

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Benepali 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka produktu zawiera 25 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. CHO - Chinese hamster ovary).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasnożółty, a pH roztworu wynosi $6,2 \pm 0,3$. Osmolalność roztworu wynosi 325 ± 35 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Benepali w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Benepali może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Benepali jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Benepali stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że etanercept powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (ang. PUVA - Psoralen and Ultraviolet-A light) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Benepali powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący produkt Benepali powinni otrzymać Kartę dla pacjenta.

Produkt leczniczy Benepali jest dostępny w dawkach 25 i 50 mg.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zaleca się dawkę 25 mg etanerceptu podawaną dwa razy w tygodniu. Wykazano również, że alternatywna dawka 50 mg podawana raz w tygodniu jest bezpieczna i skuteczna (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Zaleca się dawkę 25 mg etanerceptu podawaną dwa razy w tygodniu lub 50 mg podawaną raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Benepali należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Benepali, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18-64 lat.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Benepali jest dostępny wyłącznie w postaci ampułko-strzykawki w dawce 25 mg, ampułko-strzykawki w dawce 50 mg i wstrzykiwacza w dawce 50 mg.

Dlatego też nie jest możliwe podawanie produktu Benepali dzieciom i młodzieży wymagającym podania dawki mniejszej niż pełne 25 mg lub 50 mg. Dzieci i młodzież wymagający dawki innej niż pełne 25 mg lub 50 mg nie powinni otrzymywać produktu leczniczego Benepali. Jeśli potrzebna jest alternatywna dawka, należy użyć innych produktów zawierających etanercept, które dają taką możliwość.

Dawkowanie etanerceptu zależy od masy ciała dzieci i młodzieży. W przypadku pacjentów ważących mniej niż 62,5 kg należy podawać produkt w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (patrz poniżej dawkowanie dla poszczególnych wskazań) w dawce przeliczonej na kg masy ciała. Pacjenci ważący 62,5 kg lub więcej mogą stosować ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego etanerceptu u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dane nie są dostępne.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Etanercept nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)

Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Benepali, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Etanercept nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

Benepali jest przeznaczony do podania podskórnego (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia”.

Szczegółowa instrukcja dotycząca niezamierzonego dawkowania lub zmian w schemacie dawkowania, w tym pominiętych dawek, znajduje się w punkcie 3 ulotki dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Benepali u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia produktem Benepali, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godzin. (zakres: 7 do 300 godzin).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami

oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy u pacjentów leczonych etanerceptem (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybyce endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Benepali, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Benepali należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania etanerceptu u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Benepali u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych etanerceptem.

Przed rozpoczęciem podawania leku Benepali, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Benepali w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania produktu Benepali. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu Benepali.

W trakcie leczenia produktem Benepali lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót zapalenia wątroby typu B

Zgłaszano przypadki nawrotu zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i jednocześnie otrzymywali antagonistów TNF, w tym etanercept. Obejmuje to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem produktu Benepali, pacjenci powinni zostać przebadani w celu wykluczenia zakażenia wirusem HBV. W przypadku dodatniego wyniku testu na zakażenie HBV zalecana jest konsultacja z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Benepali u pacjentów zakażonych wirusem HBV. W przypadku podawania produktu Benepali takim pacjentom, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia wirusem HBV podczas terapii i przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów zakażonych wirusem HBV za pomocą terapii przeciwwirusowej podczas jednoczesnego podawania antagonisty TNF. U pacjentów zakażonych wirusem HBV, należy przerwać podawanie produktu Benepali i rozpocząć skuteczną terapię przeciwwirusową z odpowiednim leczeniem wspomagającym.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano etanercept. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Benepali u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą

Równoczesne podawanie etanerceptu i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii etanerceptem. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Benepali i anakinry (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie etanerceptu i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Reakcje alergiczne

Często zgłaszano reakcje alergiczne związane z podawaniem etanerceptu. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Benepali należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając etanercept) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych etanerceptem, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Benepali, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania etanerceptu u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyluczając raka skóry)

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo

był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym etanerceptem. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinienia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym etanercept, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC - Non-Melanoma Skin Cancer). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących etanercept. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących etanercept zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Benepali. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym etanercept. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących etanercept, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi etanerceptu. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem Benepali może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych etanerceptem obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Benepali. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Benepali oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie,

krwawienie i bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Benepali.

Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych etanerceptem (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia etanerceptem u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Benepali pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania etanerceptu i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa etanerceptu stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których etanercept i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania leczenia skojarzonego. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania etanerceptu w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD - Disease-Modifying Antirheumatic Drugs).

Nie oceniano stosowania etanerceptu w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Benepali u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Benepali pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących etanercept obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki (< 0,1%) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie etanerceptu w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych etanerceptem.

Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano etanercept lub placebo, etanercept nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych etanerceptem był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Benepali w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt

Benepali u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych etanerceptem średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności etanerceptu w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych etanerceptem niż w grupie kontrolnej. Produkt Benepali nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia etanerceptem u pacjentów przyjmujących przeciwcukrzycowe produkty lecznicze zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych produktów leczniczych u niektórych z pacjentów.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi etanercept. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia

Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia etanerceptem (patrz powyżej Szczepienia).

Lek Benepali zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 25 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry

U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie etanercept i anakinrę, zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko etanerceptem lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych etanerceptem i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi etanerceptem (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania etanerceptu i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie etanerceptu i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych produktów; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano etanercept, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko etanercept lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania etanerceptu z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem (zalecenia dotyczące szczepień, patrz punkt 4.4).

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Benepali oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża

Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Wpływ etanerceptu na przebieg ciąży badano w dwóch obserwacyjnych badaniach kohortowych. W pierwszym z tych badań porównującym ciążę narażone w trakcie pierwszego trymestru na etanercept ($n = 370$) z ciążami nienarażonymi na etanercept lub innych antagonistów TNF ($n = 164$) zaobserwowano wyższy odsetek ciężkich wad wrodzonych (skorygowany iloraz szans 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Rodzaje zgłaszanych ciężkich wad wrodzonych były zgodne z najczęściej zgłaszanymi w populacji ogólnej i nie zidentyfikowano żadnego wzorca takich nieprawidłowości. Nie zaobserwowano zmiany odsetka samoistnych poronień, porodów martwych płodów, ani drobnych wad wrodzonych. W drugim, międzynarodowym obserwacyjnym badaniu rejestrowym porównującym ryzyko niekorzystnego przebiegu ciąży między kobietami przyjmującymi etanercept w okresie pierwszych 90 dni ciąży ($n = 425$) a kobietami przyjmującymi niebiologiczne produkty lecznicze ($n = 3\,497$) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka ciężkich wad wrodzonych [szacowany iloraz szans (OR) = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; skorygowany OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60 po uwzględnieniu kraju, chorób występujących u matki, liczby przebytych porodów, wieku matki oraz palenia tytoniu we wczesnym okresie ciąży]. Ponadto w badaniu tym nie wykryto zwiększonego ryzyka drobnych wad wrodzonych, porodów przedwczesnych, martwych urodzeń ani zakażeń w pierwszym roku życia niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące etanercept podczas ciąży. Benepali należy stosować w ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne.

Etanercept przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone w trakcie ciąży etanerceptem. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane, jednak niemowlęta mogą być narażone na zwiększone ryzyko zakażeń. Zasadniczo nie zaleca się

podawania żywych szczepionek niemowlętom do 16 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego Benepali przyjętej przez matkę.

Karmienie piersią

U karmiących samic szczurów po podaniu podskórnym etanercept przenikał do mleka i był wykrywany w surowicy młodych szczurów. Ograniczone dane z opublikowanego piśmiennictwa wskazują, że niewielkie stężenia etanerceptu są wykrywalne w mleku ludzkim. Można rozważyć stosowanie etanerceptu podczas karmienia piersią, z uwagi na korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Chociaż oczekuje się, że ekspozycja ogólnoustrojowa u niemowląt karmionych piersią będzie mała, ponieważ etanercept jest w znacznym stopniu rozkładany w przewodzie pokarmowym, dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące ekspozycji ogólnoustrojowej u niemowląt karmionych piersią. W związku z tym można rozważyć podanie żywych szczepionek (np. BCG) niemowlęciu karmionemu piersią, gdy matka otrzymuje etanercept, po upływie 16 tygodni od zaprzestania karmienia piersią (lub we wcześniejszym punkcie czasowym, jeśli stężenie etanerceptu w surowicy niemowlęcia będzie niewykrywalne).

Płodność

Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Etanercept nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), ból głowy, reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla etanerceptu. Antagoniści TNF, w tym etanercept, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych etanerceptem. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania etanerceptu zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania etanerceptu obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podane niżej zestawienie reakcji niepożądanych zostało oparte na doświadczeniu z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna)*		ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)*	gruźlica, zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i>)*		reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)	czerniak (patrz punkt 4.4), chłoniak, białaczka		rak z komórek Merkla (patrz punkt 4.4), mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	pancytopenia*	niedokrwistość aplastyczna*	histiocytoza z erytrofagocytozą (zespół aktywacji makrofagów)*
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*	zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczyń i ruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza		nasilenie objawów zapalenia skóromięśniowego
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy*			przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyst często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
				(patrz punkt 4.4), przypadki obwodowych polineuropatii demyelinizacyjnych, w tym zespół Guillaína-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demyelinizacyjna, polineuropatia demyelinizacyjna i wielogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4), drgawki		
Zaburzenia oka			zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki			
Zaburzenia serca			nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)	nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*		
Zaburzenia żołądka i jelit			nieswoiste zapalenie jelit			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*	oimmunologiczne zapalenie wątroby*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka	obrzęk naczynioruchowy, uszczypa (w tym nowe zachorowanie lub nasilenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp), pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne	zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwości), rumień wielopostaciowy	toksyczne martwiczne oddzielanie się naskórka	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
				, reakcje liszajowate		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				skórny toczень rumieniowaty, podostry skórny toczень rumieniowaty zespół toczniopodobny		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				kłębuszkowe zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*	gorączka				

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4 114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych etanerceptu, włączając 231 pacjentów leczonych etanerceptem w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych etanerceptem, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych etanerceptem. W grupie 2 711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7 416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych etanerceptem w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych etanerceptem znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się

odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu etanerceptu nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych etanerceptem wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kałek stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdza (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni etanerceptem stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i etanerceptem stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie etanerceptu z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych etanerceptem i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych etanerceptem stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania etanerceptu; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia etanerceptem i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Leczenie produktem Benepali może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem etanerceptu, w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, zarażeń pasożytniczych (w tym pierwotniakowych), wirusowych (w tym półpaścem), bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano etanercept. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszane inwazyjne zakażenia grzybicze obejmowały zakażenia wywołane przez *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano

głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ang. ANA - Antinuclear Antibodies), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA ($\geq 1:40$) był większy w grupie leczonej etanerceptem (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skróconemu DNA, był również większy według metody radioimmunologicznej (15% pacjentów w grupie leczonej etanerceptem w porównaniu z 4% w grupie placebo) i według testu z *Crithidia luciliae* (3% pacjentów w grupie leczonej etanerceptem w porównaniu z 0% w grupie placebo). Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej etanerceptem i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia etanerceptem na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórniego.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,06% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc wyniosła 0,47% (niezbyt często). Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry

W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie etanercept i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko etanerceptem, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów $< 1\,000\text{ mm}^3$). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,54% (niezbyt często). W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne pozwalające na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wyniosła 4,18% (często).

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,02% (rzadko). W

kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby wyniosła 0,24% (niezbyt często).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania etanerceptu w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach etanerceptu. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylnie podanie dawki nasycającej 32 mg/m², po którym następowały wstrzyknięcia

podskórne dawek po 16 mg/m² dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na etanercept.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (ang. TNF- α - Tumour Necrosis Factor alpha), kod ATC: L04AB01

Benepali jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, dwóch badań u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą

zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność etanerceptu oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg etanerceptu albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych etanerceptem, niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: etanercept 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: etanercept 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p < 0,01$ etanercept wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

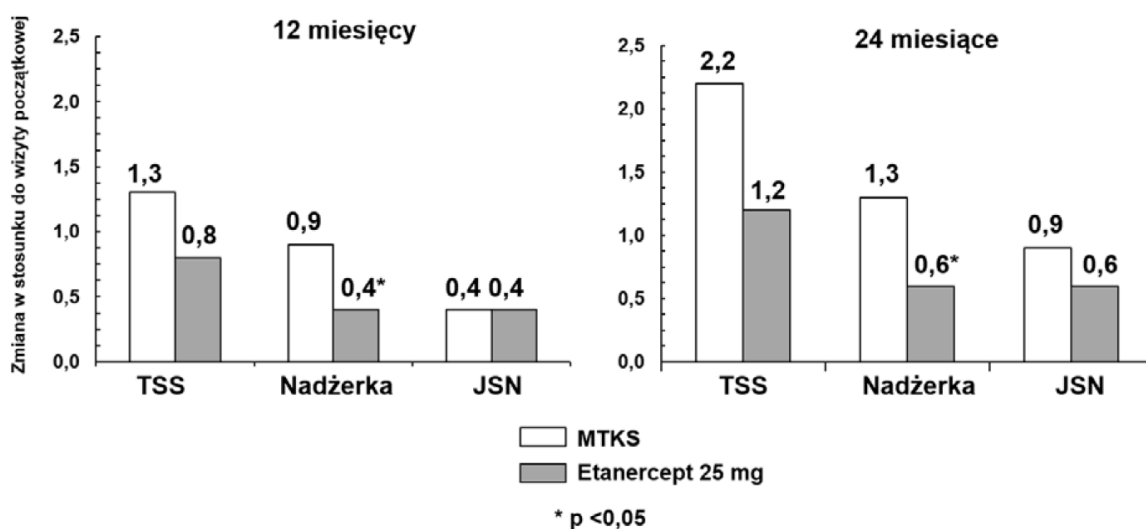
Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących etanercept uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych etanerceptem, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Etanercept okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych etanerceptem, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

Po zaprzestaniu stosowania etanerceptu objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia etanerceptem po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących etanercept bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących etanercept bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 10 lat.

