benepali premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Uporaba pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več)**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondilartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden v obliki podkožne injekcije. Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačno pogostnost injiciranja zdravila Benepali.

### Psoriaza v plakih

Običajni odmerek je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi 50 mg dvakrat na teden za največ 12 tednov, čemur sledi odmerek 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik bo na podlagi vašega odziva na zdravilo določil, koliko časa morate uporabljati zdravilo Benepali in ali je potrebno ponovno zdravljenje. Če zdravilo Benepali po 12 tednih nima nobenega učinka na vašo bolezen, vam zdravnik lahko naroči, da to zdravilo nehate uporabljati.

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni. Natančen odmerek za otroka bo določil zdravnik in predpisal ustrezno jakost etanercepta. Pediatrični bolniki s telesno maso 62,5 kg ali več lahko prejmejo odmerek 25 mg dvakrat na teden ali odmerek 50 mg enkrat na teden kot fiksni odmerek v napolnjeni injekcijski brizgi ali napolnjenem peresniku.

Na voljo so druga zdravila etanercepta z odmerki, primernimi za otroke.

Običajni odmerek za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let in s telesno maso 62,5 kg ali več, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let s telesno maso 62,5 kg ali več, je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Za psorazio pri bolnikih od 6. leta starosti naprej in s telesno maso 62,5 kg ali več je običajni odmerek 50 mg, dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo Benepali po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehajte uporabljati to zdravilo.

Zdravnik vam bo natančno pojasnil, kako boste pripravili in odmerili primeren odmerek.

### **Način in pot uporabe**

Zdravilo Benepali se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

### **Podrobna navodila o injiciranju zdravila Benepali so v poglavju 7 "Navodila za uporabo".**

Raztopine zdravila Benepali ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo Benepali.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Benepali, kot bi smeli**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Benepali, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prepogosto), **se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Benepali**

Če ste na predvideni odmerek pozabili, ga morate injicirati takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Benepali**

Po prekinitev uporabe se lahko vaši simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.



### Alergijske reakcije

Če se pojavi kar koli od naslednjega, si zdravila Benepali ne smete več injicirati. **Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulanto za nujno pomoč najbližje bolnišnice.**

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke, vendar pa lahko kateri koli od zgoraj navedenih simptomov kaže na pojav alergijske reakcije na zdravilo Benepali, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

### Resni neželeni učinki

Če opazite kar koli od naslednjega, boste vi ali vaš otrok morda potrebovali nujno zdravniško pomoč.

- znaki **resnih okužb** (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov in okužbo krvi), npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč, rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki **krvnih bolezni**, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v vratu ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- znaki **rakavih obolenj**: Rak lahko prizadene kateri koli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročino, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunskih reakcij** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaznavanja ali vida;
- znaki lupusa ali lupusu podobnega sindroma, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki **vnetja krvnih žil**, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplina kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če se pojavi kar koli od zgoraj navedenega, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulanto za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

### Drugi neželeni učinki

Znani neželeni učinki zdravila Benepali so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

- **Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)  
Okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože); reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino) (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša; pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu nedavnega injiciranja); in glavobol.
- **Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)  
Alergijske reakcije; vročina; izpuščaj; srbenje; protitelesa proti normalnemu tkivu (nastanek avtoproteles).

- **Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)  
Resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo); očesno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste); krči in bolečina v trebuhu, driska, izguba telesne mase ali kri v blatu (znaki težav s črevesjem).
- **Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)  
Resne alergijske reakcije (vključno s hudim lokaliziranim otekanjem kože in piskajočim dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kombinacija znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja (s hudo mišično oslabelostjo ter z znaki in s simptomi, podobnimi multipli sklerozii ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podoben sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči močno mehurjenje in luščenje kože; vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunski hepatitis; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasen); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno); lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah); oportunistične okužbe (ki vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo zaradi zmanjšane odpornosti na bolezni); multiformni edem (vnetni izpuščaj na koži); kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži); poškodbe živcev, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom (resno stanje, ki lahko vpliva na dihanje ali poškoduje telesne organe); poškodba drobnih filtrov v ledvicah, ki povzroča slabo delovanje ledvic (glomerulonefritis).
- **Zelo redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov)  
Prenehanje tvorbe osnovnih krvnih celic v kostnem mozgu; toksična epidermalna nekroliza (življenje ogrožajoče kožno stanje).
- **Neznana pogostnost** (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)  
Karcinom Merklovih celic (vrsta kožnega raka); Kaposijev sarkom (redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja v obliki škrlatnih sprememb na koži); čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabelost, ki ju spremlja kožni izpuščaj); listerija (bakterijska okužba).

### Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim zgoraj.

### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Benepali

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki napolnjene injekcijske brizge poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko napolnjeno injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika, **počakajte približno 30 minut, da se raztopina zdravila Benepali v brizgi segreje na sobno temperaturo**. Raztopine ne segrevajte na noben drug način. Nato priporočamo takojšnjo uporabo.

Zdravilo Benepali lahko shranjujete izven hladilnika pri temperaturi do največ 30 °C za enkratno obdobje do 31 dni, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Benepali zavržite, če ga ne porabite v 31 dneh po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema zdravila Benepali iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo Benepali zavreči (do 31 dni po odvzemu iz hladilnika).

Preglejte raztopino v brizgi. Raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali bledorumena ter lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prosojne delce beljakovine. Takšen izgled je normalen za zdravilo Benepali. Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina drugačne barve, motna ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj. Če vas skrbi izgled raztopine, se posvetujte s farmacevtom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Benepali

- Učinkovina je etanercept. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 25 mg etanercepta.
- Druge sestavine zdravila so saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Benepali vsebuje natrij").

### Izgled zdravila Benepali in vsebina pakiranja

Zdravilo Benepali je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje bistro do rahlo opalescentno, brezbarvno do bledorumeno raztopino za injiciranje (injekcija).

Zdravilo Benepali je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 4 napolnjene injekcijske brizge, večodmernih pakiranjih, ki vsebujejo 2 škatli, od katerih vsaka vsebuje 4 napolnjene injekcijske brizge in večodmernih pakiranjih, ki vsebujejo 6 škatel, od katerih vsaka vsebuje 4 napolnjene injekcijske brizge. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

**Proizvajalec**

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 2133 7008

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 618 9551

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 23 40 01 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 1 484 46 13

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

Ewopharma România SRL  
Tel: + 40 212 601 344

**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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

## 7. Navodila za uporabo

Preden začnete uporabljati zdravilo Benepali in vsakič, ko dobite novo pakiranje, preberite ta navodila za uporabo. Morda bodo dodane nove informacije.

- Zdravila si **ne** poskušajte injicirati sami, če vas zdravnik ali medicinska sestra nista poučila o injiciranju.

**Napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo vsebuje en 25-mg odmerek zdravila Benepali.**

Izberite čisto, dobro osvetljeno, ravno delovno površino in vse pripomočke, ki jih potrebujete:

- **Novo napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Benepali.**



- Napolnjene injekcijske brizge **ne** stresajte.

**Ni vključeno v pakiranju:**

- **1 alkoholni zloženec, gaza in obliž**



- **vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov**



**začnete**

### 1. Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo:

**Preverite datum izteka roka uporabnosti na nalepki napolnjene injekcijske brizge.**

- Po izteku roka uporabnosti **ne** uporabljajte napolnjene injekcijske igle.
- **Ne** uporabljajte napolnjene injekcijske igle, če je padla na trdo površino. Deli v napolnjeni injekcijski igli so se morda zlomili.
- **Ne** uporabljajte napolnjene injekcijske igle, če manjka pokrovček igle ali če ta ni dobro pritrjen.

### 2. Preglejte raztopino:

**Zdravilo v napolnjeni injekcijski brizgi preglejte.**

Zdravilo mora biti bistro do rahlo opalescentno, brezbarvno ali bledorumeno ter lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prosojne delce beljakovine.

- Raztopine **ne** uporabljajte, če je drugačne barve, motna, ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj.

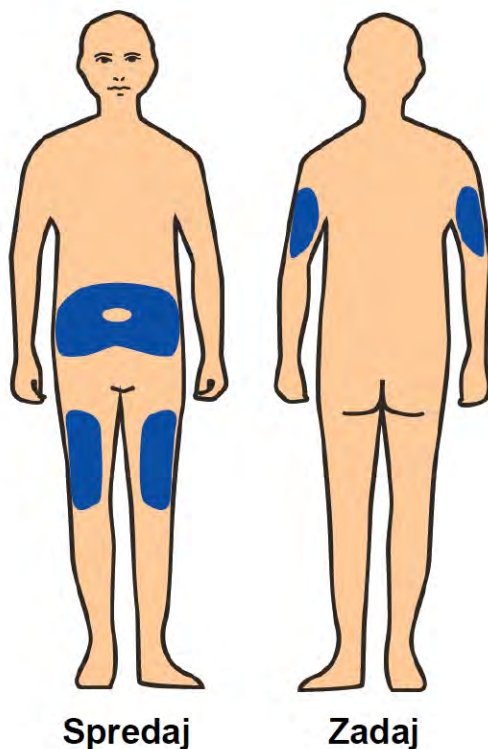
**3. Počakajte, da se zdravilo ogreje na sobno temperaturo:**

**Iz hladilnika vzemite eno napolnjeno injekcijsko brizgo in jo pustite na sobni temperaturi vsaj 30 minut pred injiciranjem.**

To je pomembno, da se zdravilo lažje in udobneje injicira.