Skuteczność etanerceptu była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepieniem sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędownym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Etanercept był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania etanerceptu w dawce 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia etanerceptem w dawce 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang. Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Etanercept podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż etanercept podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu etanerceptu w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a etanerceptem 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie etanerceptu wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie etanerceptem (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie etanerceptem i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący etanercept w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia etanerceptem w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii etanerceptem i monoterapii metotreksatem.

Wyniki klinicznej skuteczności po 12 miesiącach: porównanie produktu etanerceptu vs. metotreksat vs. etanercept w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

Punkt końcowy		Metotreksat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, Φ}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, Φ}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, Φ}
DAS	(Wynik ^b) Początek	5,5	5,7	5,5
	(Wynik ^b) 52. tydzień	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remisja ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Początek	1,7	1,7	1,8
	52. tydzień	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Pacjenci, którzy nie ukończyli 12 miesięcy badań zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie.

^b Średnie wartości dla DAS.

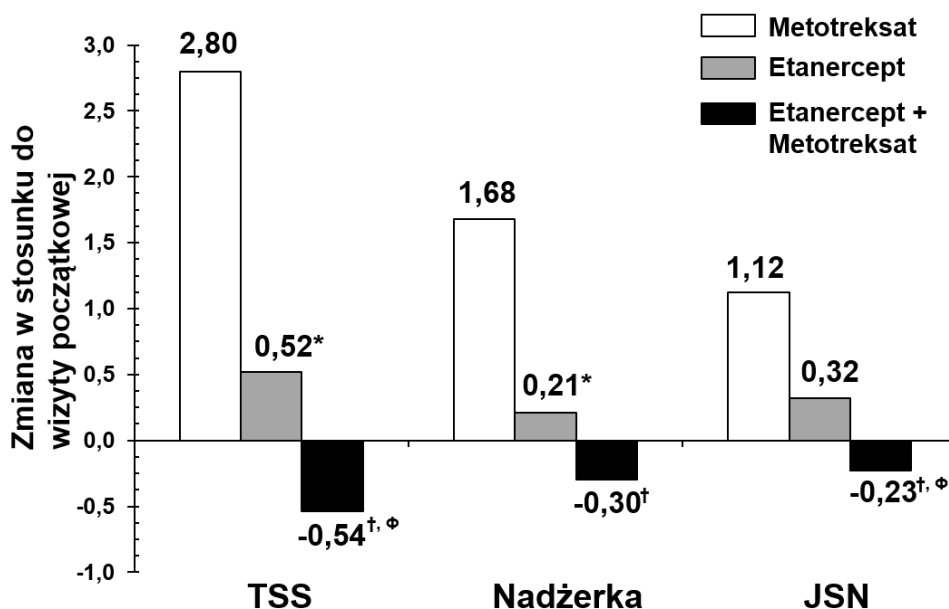
^c Remisja jest definiowana jako DAS < 1,6.

Porównanie p-wartość: † = p < 0,05 dla porównania etanercept + metotreksat vs. metotreksat i

Φ = p < 0,05 dla porównania etanercept + metotreksat vs. etanercept.

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej etanerceptem niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie etanerceptu vs. metotreksat vs. etanercept w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12 miesiącu)



Porównanie p-wartość: * = p < 0,05 dla porównania etanerceptu vs. metotreksat, † = p < 0,05 dla porównania etanercept + metotreksat vs. metotreksat i Φ = p < 0,05 dla porównania etanercept + metotreksat vs. etanercept.

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia etanerceptem w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii etanerceptem i monoterapii metotreksatem. Podobnie,

po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii etanerceptem w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS $\leq 0,5$) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej etanerceptem w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie etanerceptem i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; $p < 0,05$). Różnica między leczeniem wyłącznie etanerceptem i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna ($p < 0,05$). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność etanerceptu w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg etanerceptu raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem etanerceptu były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów

Skuteczność etanerceptu oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (≥ 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy ≥ 2 cm.

Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres ≥ 2 miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach ≤ 25 mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórną dwa razy w tygodniu 25 mg etanerceptu lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania kontynuacyjnego na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo

Odpowiedź w łuszczycowym zapaleniu stawów		Procent pacjentów	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	3. miesiąc	15	59 ^b
	6. miesiąc	13	50 ^b
ACR 50	3. miesiąc	4	38 ^b
	6. miesiąc	4	37 ^b
ACR 70	3. miesiąc	0	11 ^b
	6. miesiąc	1	9 ^c
PsARC	3. miesiąc	31	72 ^b
	6. miesiąc	23	70 ^b

^a 25 mg etanerceptu podskórnie, dwa razy w tygodniu

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

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

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano etanercept, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Etanercept okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby (p < 0,001), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu, jak też podawania etanerceptu w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (p < 0,001).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS ≤ 0,5) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej etanercept niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%, p ≤ 0,001). Efekt działania etanerceptu wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS (ang. Total Sharp Score)

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

SE = standard error (błąd statystyczny)

^a p = 0,0001

W badaniu z podwójnie ślepą próbą podawanie etanerceptu powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności etanerceptu u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku

raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Dorośli pacjenci z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

Skuteczność etanerceptu w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, porównujących działanie etanerceptu 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona etanerceptem. Największe z tych badań ($n = 277$) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja ≥ 30 wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale - VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja ≥ 30 dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodziły w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwrheumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg etanerceptu (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnymi dwoma razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała $\geq 20\%$ poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS (ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis) (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych etanerceptem, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo

Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Procent pacjentów	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46 ^a
3 miesiące	27	60 ^a
6 miesięcy	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24 ^a
3 miesiące	13	45 ^a
6 miesięcy	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12 ^b
3 miesiące	7	29 ^b
6 miesięcy	5	28 ^b

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

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

Wśród pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali etanercept, odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu, bezpieczeństwo i skuteczność dawki 50 mg etanerceptu (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą obejmującym 356 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

Dorośli pacjenci z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych

Badanie 1

Skuteczność etanerceptu w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa) była oceniana w randomizowanym, trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą kontrolowanym placebo. Badanie objęło 215 dorosłych pacjentów (zmodyfikowana analiza populacji ITT) z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do osiowej spondyloartropatii, ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK. Kryterium włączenia była również niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na dwa lub więcej NLPZ. W etapie badania z podwójnie ślełą próbą pacjenci otrzymywali etanercept w dawce 50 mg raz w tygodniu lub placebo przez 12 tygodni. Wstępna ocena skuteczności (ASAS 40) wykazała 40% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. Po etapie badania z podwójnie ślełą próbą nastąpił etap otwarty, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept w dawce 50 mg raz w tygodniu przez dodatkowe 92 tygodnie. Wykonano obrazowanie stawów krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupa metodą rezonansu magnetycznego, aby ocenić stan zapalny na początku badania oraz w 12. i 104. tygodniu.

W porównaniu do placebo w grupie otrzymującej etanercept zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wskaźników ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Statystycznie istotną poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do częściowej remisji ASAS oraz do wskaźnika BASDAI 50. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Odpowiedź pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych oceniająca skuteczność leczenia w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo: procent pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe

Odpowiedzi w badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą w 12. tygodniu	Placebo n = 106 do 109*	Etanercept n = 103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Częściowa remisja ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Część pacjentów nie dostarczyła wszystkich danych dla każdego punktu końcowego

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: p < 0,001, ^b: < 0,01 i ^c: < 0,05, odpowiednio między grupami otrzymującymi etanercept i placebo

W 12. tygodniu zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wartości w skali SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) uzyskanej dla stawu krzyżowo-biodrowego na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u pacjentów otrzymujących etanercept. Skorygowana średnia zmiana względem wartości początkowej wynosiła 3,8 w grupie otrzymującej etanercept (n = 95) w porównaniu do wartości 0,8 w grupie otrzymującej placebo (n = 105; p < 0,001). W 104. tygodniu średnia zmiana względem wartości

początkowej, w skali SPARCC na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u wszystkich pacjentów otrzymujących etanercept, wynosiła 4,64 dla stawu krzyżowo-biodrowego (n = 153) i 1,40 dla kręgosłupa (n = 154).

W grupie otrzymującej etanercept, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano statystycznie istotną większą poprawę w 12. tygodniu względem wartości początkowej w zakresie większości wskaźników jakości życia dotyczących zdrowia i sprawności funkcjonalnej, w tym wskaźnika BASFI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), Overall Health State Score EuroQol 5D oraz *Physical Component Score SF-36*.

Wśród pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, którzy otrzymywali etanercept, odpowiedź kliniczna wystąpiła w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się przez okres 2 lat terapii. Poprawa jakości życia związana z poprawą stanu zdrowia i sprawności fizycznej również utrzymywała się przez 2 lata terapii. Dane z okresu 2 lat nie dostarczyły żadnych nowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania. W 104. tygodniu u 8 pacjentów nastąpiło obustronne pogorszenie stopnia 2. w badaniu rentgenowskim kręgosłupa, zgodnie ze zmodyfikowaną skalą New York Radiological Grade wskazującą na osiową spondyloartropatię.

Badanie 2

W tym wieloośrodkowym, otwartym, trzykresowym badaniu klinicznym IV fazy oceniano skutki odstawienia i ponownego wprowadzenia etanerceptu w leczeniu pacjentów z czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa), u których uzyskano wystarczającą odpowiedź [brak czynnej choroby zdefiniowany jako wynik oceny aktywności choroby w skali ASDAS (ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) mniejszy niż 1,3, uwzględniając stężenie białka C-reaktywnego (CRP)] po 24 tygodniach leczenia.

Dwustu dziewięciu dorosłych pacjentów z czynną nr-AxSpa (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do spondyloartropatii osiowej (ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK), u których stwierdzono zmiany w badaniu MR (aktywne zmiany zapalne w badaniu MR silnie sugerujące zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu SpA) i (lub) dodatni wynik badania hsCRP [zdefiniowany jako stężenie białka C-reaktywnego wysokiej czułości (hsCRP) > 3 mg/l] oraz objawy czynnej choroby potwierdzone wynikiem oceny w skali ASDAS-CRP większym niż lub równym 2,1 podczas wizyty przesiewowej, otrzymywało etanercept w dawce 50 mg na tydzień, w warunkach otwartej próby, oraz – w ramach stałej terapii podstawowej – lek z grupy NLPZ w optymalnej tolerowanej dawce, działającej przeciwzapalnie, przez 24 tygodnie, w okresie 1. Kryterium włączenia pacjentów do badania była też niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja co najmniej dwóch NLPZ. W 24. tygodniu u 119 (57%) pacjentów stwierdzono brak aktywności choroby i przeszli oni do 2. okresu badania, trwającego 40 tygodni. Okres ten stanowił fazę odstawienia, w której uczestnicy – po przerwaniu stosowania etanerceptu – przyjmowali jedynie podstawowy lek z grupy NLPZ. Głównym kryterium oceny skuteczności było zaostrzenie choroby (zdefiniowane jako wynik oceny w skali ASDAS z uwzględnieniem odczynu Biernackiego większy niż lub równy 2,1) w ciągu 40 tygodni po odstawieniu etanerceptu. Pacjentów, u których doszło do zaostrzenia choroby, ponownie poddano leczeniu etanerceptem, w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni (3. okres).

W 2. okresie odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie choroby, wzrósł z 22% (25/112) w 4. tygodniu do 67% (77/115) w 40. tygodniu. Ogółem zaostrzenie choroby w dowolnym momencie w ciągu 40 tygodni od odstawienia etanerceptu wystąpiło u 75% (86/115) pacjentów.

Głównym drugorzędowym celem badania 2 było oszacowanie czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu etanerceptu oraz porównanie czasu do zaostrzenia u pacjentów biorących udział w tym badaniu z czasem do zaostrzenia u pacjentów uczestniczących w badaniu 1, którzy spełniali wymogi włączenia do fazy odstawienia w badaniu 2 i kontynuowali leczenie etanerceptem.

Mediana czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu etanerceptu wyniosła 16 tygodni (95% CI: 13–24 tygodni). U mniej niż 25% pacjentów w badaniu 1, u których nie przerwano leczenia, wystąpiło zaostrzenie w ciągu 40 tygodni, równoważnych 2. okresowi w badaniu 2. Czas do zaostrzenia był krótszy, w sposób istotny statystycznie, u pacjentów, którym przerwano leczenie etanerceptem (badanie 2) niż u pacjentów poddawanych ciągłemu leczeniu etanerceptem (badanie 1), $p < 0,0001$.

Spśród 87 pacjentów, którzy przeszli do okresu 3. i zostali ponownie poddani leczeniu etanerceptem w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni, u 62% (54/87) choroba znów stała się nieaktywna, przy czym u 50% z nich stan ten wystąpił w ciągu 5 tygodni (95% CI: 4–8 tygodni).

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Etanercept jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie”, to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, którzy otrzymywali odpowiednie dawki przez wystarczająco długi czas, aby ocenić odpowiedź na co najmniej jedną z trzech głównych dostępnych form terapii układowej.

Skuteczność etanerceptu w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio etanercept z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność etanerceptu była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18 . roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej $\geq 10\%$ powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg etanerceptu ($n = 57$) lub placebo ($n = 55$) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Etanercept był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek etanerceptu. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym etanerceptem (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24. tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali etanercept w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali etanercept w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg etanerceptu raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej etanerceptem stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźnikiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p < 0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych etanerceptem

uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź (%)	Badanie 2					Badanie 3			Badanie 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		50 mg QW	50 mg QW
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
	tydz. 12	tydz. 12	tydz. 24 ^a	tydz. 12	tydz. 24 ^a	tydz. 12	tydz. 12	tydz. 12	tydz. 12	tydz. 12	tydz. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ porównywany z placebo

^a Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie etanerceptu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

^b DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w skali obejmującej 0 do 5 stopni.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali etanercept, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI $\geq 150\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia etanerceptem u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę etanerceptu w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej etanerceptem był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) ($p < 0,0001$). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których etanercept był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw etanerceptowi

Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność etanerceptu oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu ($< 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) etanerceptu dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal etanercept lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako 30% poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz 30% pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny MIZS, obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako 30% pogorszenie trzech z sześciu wskaźników MIZS i 30% poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników MIZS, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych etanerceptem i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo ($p = 0,007$). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2. badania wynosił 116 dni u pacjentów leczonych etanerceptem i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90. dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2. części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących etanercept następowała dalsza poprawa między 3. a 7. miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie etanerceptu 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania etanerceptu w monoterapii ($n = 103$), w skojarzeniu z metotreksatem ($n = 294$) lub metotreksatu w monoterapii ($n = 197$) było oceniane przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem (n = 127), 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem skąpostawowym (EO, ang. *extended oligoarthritis*) (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) etanercept w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów i ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach nad MIZS.

Spośród 127 pacjentów biorących udział w badaniu głównym 109 osób uczestniczyło w otwartym badaniu kontynuacyjnym i podlegało obserwacji przez dodatkowe 8 lat, łącznie przez okres do 10 lat. W momencie zakończenia badania kontynuacyjnego 84/109 (77%) pacjentów ukończyło badanie: 27 (25%) aktywnie przyjmowało etanercept, 7 (6%) zaprzestało leczenia z powodu niskiej aktywności lub braku aktywności choroby, 5 (5%) ponownie rozpoczęło leczenie etanerceptem po jego wcześniejszym odstawieniu, a 45 (41%) zaprzestało stosowania etanerceptu (ale pozostało pod obserwacją); 25/109 (23%) pacjentów całkowicie wycofało się z udziału w badaniu. Poprawa stanu klinicznego osiągnięta w badaniu głównym ogólnie utrzymywała się dla wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności przez cały okres obserwacji. Pacjenci, którzy aktywnie przyjmowali etanercept, podczas badania kontynuacyjnego mogli jednorazowo, na podstawie oceny odpowiedzi klinicznej przeprowadzonej przez badacza, opcjonalnie zaprzestać leczenia na pewien okres, a następnie ponownie je rozpocząć. Trzydziestu pacjentów okresowo zaprzestało leczenia. U 17 pacjentów wystąpiło zaostrzenie choroby (definiowane jako pogorszenie o $\geq 30\%$ co najmniej 3 z 6 komponentów ACR Pedi oraz poprawa o $\geq 30\%$ nie więcej niż 1 z 6 komponentów, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem); mediana czasu do zaostrzenia choroby po zaprzestaniu leczenia etanerceptem wynosiła 190 dni. Trzynastu pacjentów ponownie poddano leczeniu, a medianę czasu od zaprzestania leczenia do jego rozpoczęcia oszacowano na 274 dni. Ze względu na małą liczbę danych wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Profil bezpieczeństwa był zgodny z tym obserwowanym w badaniu głównym.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania etanerceptu u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia etanerceptem. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki zmniejszenia zalecanej dawki etanerceptu po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Skuteczność etanerceptu była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA ≥ 3 , oraz BSA $\geq 10\%$ i PASI ≥ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów etanercept, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	Etanercept 0,8 mg/kg mc. raz w tygodniu (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “czysta” lub “prawie czysta”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta

^a $p < 0,0001$ porównywany z placebo

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) etanerceptu raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy etanerceptu. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność etanerceptu w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania etanerceptu było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg etanerceptu, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio C_{max} 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$ vs. $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$ etanerceptu w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu ($n = 21$) vs. etanercept w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu ($n = 16$). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu ($n = 154$) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu ($n = 148$) wynosiła odpowiednio $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ i $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$.

Dystrybucja

W celu opisanie krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka etanerceptu w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniowość

Nie przeprowadzono odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów

W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące etanercept w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 – 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym

zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych etanerceptu nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że etanercept nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu etanerceptu na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Etanercept nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy lub szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2 000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylniej 1 000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus etanercept nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiąganą u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Wodorofosforan disodowy siedmiowodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampulko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu strzykawki z lodówki należy poczekać około 30 minut, aby roztwór Benepali w strzykawce osiągnął temperaturę pokojową. Nie ogrzewać jej w żaden inny sposób. Zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu.

Benepali może być przechowywany w temperaturze do 30°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 31 dni, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli Benepali nie zostanie zużyty w ciągu 31 dni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta ampułko-strzykawka ze szkła (typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, gumową nasadką na igłę i gumowym tłokiem, zawierająca 0,51 ml roztworu.

Produkt Benepali jest dostępny w opakowaniach zawierających 4 ampułko-strzykawki, opakowaniach zbiorczych zawierających 8 (2 opakowania po 4) ampułko-strzykawek oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 24 (6 opakowań po 4) ampułko-strzykawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Przed wstrzyknięciem należy poczekać, aby produkt Benepali w ampułko-strzykawce osiągnął temperaturę pokojową (około 30 minut). W czasie, gdy ampułko-strzykawka osiąga temperaturę pokojową, nie należy zdejmować nasadki igły. Roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasnożółty i może zawierać małe, półprzezroczyste lub białe cząstki białek.

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Benepali znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 stycznia 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 listopada 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Benepali 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Benepali 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka produktu zawiera 50 mg etanerceptu.

50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz produktu zawiera 50 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. CHO - Chinese hamster ovary).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasnożółty, a pH roztworu wynosi $6,2 \pm 0,3$. Osmolalność roztworu wynosi 325 ± 35 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Benepali w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Benepali może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Benepali jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Benepali stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku

od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Łuszczykowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwrheumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że etanercept powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszczyką zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (ang. PUVA - Psoralen and Ultraviolet-A light) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczyki zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Benepali powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczyki zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczyki zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący produkt Benepali powinni otrzymać Kartę dla pacjenta.

Produkt leczniczy Benepali jest dostępny w dawkach 25 i 50 mg.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zaleca się dawkę 50 mg etanerceptu podawaną raz w tygodniu (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu 50 mg etanerceptu raz w tygodniu.

Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Zaleca się dawkę 50 mg etanerceptu raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Benepali należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Benepali, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18-64 lat.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Benepali jest dostępny wyłącznie w postaci ampułko-strzykawki w dawce 25 mg, ampułko-strzykawki w dawce 50 mg i wstrzykiwacza w dawce 50 mg.

Dlatego też nie jest możliwe podawanie produktu Benepali dzieciom i młodzieży wymagającym podania dawki mniejszej niż pełne 25 mg lub 50 mg. Dzieci i młodzież wymagający dawki innej niż pełne 25 mg lub 50 mg nie powinni otrzymywać produktu leczniczego Benepali. Jeśli potrzebna jest alternatywna dawka, należy użyć innych produktów zawierających etanercept, które dają taką możliwość.

Dawkowanie etanerceptu zależy od masy ciała dzieci i młodzieży. W przypadku pacjentów ważących mniej niż 62,5 kg należy podawać produkt w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (patrz poniżej dawkowanie dla poszczególnych wskazań) w dawce przeliczonej na kg masy ciała. Pacjenci ważący 62,5 kg lub więcej mogą stosować ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego etanerceptu u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dane nie są dostępne.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Etanercept nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)

Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Benepali, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Etanercept nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

Benepali jest przeznaczony do podania podskórnego (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia”.

Szczegółowa instrukcja dotycząca niezamierzonego dawkowania lub zmian w schemacie dawkowania, w tym pominiętych dawek, znajduje się w punkcie 3 ulotki dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Benepali u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia produktem Benepali, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania

etanerceptu wynosi około 70 godzin. (zakres: 7 do 300 godzin).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy u pacjentów leczonych etanerceptem (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Benepali, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Benepali należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania etanerceptu u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Benepali u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych etanerceptem.

Przed rozpoczęciem podawania leku Benepali, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Benepali w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania produktu Benepali. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu Benepali.

W trakcie leczenia produktem Benepali lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót zapalenia wątroby typu B

Zgłaszano przypadki nawrotu zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i jednocześnie otrzymywali antagonistów TNF, w tym etanercept. Obejmuje to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem produktu Benepali, pacjenci powinni zostać przebadani w celu wykluczenia zakażenia wirusem HBV. W przypadku dodatniego wyniku testu na zakażenie HBV zalecana jest konsultacja z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Benepali u pacjentów zakażonych wirusem HBV. W przypadku podawania produktu Benepali takim pacjentom, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia wirusem HBV podczas terapii i przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów zakażonych wirusem

HBV za pomocą terapii przeciwwirusowej podczas jednoczesnego podawania antagonisty TNF. U pacjentów zakażonych wirusem HBV, należy przerwać podawanie produktu Benepali i rozpocząć skuteczną terapię przeciwwirusową z odpowiednim leczeniem wspomagającym.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano etanercept. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Benepali u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą

Równoczesne podawanie etanerceptu i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii etanerceptem. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Benepali i anakinry (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie etanerceptu i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Reakcje alergiczne

Często zgłaszano reakcje alergiczne związane z podawaniem etanerceptu. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Benepali należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając etanercept) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych etanerceptem, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Benepali, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania etanerceptu u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyluczając raka skóry)

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym etanerceptem. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinienia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym etanercept, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC - Non-Melanoma Skin Cancer). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących etanercept. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących etanercept zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Benepali. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym etanercept. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących etanercept, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi etanerceptu. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem Benepali może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych etanerceptem obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Benepali. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Benepali oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do

lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie i bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Benepali.

Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych etanerceptem (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia etanerceptem u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Benepali pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania etanerceptu i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa etanerceptu stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których etanercept i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania leczenia skojarzonego. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania etanerceptu w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD - Disease-Modifying Antirheumatic Drugs).

Nie oceniano stosowania etanerceptu w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Benepali u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Benepali pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących etanercept obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki ($< 0,1\%$) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie etanerceptu w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych etanerceptem.

Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano etanercept lub placebo, etanercept nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych etanerceptem był

znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Benepali w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Benepali u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych etanerceptem średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności etanerceptu w leczeniu ziarniniakowości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych etanerceptem niż w grupie kontrolnej. Produkt Benepali nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia etanerceptem u pacjentów przyjmujących przeciwcukrzycowe produkty lecznicze zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych produktów leczniczych u niektórych z pacjentów.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi etanercept. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia

Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia etanerceptem (patrz powyżej Szczepienia).

Lek Benepali zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 50 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry

U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie etanercept i anakinrę, zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko etanerceptem lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych etanerceptem i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi etanerceptem (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania etanerceptu i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie etanerceptu i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych produktów; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano etanercept, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko etanercept lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania etanerceptu z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem (zalecenia dotyczące szczepień, patrz punkt 4.4).

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Benepali oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża

Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Wpływ etanerceptu na przebieg ciąży badano w dwóch obserwacyjnych badaniach kohortowych. W pierwszym z tych badań porównującym ciążę narażone w trakcie pierwszego trymestru na etanercept ($n = 370$) z ciążami nienarażonymi na etanercept lub innych antagonistów TNF ($n = 164$) zaobserwowano wyższy odsetek ciężkich wad wrodzonych (skorygowany iloraz szans 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Rodzaje zgłaszanych ciężkich wad wrodzonych były zgodne z najczęściej zgłaszanymi w populacji ogólnej i nie zidentyfikowano żadnego wzorca takich nieprawidłowości. Nie zaobserwowano zmiany odsetka samoistnych poronień, porodów martwych płodów, ani drobnych wad wrodzonych. W drugim, międzynarodowym obserwacyjnym badaniu rejestrowym porównującym ryzyko niekorzystnego przebiegu ciąży między kobietami przyjmującymi etanercept w okresie pierwszych 90 dni ciąży ($n = 425$) a kobietami przyjmującymi niebiologiczne produkty lecznicze ($n = 3\,497$) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka ciężkich wad wrodzonych [szacowany iloraz szans (OR) = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; skorygowany OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60 po uwzględnieniu kraju, chorób występujących u matki, liczby przeżytych porodów, wieku matki oraz palenia tytoniu we wczesnym okresie ciąży]. Ponadto w badaniu tym nie wykryto zwiększonego ryzyka drobnych wad wrodzonych, porodów przedwczesnych, martwych urodzeń ani zakażeń w pierwszym roku życia niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące etanercept podczas ciąży. Benepali należy stosować w ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne.

Etanercept przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone w trakcie ciąży etanerceptem. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane, jednak niemowlęta mogą być narażone na zwiększone ryzyko zakażeń. Zasadniczo nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom do 16 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego Benepali przyjętej przez matkę.

Karmienie piersią

U karmiących samic szczurów po podaniu podskórnym etanercept przenikał do mleka i był wykrywany w surowicy młodych szczurów. Ograniczone dane z opublikowanego piśmiennictwa wskazują, że niewielkie stężenia etanerceptu są wykrywalne w mleku ludzkim. Można rozważyć stosowanie etanerceptu podczas karmienia piersią, z uwagi na korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Chociaż oczekuje się, że ekspozycja ogólnoustrojowa u niemowląt karmionych piersią będzie mała, ponieważ etanercept jest w znacznym stopniu rozkładany w przewodzie pokarmowym, dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące ekspozycji ogólnoustrojowej u niemowląt karmionych piersią. W związku z tym można rozważyć podanie żywych szczepionek (np. BCG) niemowlęciu karmionemu piersią, gdy matka otrzymuje etanercept, po upływie 16 tygodni od zaprzestania karmienia piersią (lub we wcześniejszym punkcie czasowym, jeśli stężenie etanerceptu w surowicy niemowlęcia będzie niewykrywalne).