- Z igle **ne** odstranite pokrova, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- Za ogrevanje zdravila Benepali **ne** uporabljajte virov toplote, kot npr. mikrovalovna pečica ali vroča voda

**4. Izberite mesto injiciranja:**



**Napolnjena injekcijska igla z zdravilom Benepali je za subkutano injiciranje. Injicirati ga je treba v stegno, trebuh ali v hrbtno stran nadlakti (glejte levo sliko).**

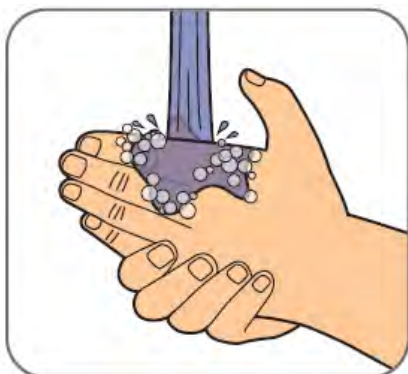
**Za vsako injiciranje izberite drugo mesto.**

Če injicirate v trebuh, izberite mesto, ki je vsaj 5 cm od popka.

- **Ne** injicirajte v predele, ki so pordeli, trdi, imajo modrico ali so občutljivi.
- **Ne** injicirajte v brazgotine ali strije.
- Če imate luskavico, **ne** injicirajte v privzdignjena, zadebeljena, rdeča ali luskava območja kože ali v lezije.

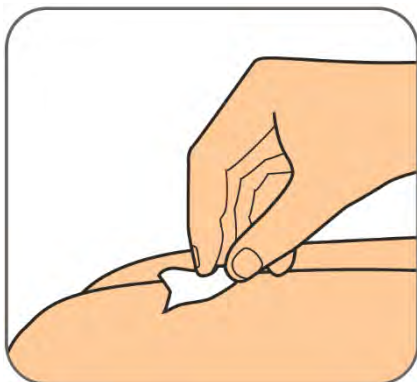
## B. Koraki injiciranja

### 1. korak:



Umijte si roke z milom in vodo.

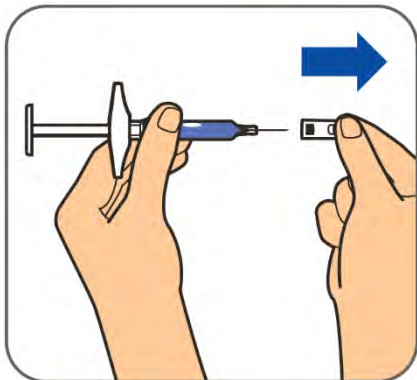
### 2. korak:



Očistite kožo na mestu injiciranja z alkoholnim zložencem. Glejte "Izbira mesta injiciranja" za navodila o izbiri mesta injiciranja.

- Tega predela se do injiciranja več **ne** dotikajte.

### 3. korak:



Pokrov igle povlecite naravnost navzdol in ga zavržite v koš za smeti ali vsebnik za ostre odpadke.

Glejte "Izbira mesta injiciranja" za navodila o izbiri mesta injiciranja.

- **Ne** zvijajte in ne upogibajte pokrova igle, medtem ko ga odstranjujete, da ne poškodujete igle.
- **Ne** dotikajte se bata, medtem ko odstranjujete pokrov igle.
- **Pokrovčka nikoli ne natikajte nazaj na iglo.**

### 4. korak:

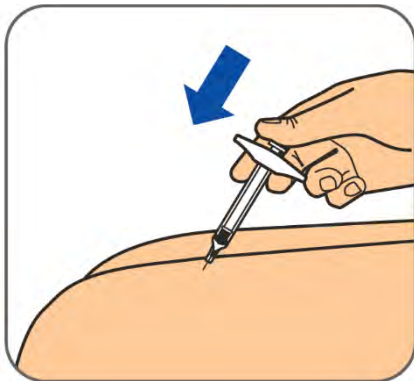


Nežno stisnite kožo, da na očiščenem mestu injiciranja ustvarite gubo. Napolnjeno injekcijsko iglo nastavite na kožo pod kotom 45 stopinj. S hitrim gibom, podobnim metu sulice, zabodite iglo do konca v kožo.

Kožo, ki jo držite, lahko izpustite, ko je igla do konca vstavljena.

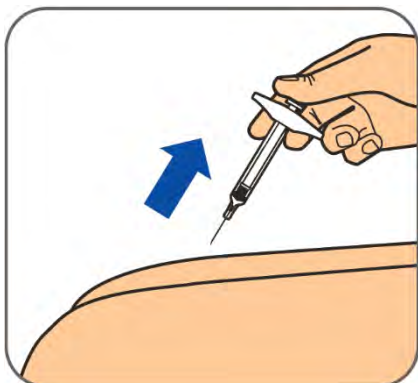


**5. korak:**



**Bat počasi potiskajte navzdol, da injicirate celotno raztopino zdravila Benepali.**

**6. korak:**



**Ko je brizga prazna, iglo izvlecite iz kože pod istim kotom, kot ste jo vstavili.**

- Pokrovčka **nikoli** ne natikajte nazaj na iglo. Ponovno natikanje pokrovčka lahko povzroči vbodno poškodbo.

**Odstranjevanje:**



**Celo prazno iglo odstranite v odobren vsebnik za ostre odpadke.**

Glede navodil o pravilnem odstranjevanju polnega vsebnika za ostre odpadke se posvetujte z zdravstvenim delavcem. Vsebnik za ostre odpadke lahko kupite v lokalni lekarni.

- Vsebnika za ostre odpadke **ne** mečite med gospodinjske odpadke.
- **Ne** reciklirajte.
- Napolnjene injekcijske igle zdravila Benepali **ne** uporabite ponovno.
- **Vsebnik vedno shranjujte nedosegljivo otrokom.**

**C. Nega mesta injiciranja**

Če opazite krvavitev na mestu injiciranja, na mesto injiciranja pritisnite gazo.

- Mesta injiciranja **ne** drgnite.

Po potrebi na mesto injiciranja nalepite obliž.

## Navodilo za uporabo

### Benepali 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi etanercept

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom Benepali in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim ali tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Benepali in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Benepali
3. Kako uporabljati zdravilo Benepali
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Benepali
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo (glejte drugo stran navodila)

#### 1. Kaj je zdravilo Benepali in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Benepali vsebuje učinkovino etanercept.

Zdravilo Benepali je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Zdravilo Benepali deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Pri odraslih (starih 18 let in več) se zdravilo Benepali lahko uporablja za:

- zmeren ali hud **revmatoidni artritis**;
- **psoriatični artritis**;
- hud **aksialni spondilartritis**, vključno z **ankilozirajočim spondilitisom**;
- zmerno ali hudo **psoriarzo v plakih**.

V vseh primerih se zdravilo Benepali običajno uporablja šele po neuspešnem zdravljenju z drugimi običajnimi oblikami zdravljenja, ali če te oblike zdravljenja za vas niso primerne.

Pri zdravljenju **revmatoidnega artritisa** se zdravilo Benepali običajno uporablja skupaj z metotreksatom. Če zdravljenje z metotreksatom za vas ni primerno, pa se zdravilo Benepali lahko uporablja tudi samo. Zdravilo Benepali samo ali v kombinaciji z metotreksatom lahko upočasni razvoj poškodb v sklepih zaradi revmatoidnega artritisa in izboljša sposobnost opravljanja vsakodnevnih opravil.

Pri bolnikih s **psoriatičnim artritisom** in prizadetostjo več sklepov lahko zdravilo Benepali izboljša sposobnost opravljanja običajnih vsakdanjih dejavnosti.

Pri bolnikih z **več simetrično prizadetimi bolečimi ali oteklimi sklepi** (npr. dlanmi, zapestji ali stopali) lahko zdravilo Benepali upočasni razvoj strukturnih okvar teh sklepov, ki jih povzroča bolezen.

Zdravilo Benepali se predpisuje tudi za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:
- poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let in s telesno maso 62,5 kg ali več.
- psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let in s telesno maso 62,5 kg ali več.
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let in s telesno maso 62,5 kg ali več, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali.
- za zdravljenje hude psoriaze v plakih pri bolnikih, starejših od 6 let in s telesno maso 62,5 kg ali več, ki so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Benepali

### Ne uporabljajte zdravila Benepali

- če ste vi ali otrok, za katerega skrbite, **alergični na etanercept** ali katero koli **sestavino tega zdravila** (navedeno v poglavju 6). Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Benepali in nemudoma obvestite zdravnika.
- če imate vi ali otrok **resno okužbo krvi**, imenovano sepsa. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate vi ali otrok **kakršno koli okužbo**. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Benepali se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Benepali in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri vas ali otroku pojavi nova okužba ali če je predvidena kakršna koli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Benepali.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kakšno drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vas ali otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo vas ali vašega otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Benepali spremljal glede prisotnosti okužb.
- **Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Benepali, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom Benepali. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, z rentgenskim slikanjem prsnega koša in s tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti vpisani na kartici za bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli tuberkulozo ali bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med

zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer trdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte svojemu zdravniku.

- **Hepatitis B:** Če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli hepatitis B, o tem obvestite svojega zdravnika. Preden se boste vi ali vaš otrok začeli zdraviti z zdravilom Benepali, mora zdravnik opraviti test prisotnosti okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko zdravljenje z zdravilom Benepali povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takšnem primeru morate zdravilo Benepali prenehati uporabljati.
- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Benepali za primer, če bi se okužba poslabšala.
- **Bolezni krvi:** Če se pri vas ali otroku pojavi kateri koli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom Benepali morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očesne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok multiplo sklerozo, optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielit (vnetje hrbtne mozga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja z zdravilom Benepali.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri vas ali otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje. V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Benepali.
- **Rak:** Preden boste prejeli zdravilo Benepali, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka. Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisom, ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega. Pri otrocih in odraslih, ki prejemajo zdravilo Benepali, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje. Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli etanercept ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot etanercept, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benepali, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri vas ali otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali tvorbe na koži.
- **Norice:** Povejte zdravniku, če ste bili vi ali otrok med zdravljenjem z zdravilom Benepali izpostavljeni noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Zloraba alkohola:** Zdravila Benepali ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** Zdravilo Benepali ni priporočljivo za zdravljenje redke vnetne bolezni Wegenerjeve granulomatoze. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok sladkorno bolezen, ali če jemljete zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da boste vi ali otrok med jemanjem zdravila Benepali potrebovali manj zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.
- **Cepljenja:** Med zdravljenjem z zdravilom Benepali nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katero koli cepivo.

### Otroci in mladostniki

Zdravilo Benepali ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih s telesno maso manj kot 62,5 kg.

- **Cepljenja:** Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom Benepali opravi vsa predvidena cepljenja. Med zdravljenjem z zdravilom Benepali nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katero koli cepivo.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let ali s telesno maso manj kot 62,5 kg, otrocih z artritisom, povezanim z entezitisom, ali s psoriatičnim artritisom, mlajših od

12 let ali s telesno maso manj kot 62,5 kg, in otroci s psoriazno, mlajših od 6 let ali s telesno maso manj kot 62,5 kg, se zdravila Benepali običajno ne sme uporabljati.

### **Druga zdravila in zdravilo Benepali**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo (vključno z anakinro, abataceptom ali sulfasalazinom).

Zdravila Benepali vi ali otrok **ne smete uporabljati** skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro ali abatacept.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo ustrezno kontracepcijo, da med zdravljenjem z zdravilom Benepali in še tri tedne po njem ne zanosijo.

Zdravilo Benepali lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Benepali, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejemale etanercept, v primerjavi z materami, ki niso prejemale etanercepta ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejemale etanercept. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka. Posvetujte se z zdravnikom, če želite dojeti med zdravljenjem z zdravilom Benepali. Pomembno je, da o uporabi zdravila Benepali med nosečnostjo in dojenjem obvestite pediatra in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni informacij o tem, ali uporaba zdravila Benepali vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

### **Zdravilo Benepali vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 50 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Benepali**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila Benepali premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Uporaba pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več)**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondilartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Običajni odmerek je 50 mg enkrat na teden v obliki podkožne injekcije.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačno pogostnost injiciranja zdravila Benepali.

### Psoriza v plakih

Običajni odmerek je 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi 50 mg dvakrat na teden za največ 12 tednov, čemur sledi odmerek 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik bo na podlagi vašega odziva na zdravilo določil, koliko časa morate uporabljati zdravilo Benepali in ali je potrebno ponovno zdravljenje. Če zdravilo Benepali po 12 tednih nima nobenega učinka na vašo bolezen, vam zdravnik lahko naroči, da to zdravilo nehate uporabljati.

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni. Natančen odmerek za otroka bo določil zdravnik in predpisal ustrezno jakost etanercepta. Pediatrični bolniki s telesno maso 62,5 kg ali več lahko prejmejo odmerek 25 mg dvakrat na teden ali odmerek 50 mg enkrat na teden kot fiksni odmerek v napolnjeni injekcijski brizgi ali napolnjenem peresniku.

Na voljo so druga zdravila etanercepta z odmerki, primernimi za otroke.

Običajni odmerek za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let in s telesno maso 62,5 kg ali več, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let s telesno maso 62,5 kg ali več, je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Za psorazio pri bolnikih od 6. leta starosti naprej in s telesno maso 62,5 kg ali več je običajni odmerek 50 mg, dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo Benepali po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehajte uporabljati to zdravilo.

Zdravnik vam bo natančno pojasnil, kako boste pripravili in odmerili primeren odmerek.

### **Način in pot uporabe**

Zdravilo Benepali se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

### **Podrobna navodila o injiciranju zdravila Benepali so v poglavju 7 "Navodila za uporabo".**

Raztopine zdravila Benepali ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo Benepali.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Benepali, kot bi smeli**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Benepali, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prepogosto), **se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Benepali**

Če ste na predvideni odmerek pozabili, ga morate injicirati takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Benepali**

Po prekinitvi uporabe se lahko vaši simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

## Alergijske reakcije

Če se pojavi kar koli od naslednjega, si zdravila Benepali ne smete več injicirati. **Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.**

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke, vendar pa lahko kateri koli od zgoraj navedenih simptomov kaže na pojav alergijske reakcije na zdravilo Benepali, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

## Resni neželeni učinki

Če opazite kar koli od naslednjega, boste vi ali vaš otrok morda potrebovali nujno zdravniško pomoč.

- znaki **resnih okužb** (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov in okužbo krvi), npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč, rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki **krvnih bolezni**, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v vratu ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- znaki **rakavih obolenj**: Rak lahko prizadene kateri koli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročino, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunskih reakcij** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaznavanja ali vida;
- znaki lupusa ali lupusu podobnega sindroma, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki **vnetja krvnih žil**, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplina kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če se pojavi kar koli od zgoraj navedenega, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

## Drugi neželeni učinki

Znani neželeni učinki zdravila Benepali so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

- **Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)  
Okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože); reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino) (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša; pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu nedavnega injiciranja); in glavobol.
- **Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)  
Alergijske reakcije; vročina; izpuščaj; srbenje; protitelesa proti normalnemu tkivu (nastanek avtoprotiteles).
- **Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)  
Resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi

in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo); očesno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste); krči in bolečina v trebuhu, driska, izguba telesne mase ali kri v blatu (znaki težav s črevesjem).

- **Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)  
Resne alergijske reakcije (vključno s hudim lokaliziranim otekanjem kože in piskajočim dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kombinacija znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja (s hudo mišično oslabeleostjo ter z znaki in s simptomi, podobnimi multipli sklerozi ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podoben sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči močno mehurjenje in luščenje kože; vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunski hepatitis; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasen); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno); lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah); oportunistične okužbe (ki vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo zaradi zmanjšane odpornosti na bolezni); multiformni edem (vnetni izpuščaj na koži); kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži); poškodbe živcev, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom (resno stanje, ki lahko vpliva na dihanje ali poškoduje telesne organe); poškodba drobnih filtrov v ledvicah, ki povzroča slabo delovanje ledvic (glomerulonefritis).
- **Zelo redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov)  
Prenehanje tvorbe osnovnih krvnih celic v kostnem mozgu; toksična epidermalna nekroliza (življenje ogrožajoče kožno stanje).
- **Neznana pogostnost** (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)  
Karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka); Kaposijev sarkom (redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja v obliki škrlatnih sprememb na koži); čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabeleost, ki ju spremlja kožni izpuščaj); listerija (bakterijska okužba).

#### **Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim zgoraj.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila Benepali**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!



Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki napolnjene injekcijske brizge poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko napolnjeno injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika, **počakajte približno 30 minut, da se raztopina zdravila Benepali v brizgi segreje na sobno temperaturo**. Raztopine ne segrevajte na noben drug način. Nato priporočamo takojšnjo uporabo.