Płodność

Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Etanercept nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), ból głowy, reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla etanerceptu. Antagoniści TNF, w tym etanercept, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych etanerceptem. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania etanerceptu zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania etanerceptu obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podane niżej zestawienie reakcji niepożądanych zostało oparte na doświadczeniu z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna)*		ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)*	gruźlica, zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i>)*		reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)	czerniak (patrz punkt 4.4), chłoniak, białaczka		rak z komórek Merkla (patrz punkt 4.4), mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	pancytopenia*	niedokrwistość aplastyczna*	histiocytoza z erytrofagocytozą (zespół aktywacji makrofagów)*
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*	zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza		nasilenie objawów zapalenia skórnomięśniowego
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy			przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
				demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4), przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4), drgawki		
Zaburzenia oka			zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki			
Zaburzenia serca			nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)	nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*		
Zaburzenia żołądka i jelit			nieswoiste zapalenie jelit			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*	oimmunologiczne zapalenie wątroby*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka	obrzęk naczynioruchowy, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub nasilenie oraz	zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
			łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp), pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne	nadwrażliwości), rumień wielopostaciowy, reakcje liszajowate		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				skórny toczень rumieniowaty, podostry skórny toczень rumieniowaty zespół toczniopodobny		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				kłębuszkowe zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*	gorączka				

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4 114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych etanerceptu, włączając 231 pacjentów leczonych etanerceptem w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych etanerceptem, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych etanerceptem. W grupie 2 711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7 416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych etanerceptem w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych etanerceptem znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu etanerceptu nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych etanerceptem wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletki stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdza (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni etanerceptem stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i etanerceptem stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie etanerceptu z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych etanerceptem i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych etanerceptem stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania etanerceptu; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia etanerceptem i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Leczenie produktem Benepali może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem etanerceptu, w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, zarażeń pasożytniczych (w tym pierwotniakowych), wirusowych (w tym półpaścem), bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano etanercept. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych

przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszane inwazyjne zakażenia grzybicze obejmowały zakażenia wywołane przez *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ang. ANA - Antinuclear Antibodies), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA ($\geq 1:40$) był większy w grupie leczonej etanerceptem (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy według metody radioimmunologicznej (15% pacjentów w grupie leczonej etanerceptem w porównaniu z 4% w grupie placebo) i według testu z *Crithidia luciliae* (3% pacjentów w grupie leczonej etanerceptem w porównaniu z 0% w grupie placebo). Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej etanerceptem i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia etanerceptem na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórno.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,06% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc wyniosła 0,47% (niezbyt często). Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry

W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie etanercept i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko etanerceptem, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów $< 1\,000\text{ mm}^3$). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,54% (niezbyt często). W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne pozwalające na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wyniosła 4,18% (często).

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,02% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby wyniosła 0,24% (niezbyt często).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania etanerceptu w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach etanerceptu. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylnie podanie dawki nasycającej 32 mg/m², po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m² dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na etanercept.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (ang. TNF- α - Tumour Necrosis Factor alpha), kod ATC: L04AB01

Benepali jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, dwóch badań u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność etanerceptu oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg etanerceptu albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych etanerceptem, niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: etanercept 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: etanercept 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p < 0,01$ etanercept wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących etanercept uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych etanerceptem, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Etanercept okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych etanerceptem, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

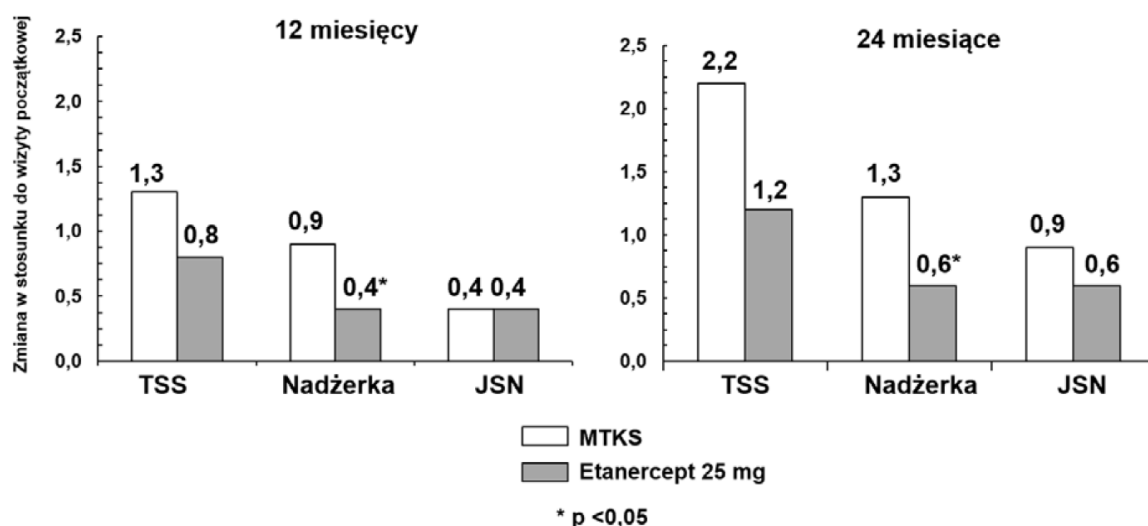
Po zaprzestaniu stosowania etanerceptu objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia etanerceptem po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących etanercept bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących etanercept bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 10 lat.

Skuteczność etanerceptu była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepieniem sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędnym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Etanercept był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania etanerceptu w dawce 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w

skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia etanerceptem w dawce 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang. Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Etanercept podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż etanercept podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu etanerceptu w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a etanerceptem 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie etanerceptu wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie etanerceptem (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie etanerceptem i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący etanercept w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia etanerceptem w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii etanerceptem i monoterapii metotreksatem.

Wyniki klinicznej skuteczności po 12 miesiącach: porównanie produktu etanerceptu vs. metotreksat vs. etanercept w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

Punkt końcowy		Metotreksat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, Φ}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, Φ}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, Φ}
DAS	(Wynik ^b) Początek	5,5	5,7	5,5
	(Wynik ^b) 52. tydzień	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remisja ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Początek	1,7	1,7	1,8
	52. tydzień	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Pacjenci, którzy nie ukończyli 12 miesięcy badań zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie.

^b Średnie wartości dla DAS.

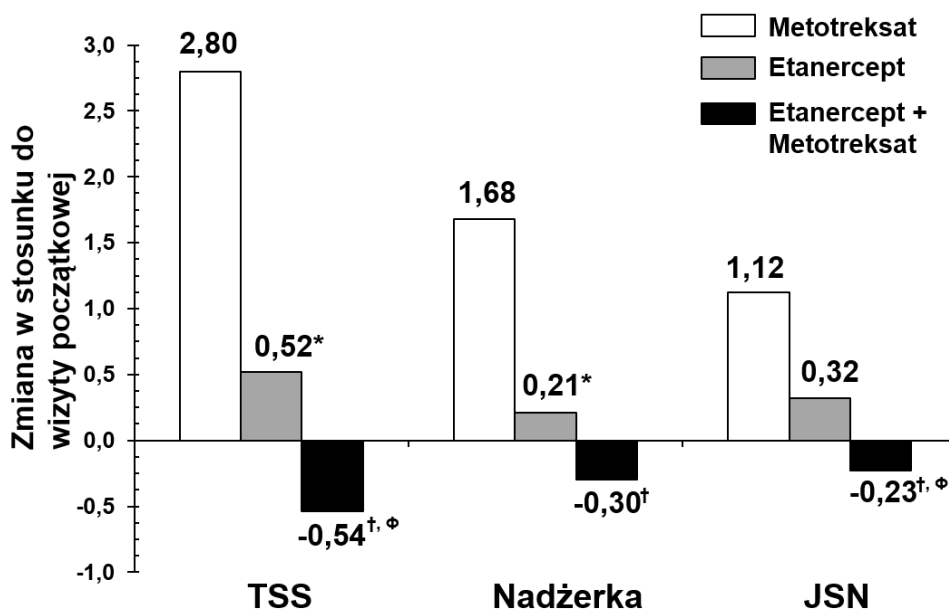
^c Remisja jest definiowana jako DAS < 1,6.

Porównanie p-wartość: † = p < 0,05 dla porównania etanercept + metotreksat vs. metotreksat i

Φ = p < 0,05 dla porównania etanercept + metotreksat vs. etanercept.

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej etanerceptem niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie etanerceptu vs. metotreksat vs. etanercept w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12 miesiącu)



Porównanie p-wartość: * = p < 0,05 dla porównania etanerceptu vs. metotreksat, † = p < 0,05 dla porównania etanercept + metotreksat vs. metotreksat i Φ = p < 0,05 dla porównania etanercept + metotreksat vs. etanercept.

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia etanerceptem w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii etanerceptem i monoterapii metotreksatem. Podobnie,

po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii etanerceptem w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS $\leq 0,5$) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej etanerceptem w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie etanerceptem i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; $p < 0,05$). Różnica między leczeniem wyłącznie etanerceptem i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna ($p < 0,05$). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność etanerceptu w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg etanerceptu raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem etanerceptu były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii. Stwierdzono, że pojedyncze wstrzyknięcie 50 mg/ml etanerceptu jest biorównoważne z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów

Skuteczność etanerceptu oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (≥ 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy ≥ 2 cm.

Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres ≥ 2 miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach ≤ 25 mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 25 mg etanerceptu lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślełą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania kontynuacyjnego na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo

Odpowiedź w łuszczycowym zapaleniu stawów		Procent pacjentów	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	3. miesiąc	15	59 ^b
	6. miesiąc	13	50 ^b
ACR 50	3. miesiąc	4	38 ^b
	6. miesiąc	4	37 ^b
ACR 70	3. miesiąc	0	11 ^b
	6. miesiąc	1	9 ^c
PsARC	3. miesiąc	31	72 ^b
	6. miesiąc	23	70 ^b

^a 25 mg etanerceptu podskórnie, dwa razy w tygodniu

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

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

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano etanercept, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Etanercept okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby (p < 0,001), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu, jak też podawania etanerceptu w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (p < 0,001).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS ≤ 0,5) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej etanercept niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%, p ≤ 0,001). Efekt działania etanerceptu wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS (ang. Total Sharp Score)

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

SE = standard error (błąd statystyczny)

^a p = 0,0001

W badaniu z podwójnie ślepą próbą podawanie etanerceptu powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności etanerceptu u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku

raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Dorośli pacjenci z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

Skuteczność etanerceptu w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, porównujących działanie etanerceptu 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona etanerceptem. Największe z tych badań ($n = 277$) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja ≥ 30 wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale - VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja ≥ 30 dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodziły w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwrheumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg etanerceptu (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnymi dwoma razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała $\geq 20\%$ poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS (ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis) (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych etanerceptem, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo

Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Procent pacjentów	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46 ^a
3 miesiące	27	60 ^a
6 miesięcy	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24 ^a
3 miesiące	13	45 ^a
6 miesięcy	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12 ^b
3 miesiące	7	29 ^b
6 miesięcy	5	28 ^b

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

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

Wśród pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali etanercept, odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu, bezpieczeństwo i skuteczność dawki 50 mg etanerceptu (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą obejmującym 356 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

Dorośli pacjenci z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych

Badanie 1

Skuteczność etanerceptu w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa) była oceniana w randomizowanym, trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą kontrolowanym placebo. Badanie objęło 215 dorosłych pacjentów (zmodyfikowana analiza populacji ITT) z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do osiowej spondyloartropatii, ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK. Kryterium włączenia była również niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na dwa lub więcej NLPZ. W etapie badania z podwójnie ślełą próbą pacjenci otrzymywali etanercept w dawce 50 mg raz w tygodniu lub placebo przez 12 tygodni. Wstępna ocena skuteczności (ASAS 40) wykazała 40% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. Po etapie badania z podwójnie ślełą próbą nastąpił etap otwarty, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept w dawce 50 mg raz w tygodniu przez dodatkowe 92 tygodnie. Wykonano obrazowanie stawów krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupa metodą rezonansu magnetycznego, aby ocenić stan zapalny na początku badania oraz w 12. i 104. tygodniu.

W porównaniu do placebo w grupie otrzymującej etanercept zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wskaźników ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Statystycznie istotną poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do częściowej remisji ASAS oraz do wskaźnika BASDAI 50. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Odpowiedź pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych oceniająca skuteczność leczenia w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo: procent pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe

Odpowiedzi w badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą w 12. tygodniu	Placebo n = 106 do 109*	Etanercept n = 103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Częściowa remisja ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Część pacjentów nie dostarczyła wszystkich danych dla każdego punktu końcowego

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: p < 0,001, ^b: < 0,01 i ^c: < 0,05, odpowiednio między grupami otrzymującymi etanercept i placebo

W 12. tygodniu zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wartości w skali SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) uzyskanej dla stawu krzyżowo-biodrowego na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u pacjentów otrzymujących etanercept. Skorygowana średnia zmiana względem wartości początkowej wynosiła 3,8 w grupie otrzymującej etanercept (n = 95) w porównaniu do wartości 0,8 w grupie otrzymującej placebo (n = 105; p < 0,001). W 104. tygodniu średnia zmiana względem wartości

początkowej, w skali SPARCC na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u wszystkich pacjentów otrzymujących etanercept, wynosiła 4,64 dla stawu krzyżowo-biodrowego (n = 153) i 1,40 dla kręgosłupa (n = 154).

W grupie otrzymującej etanercept, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano statystycznie istotną większą poprawę w 12. tygodniu względem wartości początkowej w zakresie większości wskaźników jakości życia dotyczących zdrowia i sprawności funkcjonalnej, w tym wskaźnika BASFI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), Overall Health State Score EuroQol 5D oraz *Physical Component Score SF-36*.

Wśród pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, którzy otrzymywali etanercept, odpowiedź kliniczna wystąpiła w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się przez okres 2 lat terapii. Poprawa jakości życia związana z poprawą stanu zdrowia i sprawności fizycznej również utrzymywała się przez 2 lata terapii. Dane z okresu 2 lat nie dostarczyły żadnych nowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania. W 104. tygodniu u 8 pacjentów nastąpiło obustronne pogorszenie stopnia 2. w badaniu rentgenowskim kręgosłupa, zgodnie ze zmodyfikowaną skalą New York Radiological Grade wskazującą na osiową spondyloartropatię.