Zdravilo Benepali lahko shranjujete izven hladilnika pri temperaturi do največ 30 °C za enkratno obdobje do 31 dni, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Benepali zavržite, če ga ne porabite v 31 dneh po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema zdravila Benepali iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo Benepali zavreči (do 31 dni po odvzemu iz hladilnika).

Preglejte raztopino v brizgi. Raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali bledorumen ter lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prosojne delce beljakovine. Takšen izgled je normalen za zdravilo Benepali. Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina drugačne barve, motna ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj. Če vas skrbi izgled raztopine, se posvetujte s farmacevtom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Benepali**

- Učinkovina je etanercept. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 50 mg etanercepta.
- Druge sestavine zdravila so saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Benepali vsebuje natrij").

### **Izgled zdravila Benepali in vsebina pakiranja**

Zdravilo Benepali je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje bistro do rahlo opalescentno, brezbarvno do bledorumenno raztopino za injiciranje (injekcija).

Zdravilo Benepali je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 4 napolnjene injekcijske brizge, in v večodmernih pakiranjih, ki vsebuje 3 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 4 napolnjene injekcijske brizge. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 2133 7008

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 618 9551

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 23 40 01 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 1 484 46 13

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

Ewopharma România SRL  
Tel: + 40 212 601 344

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Slovenská republika**

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

**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

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 207 401 200

**Sverige**

Biogen Sweden AB

Tel: + 46 8 594 113 60

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

## 7. Navodila za uporabo

Preden začnete uporabljati zdravilo Benepali in vsakič, ko dobite novo pakiranje, preberite ta navodila za uporabo. Morda bodo dodane nove informacije.

- Zdravila si **ne** poskušajte injicirati sami, če vas zdravnik ali medicinska sestra nista poučila o injiciranju.

**Napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo vsebuje en 50-mg odmerek zdravila Benepali.**

Izberite čisto, dobro osvetljeno, ravno delovno površino in vse pripomočke, ki jih potrebujete:

- **Novo napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Benepali.**



- Napolnjene injekcijske brizge **ne** stresajte.

Ni vključeno v pakiranju:

- **1 alkoholni zloženec, gaza in obliž**



- **vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov**



### A. Preden začnete

#### 1. Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo:

**Preverite datum izteka roka uporabnosti na nalepki napolnjene injekcijske brizge.**

- Po izteku roka uporabnosti **ne** uporabljajte napolnjene injekcijske igle.
- **Ne** uporabljajte napolnjene injekcijske igle, če je padla na trdo površino. Deli v napolnjeni injekcijski igli so se morda zlomili.
- **Ne** uporabljajte napolnjene injekcijske igle, če manjka pokrovček igle ali če ta ni dobro pritrjen.

#### 2. Preglejte raztopino:

**Zdravilo v napolnjeni injekcijski brizgi preglejte.**

Zdravilo mora biti bistro do rahlo opalescentno, brezbarvno ali bledorumeno ter lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prosojne delce beljakovine.

- Raztopine **ne** uporabljajte, če je drugačne barve, motna, ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj.

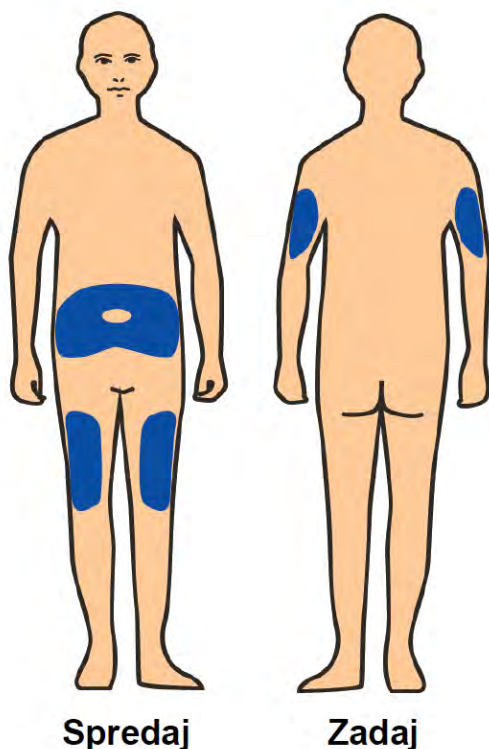
**3. Počakajte, da se zdravilo ogreje na sobno temperaturo:**

**Iz hladilnika vzemite eno napolnjeno injekcijsko brizgo in jo pustite na sobni temperaturi vsaj 30 minut pred injiciranjem.**

To je pomembno, da se zdravilo lažje in udobneje injicira.

- Z igle **ne** odstranite pokrova, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- Za ogrevanje zdravila Benepali **ne** uporabljajte virov toplote, kot so npr. mikrovalovna pečica ali vroča voda.

**4. Izberite mesto injiciranja:**



**Napolnjena injekcijska igla z zdravilom Benepali je za subkutano injiciranje. Injicirati ga je treba v stegno, trebuh ali v hrbtno stran nadlakti (glejte levo sliko).**

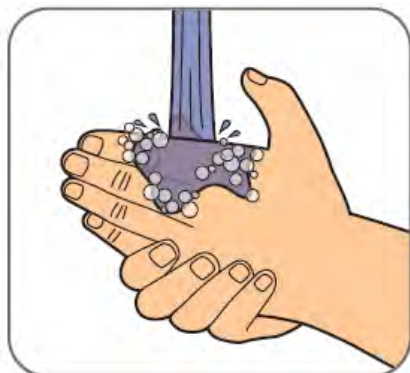
**Za vsako injiciranje izberite drugo mesto.**

Če injicirate v trebuh, izberite mesto, ki je vsaj 5 cm od popka.

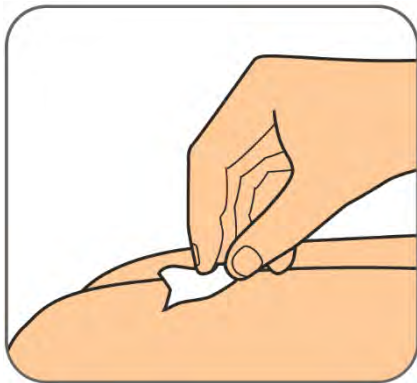
- **Ne** injicirajte v predele, ki so pordeli, trdi, imajo modrico ali so občutljivi.
- **Ne** injicirajte v brazgotine ali strije.
- Če imate luskavico, **ne** injicirajte v privzdignjena, zadebeljena, rdeča ali luskava območja kože ali v lezije.

**B. Koraki injiciranja**

**1. korak:**



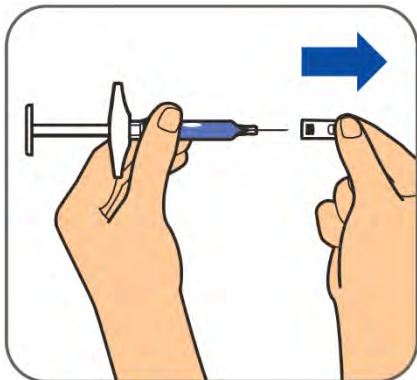
**2. korak:**



**Očistite kožo na mestu injiciranja z alkoholnim zložencem.** Glejte "Izbira mesta injiciranja" za navodila o izbiri mesta injiciranja.

- Tega predela se do injiciranja več **ne** dotikajte.

**3. korak:**



**Pokrov igle povlecite naravnost navzdol in ga zavržite v koš za smeti ali vsebnik za ostre odpadke.**

Glejte "Izbira mesta injiciranja" za navodila o izbiri mesta injiciranja.

- **Ne** zvijajte in ne upogibajte pokrova igle, medtem ko ga odstranjujete, da ne poškodujete igle.
- **Ne** dotikajte se bata, medtem ko odstranjujete pokrov igle.
- **Pokrovčka nikoli ne natikajte nazaj na iglo.**

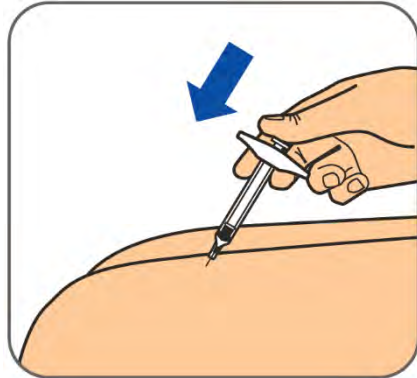
**4. korak:**



**Nežno stisnite kožo, da na očiščenem mestu injiciranja ustvarite gubo. Napolnjeno injekcijsko iglo nastavite na kožo pod kotom 45 stopinj. S hitrim gibom, podobnim metu sulice, zabodite iglo do konca v kožo.**

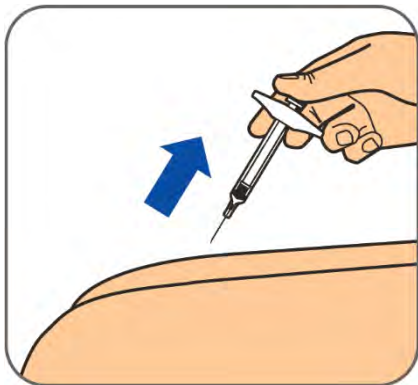
Kožo, ki jo držite, lahko izpustite, ko je igla do konca vstavljena.