Badanie 2

W tym wieloośrodkowym, otwartym, trzykresowym badaniu klinicznym IV fazy oceniano skutki odstawienia i ponownego wprowadzenia etanerceptu w leczeniu pacjentów z czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa), u których uzyskano wystarczającą odpowiedź [brak czynnej choroby zdefiniowany jako wynik oceny aktywności choroby w skali ASDAS (ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) mniejszy niż 1,3, uwzględniając stężenie białka C-reaktywnego (CRP)] po 24 tygodniach leczenia.

Dwustu dziewięciu dorosłych pacjentów z czynną nr-AxSpa (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do spondyloartropatii osiowej (ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK), u których stwierdzono zmiany w badaniu MR (aktywne zmiany zapalne w badaniu MR silnie sugerujące zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu SpA) i (lub) dodatni wynik badania hsCRP [zdefiniowany jako stężenie białka C-reaktywnego wysokiej czułości (hsCRP) > 3 mg/l] oraz objawy czynnej choroby potwierdzone wynikiem oceny w skali ASDAS-CRP większym niż lub równym 2,1 podczas wizyty przesiewowej, otrzymywało etanercept w dawce 50 mg na tydzień, w warunkach otwartej próby, oraz – w ramach stałej terapii podstawowej – lek z grupy NLPZ w optymalnej tolerowanej dawce, działającej przeciwzapalnie, przez 24 tygodnie, w okresie 1. Kryterium włączenia pacjentów do badania była też niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja co najmniej dwóch NLPZ. W 24. tygodniu u 119 (57%) pacjentów stwierdzono brak aktywności choroby i przeszli oni do 2. okresu badania, trwającego 40 tygodni. Okres ten stanowił fazę odstawienia, w której uczestnicy – po przerwaniu stosowania etanerceptu – przyjmowali jedynie podstawowy lek z grupy NLPZ. Głównym kryterium oceny skuteczności było zaostrzenie choroby (zdefiniowane jako wynik oceny w skali ASDAS z uwzględnieniem odczynu Biernackiego większy niż lub równy 2,1) w ciągu 40 tygodni po odstawieniu etanerceptu. Pacjentów, u których doszło do zaostrzenia choroby, ponownie poddano leczeniu etanerceptem, w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni (3. okres).

W 2. okresie odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie choroby, wzrósł z 22% (25/112) w 4. tygodniu do 67% (77/115) w 40. tygodniu. Ogółem zaostrzenie choroby w dowolnym momencie w ciągu 40 tygodni od odstawienia etanerceptu wystąpiło u 75% (86/115) pacjentów.

Głównym drugorzędowym celem badania 2 było oszacowanie czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu etanerceptu oraz porównanie czasu do zaostrzenia u pacjentów biorących udział w tym badaniu z czasem do zaostrzenia u pacjentów uczestniczących w badaniu 1, którzy spełniali wymogi włączenia do fazy odstawienia w badaniu 2 i kontynuowali leczenie etanerceptem.

Mediana czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu etanerceptu wyniosła 16 tygodni (95% CI: 13–24 tygodni). U mniej niż 25% pacjentów w badaniu 1, u których nie przerwano leczenia, wystąpiło zaostrzenie w ciągu 40 tygodni, równoważnych 2. okresowi w badaniu 2. Czas do zaostrzenia był krótszy, w sposób istotny statystycznie, u pacjentów, którym przerwano leczenie etanerceptem (badanie 2) niż u pacjentów poddawanych ciągłemu leczeniu etanerceptem (badanie 1), $p < 0,0001$.

Spśród 87 pacjentów, którzy przeszli do okresu 3. i zostali ponownie poddani leczeniu etanerceptem w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni, u 62% (54/87) choroba znów stała się nieaktywna, przy czym u 50% z nich stan ten wystąpił w ciągu 5 tygodni (95% CI: 4–8 tygodni).

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Etanercept jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie”, to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, którzy otrzymywali odpowiednie dawki przez wystarczająco długi czas, aby ocenić odpowiedź na co najmniej jedną z trzech głównych dostępnych form terapii układowej.

Skuteczność etanerceptu w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio etanercept z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność etanerceptu była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18 . roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej $\geq 10\%$ powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg etanerceptu ($n = 57$) lub placebo ($n = 55$) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Etanercept był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek etanerceptu. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym etanerceptem (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24. tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali etanercept w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali etanercept w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg etanerceptu raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej etanerceptem stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźnikiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p < 0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych etanerceptem

uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź (%)	Badanie 2					Badanie 3			Badanie 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		50 mg QW	50 mg QW
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
	tydz. 12	tydz. 12	tydz. 24 ^a	tydz. 12	tydz. 24 ^a	tydz. 12	tydz. 12	tydz. 12	tydz. 12	tydz. 12	tydz. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ porównywany z placebo

^a Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie etanerceptu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

^b DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w skali obejmującej 0 do 5 stopni.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali etanercept, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI $\geq 150\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia etanerceptem u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę etanerceptu w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej etanerceptem był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) ($p < 0,0001$). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których etanercept był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw etanerceptowi

Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność etanerceptu oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu ($< 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) etanerceptu dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal etanercept lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako 30% poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz 30% pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny MIZS, obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako 30% pogorszenie trzech z sześciu wskaźników MIZS i 30% poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników MIZS, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych etanerceptem i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo ($p = 0,007$). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2. badania wynosił 116 dni u pacjentów leczonych etanerceptem i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90. dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2. części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących etanercept następowała dalsza poprawa między 3. a 7. miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie etanerceptu 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania etanerceptu w monoterapii ($n = 103$), w skojarzeniu z metotreksatem ($n = 294$) lub metotreksatu w monoterapii ($n = 197$) było oceniane przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem (n = 127), 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem skąpostawowym (EO, ang. *extended oligoarthritis*) (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) etanercept w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów i ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach nad MIZS.

Spośród 127 pacjentów biorących udział w badaniu głównym 109 osób uczestniczyło w otwartym badaniu kontynuacyjnym i podlegało obserwacji przez dodatkowe 8 lat, łącznie przez okres do 10 lat. W momencie zakończenia badania kontynuacyjnego 84/109 (77%) pacjentów ukończyło badanie: 27 (25%) aktywnie przyjmowało etanercept, 7 (6%) zaprzestało leczenia z powodu niskiej aktywności lub braku aktywności choroby, 5 (5%) ponownie rozpoczęło leczenie etanerceptem po jego wcześniejszym odstawieniu, a 45 (41%) zaprzestało stosowania etanerceptu (ale pozostało pod obserwacją); 25/109 (23%) pacjentów całkowicie wycofało się z udziału w badaniu. Poprawa stanu klinicznego osiągnięta w badaniu głównym ogólnie utrzymywała się dla wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności przez cały okres obserwacji. Pacjenci, którzy aktywnie przyjmowali etanercept, podczas badania kontynuacyjnego mogli jednorazowo, na podstawie oceny odpowiedzi klinicznej przeprowadzonej przez badacza, opcjonalnie zaprzestać leczenia na pewien okres, a następnie ponownie je rozpocząć. Trzydziestu pacjentów okresowo zaprzestało leczenia. U 17 pacjentów wystąpiło zaostrzenie choroby (definiowane jako pogorszenie o $\geq 30\%$ co najmniej 3 z 6 komponentów ACR Pedi oraz poprawa o $\geq 30\%$ nie więcej niż 1 z 6 komponentów, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem); mediana czasu do zaostrzenia choroby po zaprzestaniu leczenia etanerceptem wynosiła 190 dni. Trzynastu pacjentów ponownie poddano leczeniu, a medianę czasu od zaprzestania leczenia do jego rozpoczęcia oszacowano na 274 dni. Ze względu na małą liczbę danych wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Profil bezpieczeństwa był zgodny z tym obserwowanym w badaniu głównym.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania etanerceptu u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia etanerceptem. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki zmniejszenia zalecanej dawki etanerceptu po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Skuteczność etanerceptu była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA ≥ 3 , oraz BSA $\geq 10\%$ i PASI ≥ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów etanercept, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	Etanercept 0,8 mg/kg mc. raz w tygodniu (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “czysta” lub “prawie czysta”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta

^a $p < 0,0001$ porównywany z placebo

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) etanerceptu raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy etanerceptu. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność etanerceptu w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania etanerceptu było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg etanerceptu, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio C_{max} 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$ vs. $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$ etanerceptu w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu ($n = 21$) vs. etanercept w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu ($n = 16$). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu ($n = 154$) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu ($n = 148$) wynosiła odpowiednio $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ i $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$.

Dystrybucja

W celu opisanie krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka etanerceptu w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniowość

Nie przeprowadzono odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów

W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące etanercept w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 – 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym

zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych etanerceptu nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że etanercept nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu etanerceptu na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Etanercept nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy lub szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2 000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylniej 1 000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus etanercept nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiąganą u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Sodu chlorek
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Wodorofosforan disodowy siedmiowodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampulko-strzykawki lub wstrzykiwacze w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu strzykawki lub wstrzykiwacza z lodówki należy poczekać około 30 minut, aby roztwór Benepali w strzykawce lub wstrzykiwaczu osiągnął temperaturę pokojową. Nie ogrzewać jej w żaden inny sposób. Zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu.

Benepali może być przechowywany w temperaturze do 30°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 31 dni, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli Benepali nie zostanie zużyty w ciągu 31 dni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przezroczysta ampułko-strzykawka ze szkła (typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, gumową nasadką na igłę i gumowym tłokiem, zawierająca 0,98 ml roztworu.

Produkt Benepali jest dostępny w opakowaniach zawierających 4 ampułko-strzykawki i opakowaniach zbiorczych zawierających 12 (3 opakowania po 4) ampułko-strzykawek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Wstrzykiwacz zawierający ampułko-strzykawkę z produktem Benepali. Strzykawka znajdująca się w środku wstrzykiwacza wykonana jest z przezroczystego szkła typu I z igłą ze stali nierdzewnej rozmiaru 27G, gumową nasadką na igłę i gumowym tłokiem.

Produkt Benepali jest dostępny w opakowaniach zawierających 4 wstrzykiwacze i opakowaniach zbiorczych zawierających 12 (3 opakowania po 4) wstrzykiwaczy. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przed wstrzyknięciem należy poczekać, aby produkt Benepali w ampułko-strzykawce osiągnął temperaturę pokojową (około 30 minut). W czasie, gdy ampułko-strzykawka osiąga temperaturę pokojową, nie należy zdejmować nasadki igły. Roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasnożółty i może zawierać małe, półprzezroczyste lub białe cząstki białek.

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Benepali znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Przed wstrzyknięciem należy poczekać, aby produkt Benepali we wstrzykiwaczu osiągnął temperaturę pokojową (około 30 minut). W czasie, gdy wstrzykiwacz osiąga temperaturę pokojową, nie należy zdejmować nasadki igły. W przezroczystym okienku kontrolnym należy sprawdzić, czy, roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasnożółty. Roztwór może zawierać małe, półprzezroczyste lub białe cząstki białek.

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Benepali znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1074/001

EU/1/15/1074/002

EU/1/15/1074/003

EU/1/15/1074/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 stycznia 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 listopada 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓ RCA (WYTWÓ RCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓ RCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓ RCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓL RCA (WYTWÓL RCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓL RCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓL RCY ODPOWIEDZIALNY) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) biologicznej substancji czynnej (biologicznych substancji czynnych)

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed rozpoczęciem stosowania etanerceptu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki jego komunikacji, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu zmniejszenie ryzyka ciężkich zakażeń oraz zastoinowej niewydolności serca.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, aby w każdym państwie członkowskim, w którym etanercept jest wprowadzany do obrotu, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego, które będą przepisywać etanercept mieli dostęp do następujących materiałów edukacyjnych:

Karta dla pacjenta

- leczeniem etanerceptem może zwiększać ryzyko zakażeń oraz zastoinowej niewydolności serca u dorosłych
- objawy przedmiotowe i podmiotowe tych działań niepożądanych oraz informacje kiedy należy zwrócić się o pomoc medyczną
- dane kontaktowe osoby przepisującej etanercept

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE (AMPUŁKO-STRZYKAWKA 25 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Benepali 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka zawiera 25 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
sacharoza, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, wodorofosforan disodowy siedmiowodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

4 ampułko-strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

Pociągnąć w celu otwarcia

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Data wyrzucenia: _____

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1074/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Benepali 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE NA OPAKOWANIA ZBIORCZE
ZAWIERAJĄCE 8 I 24 SZT. (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Benepali 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka zawiera 25 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
sacharoza, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, wodorofosforan disodowy
siedmiowodny i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 8 (2 opakowania po 4) ampułko-strzykawek
Opakowanie zbiorcze: 24 (6 opakowania po 4) ampułko-strzykawek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLENIA) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1074/006 opakowania zbiorcze zawierające 8 ampułko-strzykawek (2 opakowania po 4)

EU/1/15/1074/007 opakowania zbiorcze zawierające 24 ampułko-strzykawki (6 opakowań po 4)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Benepali 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Benepali 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBTANCJI CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka zawiera 25 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
sacharoza, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, wodorofosforan disodowy siedmiowodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA
--

Roztwór do wstrzykiwań

4 ampułko-strzykawki
Składnik opakowania zbiorczego, nie wolno sprzedawać oddzielnie

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA
--

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

Pociągnąć w celu otwarcia

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Data wyrzucenia: _____

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLENIA) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1074/006 opakowania zbiorcze zawierające 8 ampułko-strzykawek (2 opakowania po 4)

EU/1/15/1074/007 opakowania zbiorcze zawierające 24 ampułko-strzykawki (6 opakowań po 4)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Benepali 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO WEWNĘTRZNE (2 AMPUŁKO-STRZYKAWKI 25 mg) BEZ BLUE BOX****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Benepali 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka zawiera 25 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
sacharoza, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, wodorofosforan disodowy
siedmiowodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

2 ampułko-strzykawki
Nie wolno sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

Otworzyć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Benepali 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA (AMPUŁKO-STRZYKAWKA 25 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Benepali 25 mg płyn do wstrzykiwań
etanercept
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