**5. korak:**



**Bat počasi potiskajte navzdol, da injicirate celotno raztopino zdravila Benepali.**

#### 6. korak:



**Ko je brizga prazna, iglo izvlecite iz kože pod istim kotom, kot ste jo vstavili.**

- Pokrovčka **nikoli** ne natikajte nazaj na iglo. Ponovno natikanje pokrovčka lahko povzroči vbodno poškodbo.

#### Odstranjevanje:



**Celo prazno iglo odstranite v odobren vsebnik za ostre odpadke.**

Glede navodil o pravilnem odstranjevanju polnega vsebnika za ostre odpadke se posvetujte z zdravstvenim delavcem. Vsebnik za ostre odpadke lahko kupite v lokalni lekarni.

- Vsebnika za ostre odpadke **ne** mečite med gospodinjske odpadke.
- **Ne** reciklirajte.
- Napolnjene injekcijske igle zdravila Benepali **ne** uporabite ponovno.
- **Vsebnik vedno shranjujte nedosegljivo otrokom.**

#### C. Nega mesta injiciranja

Če opazite krvavitev na mestu injiciranja, na mesto injiciranja pritisnite gazo.

- Mesta injiciranja **ne** drgnite.

Po potrebi na mesto injiciranja nalepite obliž.

## Navodilo za uporabo

### Benepali 50 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku etanercept

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo izročil tudi kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne podatke o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom Benepali in med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali otroku, za katerega skrbite, osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim ali tistim pri otroku, za katerega skrbite.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Benepali in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Benepali
3. Kako uporabljati zdravilo Benepali
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Benepali
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za pripravo (glejte drugo stran navodila)

### 1. Kaj je zdravilo Benepali in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Benepali vsebuje učinkovino etanercept.

Zdravilo Benepali je pridobljeno iz dveh človeških beljakovin. V telesu zavre delovanje neke druge beljakovine, ki povzroča vnetje. Zdravilo Benepali deluje tako, da zmanjšuje vnetje, ki spremlja določene bolezni.

Pri odraslih (starih 18 let in več) se zdravilo Benepali lahko uporablja za:

- zmeren ali hud **revmatoidni artritis**;
- **psoriatični artritis**;
- hud **aksialni spondilartritis**, vključno z **ankilozirajočim spondilitisom**;
- zmerno ali hudo **psoriarzo v plakih**.

V vseh primerih se zdravilo Benepali običajno uporablja šele po neuspešnem zdravljenju z drugimi običajnimi oblikami zdravljenja, ali če te oblike zdravljenja za vas niso primerne.

Pri zdravljenju **revmatoidnega artritisa** se zdravilo Benepali običajno uporablja skupaj z metotreksatom. Če zdravljenje z metotreksatom za vas ni primerno, pa se zdravilo Benepali lahko uporablja tudi samo. Zdravilo Benepali samo ali v kombinaciji z metotreksatom lahko upočasni razvoj poškodb v sklepih zaradi revmatoidnega artritisa in izboljša sposobnost opravljanja vsakodnevnih opravil.

Pri bolnikih s **psoriatičnim artritisom** in prizadetostjo več sklepov lahko zdravilo Benepali izboljša sposobnost opravljanja običajnih vsakdanjih dejavnosti.



Pri bolnikih z **več simetrično prizadetimi bolečimi ali oteklimi sklepi** (npr. dlanmi, zapestji ali stopali) lahko zdravilo Benepali upočasni razvoj strukturnih okvar teh sklepov, ki jih povzroča bolezen.

Zdravilo Benepali se predpisuje tudi za zdravljenje naslednjih bolezni pri otrocih in mladostnikih:

- za zdravljenje naslednjih tipov juvenilnega idiopatskega artritisa, če zdravljenje z metotreksatom ni bilo uspešno ali ga bolniki niso prenašali:
- poliartritisa (pozitivnega ali negativnega za revmatoidni faktor) in razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let in s telesno maso 62,5 kg ali več.
- psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let in s telesno maso 62,5 kg ali več.
- za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starejših od 12 let in s telesno maso 62,5 kg ali več, če zdravljenje z običajnimi oblikami zdravljenja ni bilo uspešno ali jih bolniki niso prenašali.
- za zdravljenje hude psoriaze v plakih pri bolnikih, starejših od 6 let in s telesno maso 62,5 kg ali več, ki so se nezadostno odzvali na fototerapije ali druge sistemske terapije (ali jih niso prenašali).

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Benepali

### Ne uporabljajte zdravila Benepali

- če ste vi ali otrok, za katerega skrbite, **alergični na etanercept** ali katero koli **sestavino tega zdravila** (navedeno v poglavju 6). Če se pri vas ali otroku pojavi alergijska reakcija, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Benepali in nemudoma obvestite zdravnika.
- če imate vi ali otrok **resno okužbo krvi**, imenovano sepsa. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate vi ali otrok **kakršno koli okužbo**. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Benepali se posvetujte z zdravnikom.

- **Alergijske reakcije:** Če se pri vas ali otroku pojavi **alergijska reakcija**, npr. tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica ali izpuščaj, prenehajte injicirati zdravilo Benepali in nemudoma obvestite zdravnika.
- **Okužbe/operacije:** Če se pri vas ali otroku pojavi nova okužba ali če je predvidena kakršna koli večja operacija, bo zdravnik morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Benepali.
- **Okužbe/sladkorna bolezen:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok ponavljajoče se okužbe, sladkorno bolezen ali kakšno drugo stanje, pri katerem je tveganje za okužbo večje.
- **Okužbe/spremljanje:** Povejte zdravniku za morebitno nedavno potovanje izven Evrope. Če se pri vas ali otroku razvijejo simptomi okužbe, na primer vročina, mrzlica ali kašelj, nemudoma obvestite zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da bo vas ali vašega otroka tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Benepali spremljal glede prisotnosti okužb.
- **Tuberkuloza:** Ker so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Benepali, poročali o primerih tuberkuloze, se bo vaš zdravnik prepričal, da nimate znakov ali simptomov tuberkuloze, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom Benepali. To bo storil s temeljito medicinsko anamnezo, z rentgenskim slikanjem prsnega koša in s tuberkulinskim testom. Rezultati teh testov morajo biti vpisani na kartici za bolnika. Zelo pomembno je, da poveste zdravniku, če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli tuberkulozo ali bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če se med

zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer trdovraten kašelj, hujšanje, apatija, blaga vročina) ali kakšne druge okužbe, to nemudoma povejte svojemu zdravniku.

- **Hepatitis B:** Če ste vi ali vaš otrok kdaj imeli hepatitis B, o tem obvestite svojega zdravnika. Preden se boste vi ali vaš otrok začeli zdraviti z zdravilom Benepali, mora zdravnik opraviti test prisotnosti okužbe s hepatitisom B. Pri bolnikih, ki so kdaj že bili okuženi z virusom hepatitisa B, lahko zdravljenje z zdravilom Benepali povzroči ponoven zagon hepatitisa B. V takšnem primeru morate zdravilo Benepali prenehati uporabljati.
- **Hepatitis C:** Povejte zdravniku, če imate vi ali vaš otrok hepatitis C. Zdravnik bo morda želel spremljati zdravljenje z zdravilom Benepali za primer, če bi se okužba poslabšala.
- **Bolezni krvi:** Če se pri vas ali otroku pojavi kateri koli od znakov ali simptomov, kot so trdovratna vročina, vnetje žrela, podplutbe na koži, krvavitve ali bledica, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom. Ti simptomi namreč lahko kažejo na pojav življenjsko ogrožajoče bolezni krvi, pri kateri bo zdravljenje z zdravilom Benepali morda treba prekiniti.
- **Bolezni živčevja in očne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok multiplo sklerozo, optični nevritis (vnetje očesnega živca) ali transverzni mielitis (vnetje hrbtne možga). Zdravnik bo presodil o primernosti zdravljenja z zdravilom Benepali.
- **Kongestivno srčno popuščanje:** Povejte zdravniku, če se je pri vas ali otroku kdaj pojavilo kongestivno srčno popuščanje. V tem primeru je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Benepali.
- **Rak:** Preden boste prejeli zdravilo Benepali, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli limfom (vrsta krvnega raka) ali drugo obliko raka. Pri bolnikih s hudim revmatoidnim artritisom, ki že dlje časa trpijo za to boleznijo, je lahko tveganje za nastanek limfoma večje od povprečnega. Pri otrocih in odraslih, ki prejemajo zdravilo Benepali, je morda tveganje za nastanek limfoma ali druge oblike raka večje. Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli etanercept ali druga podobna zdravila z enakim načinom delovanja kot etanercept, se je razvil rak, vključno z neobičajnimi oblikami, ki se je včasih končal s smrtjo. Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Benepali, se je pojavil kožni rak. Povejte zdravniku, če se pri vas ali otroku razvije kakšna sprememba videza kože ali tvorbe na koži.
- **Norice:** Povejte zdravniku, če ste bili vi ali otrok med zdravljenjem z zdravilom Benepali izpostavljeni noricam. Zdravnik bo presodil, ali je potrebno preventivno zdravljenje proti noricam.
- **Zloraba alkohola:** Zdravila Benepali ne smete uporabljati za zdravljenje hepatitisa, povezanega z zlorabo alkohola. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, zgodovino zlorabe alkohola.
- **Wegenerjeva granulomatoza:** Zdravilo Benepali ni priporočljivo za zdravljenje redke vnetne bolezni Wegenerjeve granulomatoze. Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok, za katerega skrbite, Wegenerjevo granulomatozo.
- **Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:** Povejte zdravniku, če imate vi ali otrok sladkorno bolezen, ali če jemljete zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Zdravnik lahko odloči, da boste vi ali otrok med jemanjem zdravila Benepali potrebovali manj zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.
- **Cepljenja:** Med zdravljenjem z zdravilom Benepali nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katero koli cepivo.

### Otroci in mladostniki

Zdravilo Benepali ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih s telesno maso manj kot 62,5 kg.

- **Cepljenja:** Najbolje je, da otrok pred začetkom zdravljenja z zdravilom Benepali opravi vsa predvidena cepljenja. Med zdravljenjem z zdravilom Benepali nekaterih cepiv, npr. peroralnega cepiva proti otroški paralizi, ni dovoljeno uporabljati. Posvetujte se z zdravnikom, preden vi ali otrok prejmete katero koli cepivo.

Pri otrocih s poliartritisom ali z razširjenim oligoartritisom, mlajših od 2 let ali s telesno maso manj kot 62,5 kg, otrocih z artritisom, povezanim z entezitisom, ali s psoriatičnim artritisom, mlajših od

12 let ali s telesno maso manj kot 62,5 kg, in otroci s psoriazjo, mlajših od 6 let ali s telesno maso manj kot 62,5 kg, se zdravila Benepali običajno ne sme uporabljati.

### **Druga zdravila in zdravilo Benepali**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo (vključno z anakinro, abataceptom ali sulfasalazinom).

Zdravila Benepali vi ali otrok **ne smete uporabljati** skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovino anakinro ali abatacept.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo ustrezno kontracepcijo, da med zdravljenjem z zdravilom Benepali in še tri tedne po njem ne zanosijo.

Zdravilo Benepali lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če je to nujno potrebno.

Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Benepali, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za razvoj okužbe. Poleg tega so v eni študiji ugotovili več prirojenih napak, kadar je mati med nosečnostjo prejemale etanercept, v primerjavi z materami, ki niso prejemale etanercepta ali drugih podobnih zdravil (antagonistov TNF), vendar niso poročali o nobeni določeni vrsti prirojene okvare. V drugi študiji niso ugotovili povečanega tveganja za prirojene napake, kadar je mati med nosečnostjo prejemale etanercept. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali so koristi zdravljenja večje od možnega tveganja za vašega dojenčka. Posvetujte se z zdravnikom, če želite dojeti med zdravljenjem z zdravilom Benepali. Pomembno je, da o uporabi zdravila Benepali med nosečnostjo in dojenjem obvestite pediatra in ostale zdravstvene delavce, preden dojenček prejme katerokoli cepivo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni informacij o tem, ali uporaba zdravila Benepali vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

### **Zdravilo Benepali vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 50 mg, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Benepali**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da je učinek zdravila Benepali premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Uporaba pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več)**

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis in aksialni spondilartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Običajni odmerek je 50 mg enkrat na teden v obliki podkožne injekcije.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačno pogostnost injiciranja zdravila Benepali.

### Psoriza v plakih

Običajni odmerek je 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi 50 mg dvakrat na teden za največ 12 tednov, čemur sledi odmerek 50 mg enkrat na teden.

Zdravnik bo na podlagi vašega odziva na zdravilo določil, koliko časa morate uporabljati zdravilo Benepali in ali je potrebno ponovno zdravljenje. Če zdravilo Benepali po 12 tednih nima nobenega učinka na vašo bolezen, vam zdravnik lahko naroči, da to zdravilo nehate uporabljati.

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Odmerek in pogostnost odmerjanja za otroka ali mladostnika sta odvisna od njegove telesne mase in bolezni. Natančen odmerek za otroka bo določil zdravnik in predpisal ustrezno jakost etanercepta. Pediatrični bolniki s telesno maso 62,5 kg ali več lahko prejmejo odmerek 25 mg dvakrat na teden ali odmerek 50 mg enkrat na teden kot fiksni odmerek v napolnjeni injekcijski brizgi ali napolnjenem peresniku.

Na voljo so druga zdravila etanercepta z odmerki, primernimi za otroke.

Običajni odmerek za zdravljenje poliartritisa ali razširjenega oligoartritisa pri bolnikih, starejših od 2 let in s telesno maso 62,5 kg ali več, in za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, ali psoriatičnega artritisa pri bolnikih, starejših od 12 let s telesno maso 62,5 kg ali več, je 25 mg dvakrat na teden ali 50 mg enkrat na teden.

Za psorazio pri bolnikih od 6. leta starosti naprej in s telesno maso 62,5 kg ali več je običajni odmerek 50 mg, dajati pa ga je treba enkrat na teden. Če zdravilo Benepali po 12 tednih nima nobenega učinka na otrokovo stanje, vam bo zdravnik morda naročil, da prenehajte uporabljati to zdravilo.

Zdravnik vam bo natančno pojasnil, kako boste pripravili in odmerili primeren odmerek.

### **Način in pot uporabe**

Zdravilo Benepali se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

### **Podrobna navodila o injiciranju zdravila Benepali so v poglavju 7 "Navodila za uporabo".**

Raztopine zdravila Benepali ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.

Da si boste lažje zapomnili, vam bo morda pomagalo, če si v koledarju zabeležite dan (dneve) v tednu, ko morate uporabiti zdravilo Benepali.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Benepali, kot bi smeli**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Benepali, kot bi smeli (bodisi ste ga naenkrat injicirali preveč bodisi prepogosto), **se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**. Vedno vzemite s seboj škatlo zdravila, tudi če je prazna.

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Benepali**

Če ste na predvideni odmerek pozabili, ga morate injicirati takoj, ko se spomnite, razen če je naslednji odmerek predviden za naslednji dan. V tem primeru pozabljeni odmerek preskočite, nato pa nadaljujte z injiciranjem zdravila na predvideni dan (dneve). Če se pozabljenega odmerka spomnite šele na dan, ko je že čas za naslednjo injekcijo, ne uporabite dvojnega odmerka (dveh odmerkov v istem dnevu), da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Benepali**

Po prekinitvi uporabe se lahko vaši simptomi ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

## Alergijske reakcije

Če se pojavi kar koli od naslednjega, si zdravila Benepali ne smete več injicirati. **Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.**

- težave pri požiranju ali dihanju;
- otekanje obraza, žrela, rok ali nog;
- občutek živčnosti ali tesnobe, utripajoč občutek, nenadna pordelost kože in/ali občutek toplote;
- hud izpuščaj, srbenje ali koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo).

Resne alergijske reakcije so redke, vendar pa lahko kateri koli od zgoraj navedenih simptomov kaže na pojav alergijske reakcije na zdravilo Benepali, zato morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

## Resni neželeni učinki

Če opazite kar koli od naslednjega, boste vi ali vaš otrok morda potrebovali nujno zdravniško pomoč.