25 mg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE (AMPUŁKO-STRZYKAWKA 50 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Benepali 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
sacharoza, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, wodorofosforan disodowy siedmiowodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

4 ampułko-strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

Pociągnąć w celu otwarcia

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Data wyrzucenia: _____

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1074/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Benepali 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE NA OPAKOWANIE ZBIORCZE
ZAWIERAJĄCE 12 (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Benepali 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
sacharoza, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, wodorofosforan disodowy
siedmiowodny i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 12 (3 opakowania po 4) ampułko-strzykawk

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLENIA) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1074/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Benepali 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Benepali 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBTANCJI CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
sacharoza, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, wodorofosforan disodowy siedmiowodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

4 ampułko-strzykawki
Składnik opakowania zbiorczego, nie wolno sprzedawać oddzielnie

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

Pociągnąć w celu otwarcia

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Data wyrzucenia: _____

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLENIA) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1074/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Benepali 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO WEWNĘTRZNE (2 AMPUŁKO-STRZYKAWKI 50 mg) BEZ BLUE BOX

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Benepali 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
sacharoza, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, wodorofosforan disodowy
siedmiowodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

2 ampułko-strzykawki
Nie wolno sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

Otworzyć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampulko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Benepali 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA (AMPUŁKO-STRZYKAWKA 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Benepali 50 mg płyn do wstrzykiwań
etanercept
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 mg/1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE (WSTRZYKIWACZ 50 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Benepali 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy wstrzykiwacz zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
sacharoza, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, wodorofosforan disodowy
siedmiowodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

4 wstrzykiwacze

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

Pociągnąć w celu otwarcia

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacze w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Data wyrzucenia: _____

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1074/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Benepali 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE NA OPAKOWANIE ZBIORCZE
ZAWIERAJĄCE 12 (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Benepali 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy wstrzykiwacz zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
sacharoza, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednozasadowy, wodorofosforan disodowy
siedmiowodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 12 (3 opakowania po 4) wstrzykiwaczy

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacze w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLENIA) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1074/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Benepali 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Benepali 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy wstrzykiwacz zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
sacharoza, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, wodorofosforan disodowy
siedmiowodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

4 wstrzykiwacze
Składnik opakowania zbiorczego, nie wolno sprzedawać oddzielnie

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

Pociągnąć w celu otwarcia

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacze w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Data wyrzucenia: _____

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLENIA) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1074/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Benepali 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO WEWNĘTRZNE (2 WSTRZYKIWACZE 50 mg) BEZ BLUE BOX****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Benepali 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy wstrzykiwacz zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
sacharoza, sodu chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, wodorofosforan disodowy
siedmiowodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

2 wstrzykiwacze
Nie wolno sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

Otworzyć

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacze w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Benepali 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA (WSTRZYKIWACZ 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Benepali 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
etanercept
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 mg/1 ml

6. INNE

**Karta dla pacjenta
Benepali
etanercept**

Niniejsza karta zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed rozpoczęciem stosowania i w trakcie leczenia lekiem Benepali. Jeśli pacjent nie rozumie tych informacji, powinien zwrócić się do lekarza z prośbą o ich wyjaśnienie

- Kartę należy pokazywać wszystkim lekarzom zaangażowanym w leczenie pacjenta lub dziecka.

Zakażenia

Lek Benepali może zwiększyć ryzyko wystąpienia zakażeń, które mogą być poważne.

- Nie należy stosować leku Benepali, jeśli u pacjenta występuje zakażenie. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zakażenie, takie jak gorączka, uporczywy kaszel, utrata masy ciała lub ospałość, należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.
- Konieczne jest sprawdzenie, czy u pacjenta nie występuje gruźlica. Należy poprosić lekarza, aby poniżej zapisał datę i wyniki ostatniej próby tuberkulinowej:

Test: _____	Test: _____
Data: _____	Data: _____
Wyniki: _____	Wyniki: _____

- Należy poprosić lekarza, aby podał inne leki przyjmowane przez pacjenta, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zakażenia.

_____	_____
_____	_____
_____	_____

Zastoinowa niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta występuje zastoinowa niewydolność serca i pacjent uważa, że objawy (np. duszność lub obrzęk stóp) się nasilają lub jeśli takie objawy zaczynają występować na nowo, należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.

Inne informacje (należy wypełnić)

Imię i nazwisko pacjenta: _____

Imię i nazwisko lekarza: _____

Telefon lekarza: _____

- Należy zachować tę kartę przez 2 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki leku Benepali, ponieważ działania niepożądane mogą wystąpić po przyjęciu ostatniej dawki leku Benepali.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Benepali 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce etanercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę dla pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Benepali.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Benepali i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Benepali
3. Jak stosować lek Benepali
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Benepali
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia (patrz na odwrocie strony)

1. Co to jest lek Benepali i w jakim celu się go stosuje

Lek Benepali zawiera substancję czynną etanercept.

Benepali jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Benepali powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Benepali może być stosowany w leczeniu:

- **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim;
- **łuszcycowego zapalenia stawów**;
- ciężkiej **osiowej spondyloartropatii**, w tym **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**;
- **łuszczycy zwykłej** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim.

Lek Benepali jest stosowany zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** Benepali jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Benepali może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Benepali stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z **łuszcycowym zapaleniem stawów** atakującym wiele stawów lek Benepali może spowodować poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów, u których występuje **wielostawowy symetryczny ból lub obrzęk stawów** (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Benepali może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Benepali wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
- Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat i masie ciała wynoszącej 62,5 kg i powyżej.
- Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat i masie ciała wynoszącej 62,5 kg i powyżej.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku od 12 lat i masie ciała wynoszącej 62,5 kg i powyżej w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczyca zwyklej o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat i masie ciała wynoszącej 62,5 kg i powyżej, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Benepali

Kiedy nie stosować leku Benepali

- jeśli pacjent lub dziecko ma **uczulenie na etanercept** lub którykolwiek z pozostałych **składników tego leku** (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Benepali i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju **ciężkiego zakażenia krwi** zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma **jakikolwiek zakażenie**. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Benepali należy omówić to z lekarzem.

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Benepali i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Benepali.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości u pacjenta lub dziecka nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję

- o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Benepali.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Benepali, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Benepali. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie dla pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza, czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
 - **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują lub kiedykolwiek chorowali na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Benepali, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B leczenie lekiem Benepali może spowodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy przestać stosować lek Benepali.
 - **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Benepali w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
 - **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Benepali.
 - **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje, czy leczenie lekiem Benepali jest w tych przypadkach wskazane.
 - **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Benepali.
 - **Rak:** Przed zastosowaniem leku Benepali należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu. Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka. Dzieci i dorośli przyjmujący Benepali mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu. U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali etanercept lub inne leki działające w ten sam sposób jak etanercept, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu. U niektórych pacjentów otrzymujących lek Benepali wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
 - **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Benepali należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje, czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
 - **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Benepali nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
 - **Ziarniniakowatość Wegenera:** Benepali nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
 - **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy poinformować lekarza o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Benepali.
 - **Szczepienia:** W trakcie stosowania leku Benepali nie należy podawać niektórych szczepionek,

takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek szczepionki.

Dzieci i młodzież

Lek Benepali nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 62,5 kg.

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Benepali. W trakcie stosowania leku Benepali, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek szczepionki.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Benepali u dzieci w wieku poniżej 2 lat i masie ciała poniżej 62,5 kg z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat i masie ciała poniżej 62,5 kg z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczykowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat i masie ciała poniżej 62,5 kg z łuszczyką.

Lek Benepali a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta dorosłego lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent dorosły lub dziecko planuje przyjmować (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę).

Nie wolno stosować jednocześnie leku Benepali z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobietom zdolnym do zajścia w ciążę należy doradzić stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Benepali oraz przez trzy tygodnie po zakończeniu leczenia.

Benepali należy stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne.

Jeżeli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek Benepali, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo, wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży etanercept w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały etanerceptu ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży etanercept. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy korzyści ze stosowania tego leku przewyższają potencjalne zagrożenie dla nienarodzonego dziecka. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka chce karmić piersią podczas stosowania leku Benepali. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest aby powiedzieć lekarzom i innym członkom fachowego personelu medycznego o stosowaniu leku Benepali w trakcie ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak dostępnych informacji, czy stosowanie leku Benepali wywiera wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Benepali zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 25 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Benepali

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Benepali.

Stosowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz osiowa spondyloartropatia, w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych.

Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Benepali.

Łuszczyca zwykła

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości stosowania leku Benepali i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Benepali nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu stosowania leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju choroby.

Lekarz dobierze odpowiednią dawkę leku dla dziecka oraz wybierze odpowiednią moc leku etanercept.

Dzieci i młodzież o masie ciała wynoszącej 62,5 kg mogą otrzymywać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu za pomocą ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza.

Dostępne są inne produkty zawierające etanercept w postaciach odpowiednich dla dzieci.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat o masie ciała wynoszącej 62,5 kg lub powyżej lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat o masie ciała wynoszącej 62,5 kg lub powyżej, zalecana dawka to 25 mg podawana dwa razy w tygodniu lub 50 mg podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat o masie ciała wynoszącej 62,5 kg lub powyżej, zazwyczaj stosowana dawka leku Benepali wynosi 50 mg która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Benepali nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek Benepali podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (podanie podskórne).

Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu wstrzykiwania leku Benepali znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja użycia”. Roztworu leku Benepali nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Benepali.

Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku Benepali

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Benepali (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą**. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Benepali

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania leku Benepali

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Benepali.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące)

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Benepali, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Ciężkie działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej.

- Objawy **ciężkiego zakażenia** (w tym zapalenia płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów oraz zakażenia krwi), takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub błądź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **niewydolności serca** lub **nasilenia niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu,

- nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: Nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
 - Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
 - Objawy tocznia lub zespołu toczniopodobnego, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
 - Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych**, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Inne działania niepożądane

Znane działania niepożądane leku Benepali obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości:

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10)
zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk) (po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej; u niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia; ból głowy.
- **Często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10)
reakcje alergiczne; gorączka; wysypka; swędzenie; przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).
- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 100)
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaju krwinek białych); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); miejscowe obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często); skurcze i ból brzucha, biegunka, utrata masy ciała lub krew w stolcu (objawy choroby jelit).
- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 1 000)
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; tocień lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczenia się skóry; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem

występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate białe-szare linie na błonach śluzowych]; zakażenia oportunistyczne (obejmujące gruźlicę i zakażenia występujące w przypadku obniżenia odporności na chorobę); rumień wielopostaciowy (zapalna wysypka skórna); zapalenie naczyń skóry (zapalenie naczyń krwionośnych w skórze); uszkodzenie nerwów, w tym zespół Guillain-Barré (poważne schorzenie, które może wpłynąć na oddychanie i spowodować uszkodzenie narządów ciała); uszkodzenie niewielkich filtrów wewnątrz nerek, prowadzące do nieprawidłowej czynności nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10 000):
zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym; toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zagrożająca życiu choroba skóry).
- **Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Rak z komórek Merkla (rodzaj raka skóry); mięsak Kaposiego (rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórą); Listeria (zakażenie bakteryjne).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Benepali

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie ampułko-strzykawki po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu strzykawki z lodówki **należy poczekać około 30 minut, aby roztwór leku Benepali w strzykawce osiągnął temperaturę pokojową**. Nie należy ogrzewać jej w żaden inny sposób. Zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu leku.

Benepali może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 30°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 31 dni, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli Benepali nie zostanie zużyty w ciągu 31 dni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy Benepali wyrzucić (nie dłużej niż 31 dni od wyjęcia z lodówki).

Należy sprawdzić wygląd roztworu w strzykawce. Roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasnożółty i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząstki białek. Taki wygląd leku Benepali jest prawidłowy. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząstki inne niż opisane powyżej. W przypadku wątpliwości związanych z wyglądem roztworu należy skontaktować się z farmaceutą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Benepali

- Substancją czynną jest etanercept. Każda ampułko-strzykawka zawiera 25 mg etanerceptu.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, chlorek sodu, sodu diwodorofosforan jednowodny, wodorofosforan disodowy siedmiowodny, woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Benepali zawiera sól”).

Jak wygląda lek Benepali i co zawiera opakowanie

Lek Benepali dostępny jest w postaci ampułko-strzykawki zawierającej przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasnożółty roztwór do wstrzykiwań (wstrzykiwań).

Lek Benepali jest dostępny w opakowaniach zawierających 4 ampułko-strzykawki, opakowaniach zbiorczych zawierających 2 pudełka, z których każde zawiera 4 ampułko-strzykawki, oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 6 pudełek, z których każde zawiera 4 ampułko-strzykawki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

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

France

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

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ö sterreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 407

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Instrukcja użycia

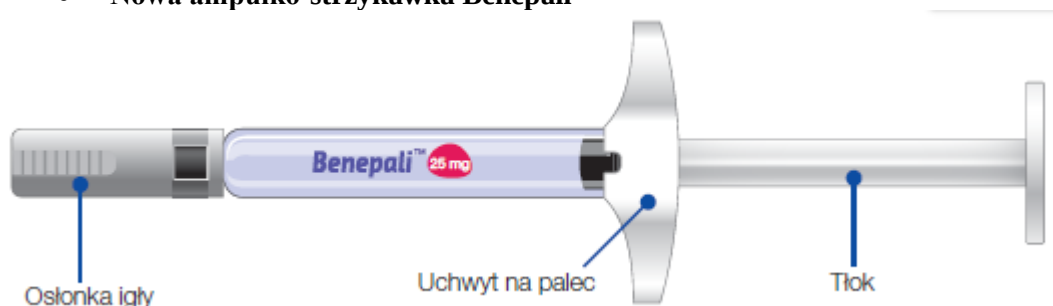
Przed rozpoczęciem stosowania leku Benepali i za każdym kolejnym razem, gdy lek jest ponownie przepisywany, należy przeczytać niniejszą instrukcję użycia. Może ona zawierać nowe informacje.