- znaki **resnih okužb** (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov in okužbo krvi), npr. visoka vročina, ki jo lahko spremljajo kašelj, kratka sapa, mrzlica, šibkost ali vroč, rdeč, občutljiv, boleč predel na koži ali sklepih;
- znaki **krvnih bolezni**, npr. krvavitve, podplutbe ali bledica;
- znaki **živčnih motenj**, npr. omrtvelost ali mravljinčenje, spremembe vida, bolečina v očesu ali pojav šibkosti v roki ali nogi;
- znaki **srčnega popuščanja** ali **poslabšanja srčnega popuščanja**, npr. utrujenost ali kratka sapa pri telesnem naporu, otekanje gležnjev, občutek polnosti v vratu ali trebuhu, kratka sapa ali kašelj ponoči, modrikasti nohti ali ustnice;
- znaki **rakavih obolenj**: Rak lahko prizadene kateri koli del telesa, vključno s kožo in krvjo. Možni znaki rakavega obolenja so odvisni od vrste in mesta razvoja raka. Znaki lahko vključujejo zmanjšanje telesne mase, vročino, pojav otekline (z bolečino ali brez nje), trdovratnega kašlja, zatrdlin ali izrastkov na koži;
- znaki **avtoimunskih reakcij** (reakcije, pri katerih se tvorijo protitelesa, ki lahko poškodujejo normalna telesna tkiva), kot so bolečina, srbenje, oslabelost, težave z dihanjem, motnje mišljenja, zaznavanja ali vida;
- znaki lupusa ali lupusu podobnega sindroma, kot so spremembe telesne mase, trdovraten kožni izpuščaj, vročina, bolečina v sklepih ali mišicah ali utrujenost;
- znaki **vnetja krvnih žil**, kot so bolečina, vročina, rdečina ali toplina kože ali srbenje.

To so redki ali občasni neželeni učinki, ki pa so resni (nekateri od njih so v redkih primerih lahko smrtni). Če se pojavi kar koli od zgoraj navedenega, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v ambulantno za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

## Drugi neželeni učinki

Znani neželeni učinki zdravila Benepali so v nadaljevanju navedeni v skupinah po padajoči pogostnosti:

- **Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)  
Okužbe (vključno s prehladi, sinuzitisom, bronhitisom, okužbami sečil in okužbami kože); reakcije na mestu injiciranja (vključno s krvavitvami, podplutbami, rdečino, srbenjem, bolečino in oteklino) (njihova pogostnost se po prvem mesecu zdravljenja zmanjša; pri nekaterih bolnikih se je reakcija pojavila na mestu nedavnega injiciranja); in glavobol.
- **Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)  
Alergijske reakcije; vročina; srbenje; izpuščaj; protitelesa proti normalnemu tkivu (nastanek avtoprotiteles).
- **Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)  
Resne okužbe (vključno s pljučnico, globokimi okužbami kože, okužbami sklepov, okužbo krvi

in okužbami na različnih mestih); poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja; nizko število rdečih krvnih celic, nizko število belih krvnih celic, nizko število nevtrofilcev (vrste belih krvnih celic); nizko število krvnih ploščic; kožni rak (razen melanoma); lokalizirano otekanje kože (angioedem); koprivnica (rdeče ali blede kožne spremembe nad ravniyo kože, ki pogosto srbijo); očesno vnetje; luskavica (na novo nastala ali poslabšanje obstoječe); vnetje krvnih žil, ki negativno vpliva na več organov; zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, so zvečane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih preiskavah pogoste); krči in bolečina v trebuhu, driska, izguba telesne mase ali kri v blatu (znaki težav s črevesjem).

- **Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)  
Resne alergijske reakcije (vključno s hudim lokaliziranim otekanjem kože in piskajočim dihanjem); limfom (vrsta krvnega raka); levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg); melanom (vrsta kožnega raka); kombinacija znižanja števila trombocitov in rdečih ter belih krvnih celic; motnje živčevja (s hudo mišično oslabeleostjo ter z znaki in s simptomi, podobnimi multipli sklerozi ali vnetje očesnih živcev ali hrbtenjače); tuberkuloza; nastanek kongestivnega srčnega popuščanja; epileptični napadi; lupus ali lupusu podoben sindrom (med simptomi so lahko trdovraten izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih in utrujenost); kožni izpuščaj, ki lahko povzroči močno mehurjenje in luščenje kože; vnetje jeter, ki je posledica delovanja imunskega sistema proti tkivu lastnega telesa (avtoimunske hepatitis; pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je občasen); imunska bolezen, ki lahko prizadene pljuča, kožo in bezgavke (sarkoidoza); vnetje ali brazgotinjenje pljuč (pri bolnikih, ki sočasno prejemajo metotreksat, je vnetje ali brazgotinjenje pljuč občasno); lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah); oportunistične okužbe (ki vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo zaradi zmanjšane odpornosti na bolezni); multiformni edem (vnetni izpuščaj na koži); kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži); poškodbe živcev, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom (resno stanje, ki lahko vpliva na dihanje ali poškoduje telesne organe); poškodba drobnih filtrov v ledvicah, ki povzroča slabo delovanje ledvic (glomerulonefritis).
- **Zelo redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov)  
Prenehanje tvorbe osnovnih krvnih celic v kostnem mozgu; toksična epidermalna nekroliza (življenje ogrožajoče kožno stanje).
- **Neznana pogostnost** (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)  
Karcinom Mercklovi celic (vrsta kožnega raka); Kaposijev sarkom (redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja v obliki škrlatnih sprememb na koži); čezmerna aktivacija belih krvničk, povezanih z vnetjem (sindrom aktivacije makrofagov); ponovitev hepatitisa B (vnetje jeter); poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (vnetje mišic in mišična oslabeleost, ki ju spremlja kožni izpuščaj); listerija (bakterijska okužba).

#### **Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili po vrsti in pogostnosti podobni neželenim učinkom, opisanim zgoraj.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Benepali**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika, **počakajte približno 30 minut, da se raztopina zdravila Benepali v peresniku segreje na sobno temperaturo**. Raztopine ne segrevajte na noben drug način. Nato priporočamo takojšnjo uporabo.

Zdravilo Benepali lahko shranjujete izven hladilnika pri temperaturi do največ 30 °C za enkratno obdobje do 31 dni, po katerem se ga ne sme več ohladiti. Zdravilo Benepali zavrzite, če ga ne porabite v 31 dneh po odvzemu iz hladilnika. Priporočljivo si je zabeležiti datum odvzema zdravila Benepali iz hladilnika in datum, po katerem je treba zdravilo Benepali zavreči (do 31 dni po odvzemu iz hladilnika).

Preglejte raztopino v peresniku, tako da pogledate skozi prozorno okence za pregledovanje. Raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna ali bledorumena ter lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prosojne delce beljakovine. Takšen izgled je normalen za zdravilo Benepali. Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina drugačne barve, motna ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj. Če vas skrbi izgled raztopine, se posvetujte s farmacevtom.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Benepali**

- Učinkovina je etanercept. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 50 mg etanercepta.
- Druge sestavine zdravila so saharoza, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Benepali vsebuje natrij").

### **Izgled zdravila Benepali in vsebina pakiranja**

Zdravilo Benepali je na voljo kot raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (raztopina za injiciranje). Injekcijski peresnik vsebuje bistro do rahlo opalescentno, brezbarvno do bledorumeno raztopino za injiciranje (injekcija).

Zdravilo Benepali je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 4 napolnjene injekcijske peresnike, in v večodmernih pakiranjih, ki vsebuje 3 škatle, od katerih vsaka vsebuje po 4 napolnjene injekcijske peresnike. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 2133 7008

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 618 9551

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 23 40 01 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 1 484 46 13

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

Ewopharma România SRL  
Tel: + 40 212 601 344

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Slovenská republika**

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



**Italia**

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 02 584 99 010

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 207 401 200

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 76 57 15

**Sverige**

Biogen Sweden AB

Tel: + 46 8 594 113 60

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 68 688 158

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

## 7. Navodila za uporabo

Preden začnete uporabljati zdravilo Benepali in vsakič, ko dobite novo pakiranje, preberite ta navodila za uporabo. Morda bodo dodane nove informacije.

- Zdravila si **ne** poskušajte injicirati sami, če vas zdravnik ali medicinska sestra nista poučila o injiciranju.

**Napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo vsebuje en 50-mg odmerek zdravila Benepali.**

Izberite čisto, dobro osvetljeno, ravno delovno površino in vse pripomočke, ki jih potrebujete:

- **Nov napolnjen injekcijski peresnik z zdravilom Benepali.**



- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** stresajte.

**Ni vključeno v pakiranju:**

- **1 alkoholni zloženec, gaza in obliž**



- **vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov**



### A. Preden začnete

#### 1. Preglejte napolnjen injekcijski peresnik:

**Preverite datum izteka roka uporabnosti na nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika.**

- Po izteku roka uporabnosti **ne** uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika.
- **Ne** uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika, če je padel na trdo površino. Deli v napolnjenem injekcijskem peresniku so se morda zlomili.
- **Ne** uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika, če manjka pokrovček igle ali če ta ni dobro pritrjen.

#### 2. Preglejte raztopino:

**Zdravilo preglejte skozi okence za pregledovanje.**

Zdravilo mora biti bistro do rahlo opalescentno, brezbarvno ali bledorumeno ter lahko vsebuje majhne bele ali skoraj prosojne delce beljakovine.

- **Raztopine ne uporabljajte, če je drugačne barve, motna, ali če so prisotni delci, ki ne ustrezajo opisu zgoraj.**

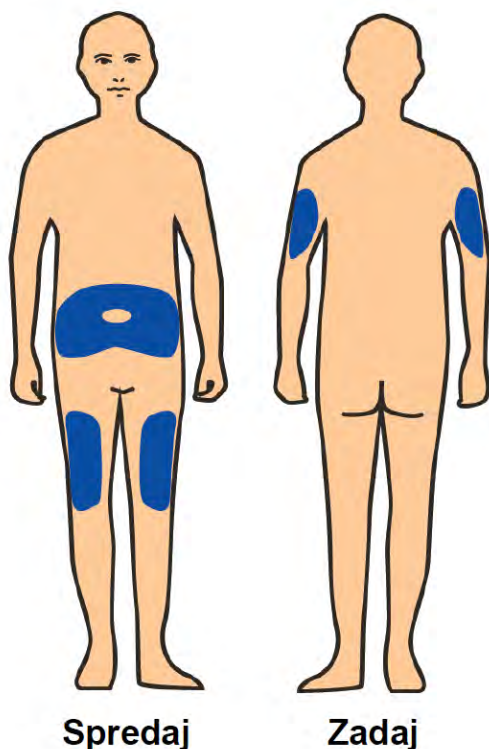
**3. Počakajte, da se zdravilo ogreje na sobno temperaturo:**

**Iz zunanje ovojnine odstranite en napolnjen injekcijski peresnik, shranjen v hladilniku, in ga pustite na sobni temperaturi vsaj 30 minut pred injiciranjem.**

To je pomembno, da se zdravilo lažje in udobneje injicira.

- Z igle **ne** odstranite pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- Za ogrevanje zdravila Benepali **ne** uporabljajte virov toplote, kot so npr. mikrovalovna pečica ali vroča voda.

**4. Izberite mesto injiciranja:**



**Napolnjen injekcijski peresnik z zdravilom Benepali je za subkutano injiciranje. Injicirati ga je treba v stegno, trebuh ali v hrbtno stran nadlakti (glejte levo sliko).**

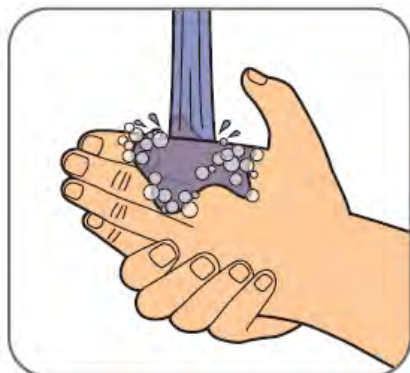
**Za vsako injiciranje izberite drugo mesto.**

Če injicirate v trebuh, izberite mesto, ki je vsaj 5 cm od popka.

- **Ne** injicirajte v predele, ki so pordeli, trdi, imajo modrico ali so občutljivi.
- **Ne** injicirajte v brazgotine ali strije.
- Če imate luskavico, **ne** injicirajte v privzdignjena, zadebeljena, rdeča ali luskava območja kože ali v lezije.

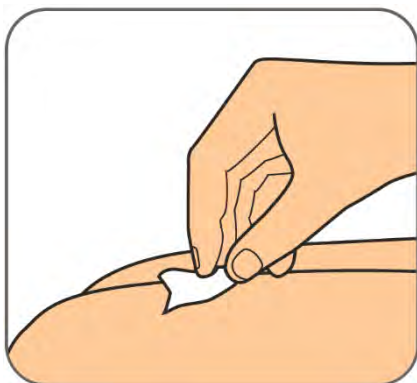
**B. Koraki injiciranja**

**1. korak:**



**Umijte si roke z milom in vodo.**

**2. korak:**

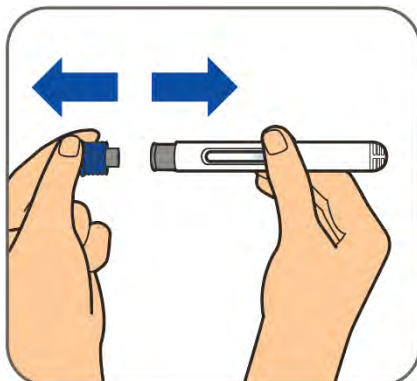


**Očistite kožo na mestu injiciranja z alkoholnim zložencem.**

Glejte "Izbira mesta injiciranja" za navodila o izbiri mesta injiciranja.

- Tega predela se do injiciranja več **ne** dotikajte.

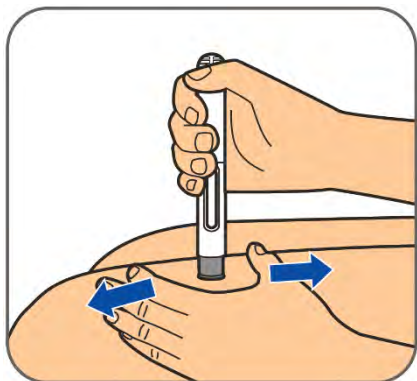
**3. korak:**



**Odstranite pokrovček igle, tako da ga potegnete naravnost proč in ga zavržete v vsebnik za ostre predmete.**

- Da ne bi poškodovali igle, **ne** upogibajte pokrovčka med odstranjevanjem. Pokrovčka ne natikajte nazaj na iglo.
- **Pokrovčka nikoli ne natikajte nazaj na iglo.**

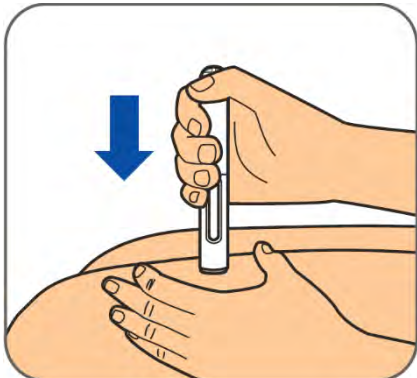
**4. korak:**



**Nežno napnite kožo na očiščenem mestu injiciranja. Napolnjen injekcijski peresnik nastavite na kožo pod kotom približno 90 stopinj.**

- Kože **ne** stiskajte.
- Z napenjanjem kože nastane ravna površina.

**5. korak:**



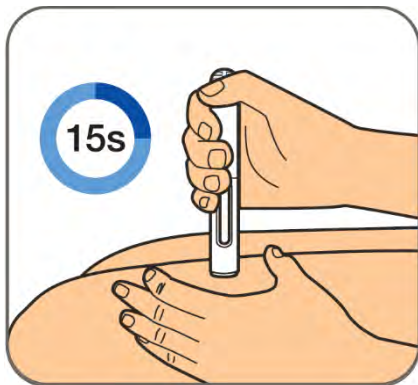
**Za začetek injiciranja čvrsto pritisnite napolnjen injekcijski peresnik na mesto injiciranja.**

Ko se začne injiciranje, boste zaslišali klik.

**Napolnjen injekcijski peresnik še naprej čvrsto pritiskajte na mesto injiciranja.**

Naprava še drugič klikne.

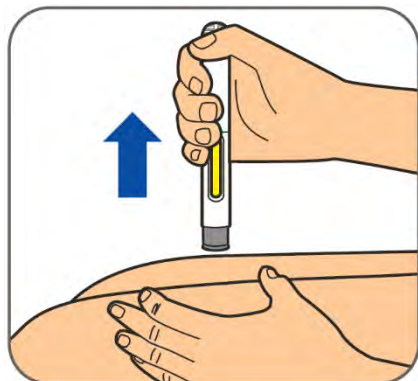
**6. korak:**



**Po drugem kliku počasi štejte do 15, da zagotovite popolno injiciranje.**

- **Ne** popuščajte s pritiskanjem na mesto injiciranja, dokler ni injiciranje končano.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika med injiciranjem **ne** premikajte.

**7. korak:**



**Prazen injekcijski peresnik izvlecite iz kože.**

Varnostni ščit igle bo iglo povsem prekril.

**Preverite, ali je v okencu rumen bat, saj to potrjuje, da ste prejeli celotni odmerek.**

**Odstranjevanje:**



**Prazen peresnik odstranite v odobren vsebnik za ostre odpadke.**

Glede navodil o pravilnem odstranjevanju polnega vsebnika za ostre odpadke se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Vsebnik za ostre odpadke lahko kupite v lokalni lekarni.

- Vsebnika za ostre odpadke **ne** mečite med gospodinjske odpadke.
- **Ne** reciklirajte.
- **Vsebnik vedno shranjujte nedosegljivo otrokom.**

**C. Nega mesta injiciranja**

Če opazite krvavitev na mestu injiciranja, na mesto injiciranja pritisnite gazo.

- Mesta injiciranja **ne** drgnite.

Po potrebi na mesto injiciranja nalepite obliž.