- **Nie** podejmować samodzielnego wykonania wstrzyknięcia, zanim lekarz lub pielęgniarka nie pokażą pacjentowi, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcie.

Jednorazowa ampulko-strzykawka zawiera dawkę 25 mg leku Benepali.

Znaleźć dobrze oświetlone, czyste miejsce i zebrać wszystkie potrzebne przedmioty:

- **Nowa ampulko-strzykawka Benepali**



- **Nie** wstrząsać ampulko-strzykawką.

Niedołączone do opakowania:

- **1 wacik nasączony alkoholem, gazik i plaster**



- **Pojemnik na ostre odpady**



A. Przed rozpoczęciem

1. Skontrolować ampulko-strzykawkę:

Sprawdzić datę ważności podaną na etykiecie ampulko-strzykawki.

- **Nie** używać ampulko-strzykawki po upływie terminu ważności.
- **Nie** używać ampulko-strzykawki, jeśli była upuszczona na twardą powierzchnię. Może to spowodować uszkodzenie elementów wewnątrz ampulko-strzykawki.
- **Nie** używać ampulko-strzykawki, jeśli nie ma nasadki igły lub nie jest ona mocno osadzona.

2. Skontrolować roztwór:

Obejrzieć lek w ampulko-strzykawce.

Lek powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasnożółty i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząstki białek.

- **Nie stosować** roztworu, jeżeli ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząstki inne niż opisane powyżej.

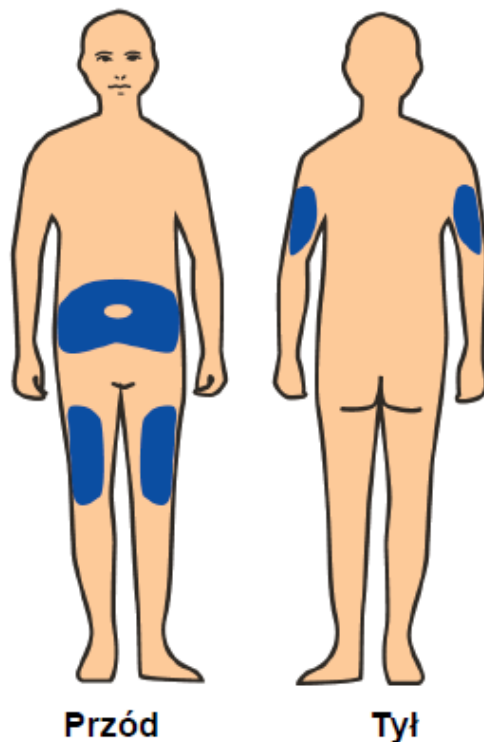
3. Pozostawić lek do osiągnięcia temperatury pokojowej:

Wyjąć jedną ampulko-strzykawkę z lodówki i pozostawić w temperaturze pokojowej przez co najmniej 30 minut przed wstrzyknięciem.

Jest to ważne, ponieważ wstrzyknięcie leku będzie łatwiejsze i bardziej komfortowe.

- **Nie** zdejmować nasadki igły do chwili wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** stosować źródeł ciepła, jak np. kuchenka mikrofalowa lub gorąca woda, do ogrzania leku Benepali.

4. Wybrać miejsce wstrzyknięcia:



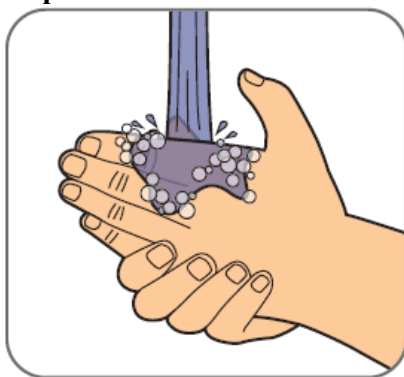
Lek Benepali w ampulko-strzykawce jest przeznaczony do wstrzyknięcia podskórnego. Należy go wstrzykiwać w udo, brzuch lub tylną część ramienia (patrz ilustracja po lewej). Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia.

W przypadku wstrzykiwania leku w brzuch należy wybrać miejsce oddalone o co najmniej 5 cm od pępka.

- **Nie** wstrzykiwać w miejsca, które są zaczerwienione, twarde, występują na nich siniaki lub są tkliwe na dotyk.
- **Nie** wstrzykiwać w blizny ani rozstępy.
- Jeżeli pacjent choruje na łuszczycę, **nie** wstrzykiwać leku w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami lub objęte zmianami.

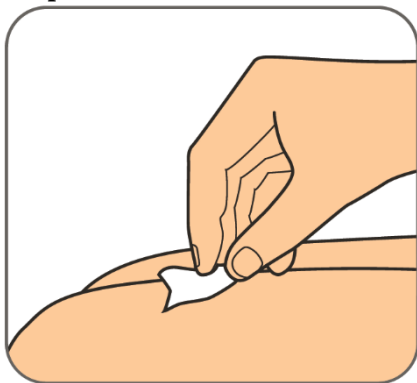
B. Etapy wstrzykiwania

Etap 1:



Umyć ręce wodą i mydłem.

Etap 2:

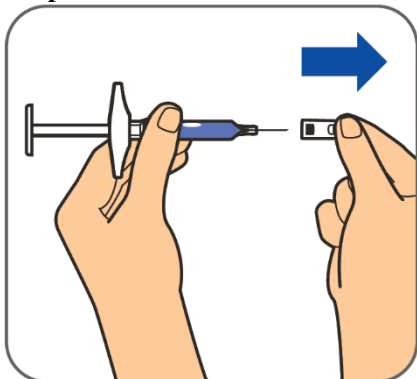


Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.

Wytyczne dotyczące wyboru miejsca wstrzyknięcia, patrz „Wybrać miejsce wstrzyknięcia”.

- **Nie** dotykać ponownie tego miejsca przed wstrzyknięciem leku.

Etap 3:

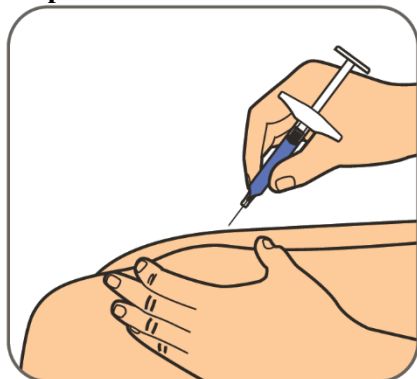


Ściągnąć prosto nasadkę igły i wyrzucić ją do kosza lub pojemnika na ostre odpady.

Wytyczne dotyczące wyboru miejsca wstrzyknięcia, patrz „Wybrać miejsce wstrzyknięcia”.

- **Nie** skręcać ani nie wyginać nasadki igły podczas jej zdejmowania, ponieważ może to uszkodzić igłę.
- **Nie** dotykać tłoka podczas zdejmowania nasadki igły.
- **Nigdy nie nakładać z powrotem nasadki igły.**

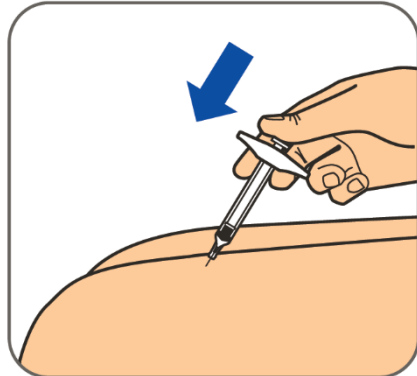
Etap 4:



Delikatnie ścisnąć fałd skóry w oczyszczonym miejscu wstrzyknięcia. Ampułko-strzykawkę trzymać pod kątem 45 stopni do skóry. Szybkim, zdecydowanym ruchem wprowadzić igłę całkowicie do skóry.

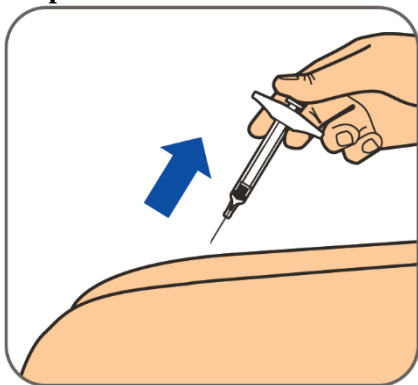
Po całkowitym wprowadzeniu igły można puścić ściśniętą skórę.

Etap 5:



Powoli wciskać tłok w celu wstrzyknięcia całego roztworu Benepali.

Etap 6:



Gdy strzykawka jest pusta, wyjąć igłę ze skóry pod takim samym kątem, jak była wprowadzona.

- **Nigdy** nie nakładać z powrotem nasadki igły. Ponowne nałożenie nasadki mogłoby prowadzić do ukłucia igłą.

Usuwanie:



Usunąć całą strzykawkę w zatwierdzonym pojemniku na ostre odpady.

Należy zwrócić się do lekarza po instrukcje, w jaki sposób prawidłowo usuwać pełen pojemnik na ostre odpady.

Pojemniki na ostre odpady można otrzymać w lokalnej aptece.

- **Nie** wyrzucać pojemnika na ostre odpady z odpadami domowymi.
- **Nie** poddawać recyklingowi.
- **Nie** używać ponownie ampułko-strzykawki Benepali.
- **Pojemnik należy zawsze przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.**

C. Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia

W przypadku wystąpienia krwawienia w miejscu wstrzyknięcia należy docisnąć gazę w miejscu wstrzyknięcia.

- **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia.

W razie potrzeby można zakryć miejsce wstrzyknięcia plastrem.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Benepali 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce etanercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę dla pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Benepali.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Benepali i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Benepali
3. Jak stosować lek Benepali
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Benepali
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia (patrz na odwrocie strony)

1. Co to jest lek Benepali i w jakim celu się go stosuje

Lek Benepali zawiera substancję czynną etanercept.

Benepali jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Benepali powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Benepali może być stosowany w leczeniu:

- **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim;
- **łuszcycowego zapalenia stawów**;
- ciężkiej **osiowej spondyloartropatii**, w tym **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**;
- **łuszczycy zwykłej** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim.

Lek Benepali jest stosowany zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** Benepali jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Benepali może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Benepali stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z **łuszcycowym zapaleniem stawów** atakującym wiele stawów lek Benepali może spowodować poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów, u których występuje **wielostawowy symetryczny ból lub obrzęk stawów** (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Benepali może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Benepali wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
- Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat i masie ciała wynoszącej 62,5 kg i powyżej.
- Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat i masie ciała wynoszącej 62,5 kg i powyżej.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku od 12 lat i masie ciała wynoszącej 62,5 kg i powyżej w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczyca zwyklej o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat i masie ciała wynoszącej 62,5 kg i powyżej, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Benepali

Kiedy nie stosować leku Benepali

- jeśli pacjent lub dziecko ma **uczulenie na etanercept** lub którykolwiek z pozostałych **składników tego leku** (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Benepali i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju **ciężkiego zakażenia krwi** zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma **jakikolwiek zakażenie**. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Benepali należy omówić to z lekarzem.

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Benepali i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Benepali.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości u pacjenta lub dziecka nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję

o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Benepali.

- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Benepali, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Benepali. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie dla pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza, czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują lub kiedykolwiek chorowali na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Benepali, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B leczenie lekiem Benepali może spowodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy przestać stosować lek Benepali.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Benepali w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Benepali.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje, czy leczenie lekiem Benepali jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Benepali.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Benepali należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu. Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka. Dzieci i dorośli przyjmujący Benepali mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu. U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali etanercept lub inne leki działające w ten sam sposób jak etanercept, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu. U niektórych pacjentów otrzymujących lek Benepali wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Benepali należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje, czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Benepali nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera:** Benepali nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy poinformować lekarza o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Benepali.
- **Szczepienia:** W trakcie stosowania leku Benepali nie należy podawać niektórych szczepionek,

takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek szczepionki.

Dzieci i młodzież

Lek Benepali nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 62,5 kg.

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Benepali. W trakcie stosowania leku Benepali, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek szczepionki.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Benepali u dzieci w wieku poniżej 2 lat i masie ciała poniżej 62,5 kg z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat i masie ciała poniżej 62,5 kg z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczykowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat i masie ciała poniżej 62,5 kg z łuszczyką.

Lek Benepali a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta dorosłego lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent dorosły lub dziecko planuje przyjmować (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę).

Nie wolno stosować jednocześnie leku Benepali z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobietom zdolnym do zajścia w ciążę należy doradzić stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Benepali oraz przez trzy tygodnie po zakończeniu leczenia.

Benepali należy stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne.

Jeżeli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek Benepali, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo, wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży etanercept w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały etanerceptu ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży etanercept. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy korzyści ze stosowania tego leku przewyższają potencjalne zagrożenie dla nienarodzonego dziecka. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka chce karmić piersią podczas stosowania leku Benepali. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest aby powiedzieć lekarzom i innym członkom fachowego personelu medycznego o stosowaniu leku Benepali w trakcie ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak dostępnych informacji, czy stosowanie leku Benepali wywiera wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Benepali zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 50 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Benepali

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Benepali.

Stosowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczykowe zapalenie stawów oraz osiowa spondyloartropatia, w tym zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka to 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych.

Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Benepali.

Łuszczyca zwykła

Zazwyczaj stosowana dawka to 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o stosowaniu leku Benepali i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Benepali nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu stosowania leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju choroby.

Lekarz dobierze odpowiednią dawkę leku dla dziecka oraz wybierze odpowiednią moc leku etanercept.

Dzieci i młodzież o masie ciała wynoszącej 62,5 kg mogą otrzymywać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu za pomocą ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza.

Dostępne są inne produkty zawierające etanercept w postaciach odpowiednich dla dzieci.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat o masie ciała wynoszącej 62,5 kg lub powyżej lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat o masie ciała wynoszącej 62,5 kg lub powyżej, zalecana dawka to 25 mg podawana dwa razy w tygodniu lub 50 mg podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat o masie ciała wynoszącej 62,5 kg lub powyżej, zazwyczaj stosowana dawka leku Benepali wynosi 50 mg która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Benepali nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek Benepali podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (podanie podskórne).

Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu wstrzykiwania leku Benepali znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja użycia”. Roztworu leku Benepali nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia,

kiedy należy stosować Benepali.

Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku Benepali

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Benepali (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą**. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Benepali

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania leku Benepali

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Benepali.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące)

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Benepali, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Ciężkie działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej.

- Objawy **ciężkiego zakażenia** (w tym zapalenia płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów oraz zakażenia krwi), takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub błądź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **niewydolności serca** lub **nasilenia niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.

- Objawy **nowotworów**: Nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy tocznia lub zespołu toczniopodobnego, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych**, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Inne działania niepożądane

Znane działania niepożądane leku Benepali obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości:

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10)
zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk) (po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej; u niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia; ból głowy).
- **Często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10)
reakcje alergiczne; gorączka; wysypka; swędzenie; przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).
- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 100)
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaju krwinek białych); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); miejscowe obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często); skurcze i ból brzucha, biegunka, utrata masy ciała lub krew w stolcu (objawy choroby jelit).
- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 1 000)
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; tocień lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczenia się skóry; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w

płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-białoczerwona wysypka i (lub) nitkowate białe-szare linie na błonach śluzowych]; zakażenia oportunistyczne (obejmujące gruźlicę i zakażenia występujące w przypadku obniżenia odporności na chorobę); rumień wielopostaciowy (zapalna wysypka skórna); zapalenie naczyń skóry (zapalenie naczyń krwionośnych w skórze); uszkodzenie nerwów, w tym zespół Guillain-Barré (poważne schorzenie, które może wpłynąć na oddychanie i spowodować uszkodzenie narządów ciała); uszkodzenie niewielkich filtrów wewnątrz nerek, prowadzące do nieprawidłowej czynności nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10 000): zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym; toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zagrożająca życiu choroba skóry).
- **Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) Rak z komórek Merkla (rodzaj raka skóry); mięsak Kaposiego (rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórą); Listeria (zakażenie bakteryjne).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Benepali

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie ampulko-strzykawki po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampulko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu strzykawki z lodówki **należy poczekać około 30 minut, aby roztwór leku Benepali w strzykawce osiągnął temperaturę pokojową**. Nie należy ogrzewać jej w żaden inny sposób. Zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu leku.

Benepali może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 30°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 31 dni, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli Benepali nie zostanie zużyty w ciągu 31 dni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy Benepali wyrzucić (nie dłużej niż 31 dni od wyjęcia z lodówki).

Należy sprawdzić wygląd roztworu w strzykawce. Roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasnożółty i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząstki białek. Taki wygląd leku Benepali jest prawidłowy. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząstki inne niż opisane powyżej. W przypadku wątpliwości związanych z wyglądem roztworu należy skontaktować się z farmaceutą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Benepali

- Substancją czynną jest etanercept. Każda ampułko-strzykawka zawiera 50 mg etanerceptu.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, chlorek sodu, sodu diwodorofosforan jednowodny, wodorofosforan disodowy siedmiowodny, woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Benepali zawiera sól”).

Jak wygląda lek Benepali i co zawiera opakowanie

Lek Benepali dostępny jest w postaci ampułko-strzykawki zawierającej przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasnożółty roztwór do wstrzykiwań (wstrzykiwań).

Lek Benepali jest dostępny w opakowaniach zawierających 4 ampułko-strzykawki i opakowaniach zbiorczych składających się z 3 pudełek, zawierających po 4 ampułko-strzykawki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

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

France

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

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ö sterreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 407

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Instrukcja użycia

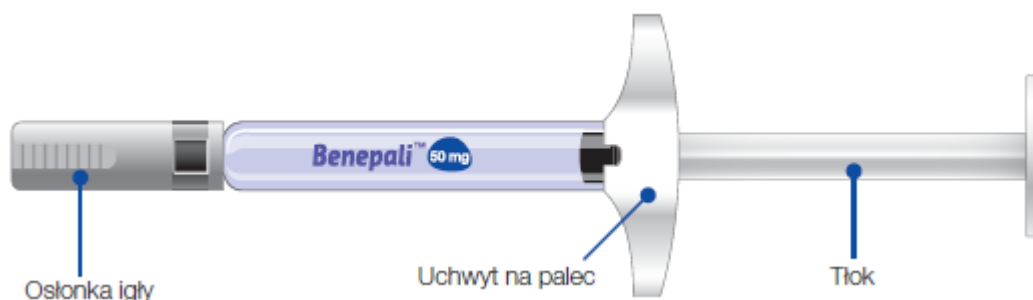
Przed rozpoczęciem stosowania leku Benepali i za każdym kolejnym razem, gdy lek jest ponownie przepisywany, należy przeczytać niniejszą instrukcję użycia. Może ona zawierać nowe informacje.

- **Nie** podejmować samodzielnego wykonania wstrzyknięcia, zanim lekarz lub pielęgniarka nie pokażą pacjentowi, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcie.

Jednorazowa ampulko-strzykawka zawiera dawkę 50 mg leku Benepali.

Znaleźć dobrze oświetlone, czyste miejsce i zebrać wszystkie potrzebne przedmioty:

- **Nowa ampulko-strzykawka Benepali**



- **Nie** wstrząsać ampulko-strzykawką.

Niedolączone do opakowania:

- **1 wacik nasączony alkoholem, gazik i plaster**



- **Pojemnik na ostre odpady**



A. Przed rozpoczęciem

1. Skontrolować ampulko-strzykawkę:

Sprawdzić datę ważności podaną na etykiecie ampulko-strzykawki.

- **Nie** używać ampulko-strzykawki po upływie terminu ważności.
- **Nie** używać ampulko-strzykawki, jeśli była upuszczona na twardą powierzchnię. Może to spowodować uszkodzenie elementów wewnątrz ampulko-strzykawki.
- **Nie** używać ampulko-strzykawki, jeśli nie ma nasadki igły lub nie jest ona mocno osadzona.

2. Skontrolować roztwór:

Obejrzeć lek w ampulko-strzykawce.

Lek powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasnożółty i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząstki białek.

- **Nie stosować** roztworu, jeżeli ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząstki inne niż opisane powyżej.

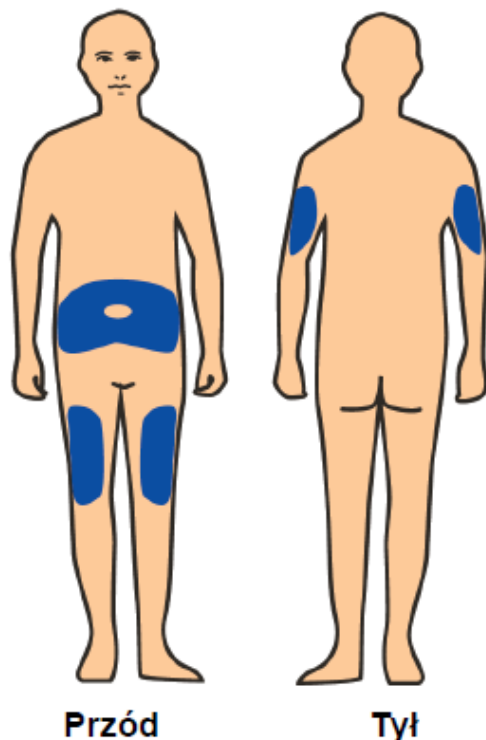
3. Pozostawić lek do osiągnięcia temperatury pokojowej:

Wyjąć jedną ampulko-strzykawkę z lodówki i pozostawić w temperaturze pokojowej przez co najmniej 30 minut przed wstrzyknięciem.

Jest to ważne, ponieważ wstrzyknięcie leku będzie łatwiejsze i bardziej komfortowe.

- **Nie** zdejmować nasadki igły do chwili wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** stosować źródeł ciepła, jak np. kuchenka mikrofalowa lub gorąca woda, do ogrzania leku Benepali.

4. Wybrać miejsce wstrzyknięcia:



Lek Benepali w ampulko-strzykawce jest przeznaczony do wstrzyknięcia podskórnego. Należy go wstrzykiwać w udo, brzuch lub tylną część ramienia (patrz ilustracja po lewej).

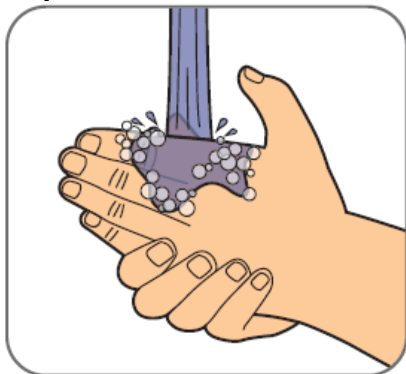
Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia.

W przypadku wstrzykiwania leku w brzuch należy wybrać miejsce oddalone o co najmniej 5 cm od pępka.

- **Nie** wstrzykiwać w miejsca, które są zaczerwienione, twarde, występują na nich siniaki lub są tkliwe na dotyk.
- **Nie** wstrzykiwać w blizny ani rozstępy.
- Jeżeli pacjent choruje na łuszczycę, **nie** wstrzykiwać leku w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami lub objęte zmianami.

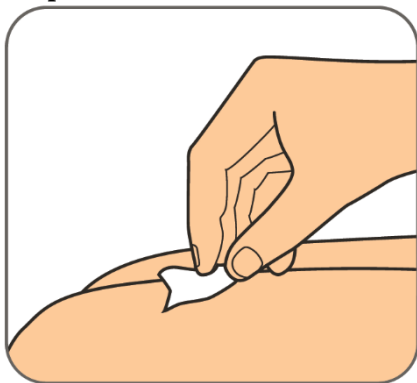
B. Etapy wstrzykiwania

Etap 1:



Umyć ręce wodą i mydłem.

Etap 2:

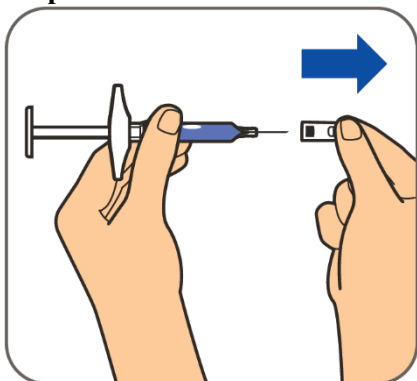


Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.

Wytyczne dotyczące wyboru miejsca wstrzyknięcia, patrz „Wybrać miejsce wstrzyknięcia”.

- **Nie** dotykać ponownie tego miejsca przed wstrzyknięciem leku.

Etap 3:

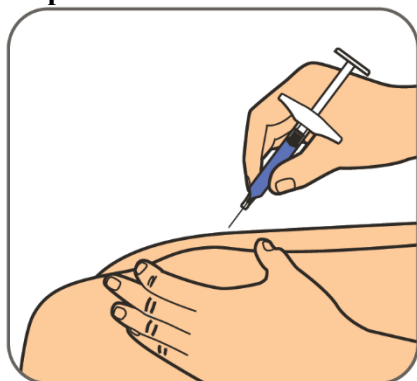


Ściągnąć prosto nasadkę igły i wyrzucić ją do kosza lub pojemnika na ostre odpady.

Wytyczne dotyczące wyboru miejsca wstrzyknięcia, patrz „Wybrać miejsce wstrzyknięcia”.

- **Nie** skręcać ani nie wyginać nasadki igły podczas jej zdejmowania, ponieważ może to uszkodzić igłę.
- **Nie** dotykać tłoka podczas zdejmowania nasadki igły.
- **Nigdy nie nakładać z powrotem nasadki igły.**

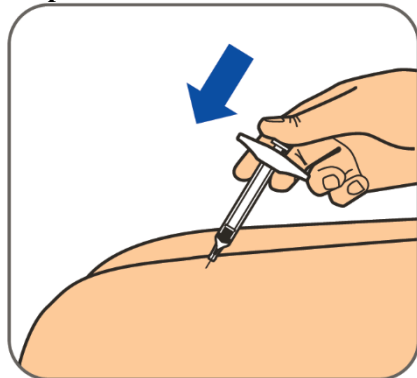
Etap 4:



Delikatnie ścisnąć fałd skóry w oczyszczonym miejscu wstrzyknięcia. Ampułko-strzykawkę trzymać pod kątem 45 stopni do skóry. Szybkim, zdecydowanym ruchem wprowadzić igłę całkowicie do skóry.

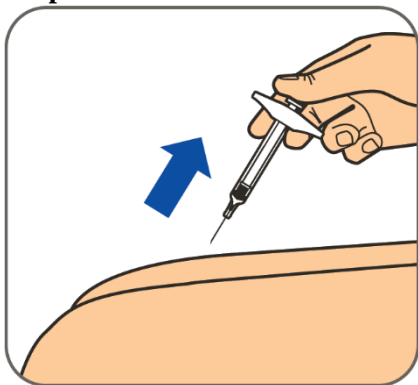
Po całkowitym wprowadzeniu igły można puścić ściśniętą skórę.

Etap 5:



Powoli wciskać tłok w celu wstrzyknięcia całego roztworu Benepali.

Etap 6:



Gdy strzykawka jest pusta, wyjąć igłę ze skóry pod takim samym kątem, jak była wprowadzona.

- **Nigdy** nie nakładać z powrotem nasadki igły. Ponowne nałożenie nasadki mogłoby prowadzić do ukłucia igłą.

Usuwanie:



Usunąć całą strzykawkę w zatwierdzonym pojemniku na ostre odpady.

Należy zwrócić się do lekarza po instrukcje, w jaki sposób prawidłowo usuwać pełen pojemnik na ostre odpady.

Pojemniki na ostre odpady można otrzymać w lokalnej aptece.

- **Nie** wyrzucać pojemnika na ostre odpady z odpadami domowymi.
- **Nie** poddawać recyklingowi.
- **Nie** używać ponownie ampułko-strzykawki Benepali.
- **Pojemnik należy zawsze przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.**

C. Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia

W przypadku wystąpienia krwawienia w miejscu wstrzyknięcia należy docisnąć gazę w miejscu wstrzyknięcia.

- **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia.

W razie potrzeby można zakryć miejsce wstrzyknięcia plastrem.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Benepali 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu etanercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę dla pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Benepali.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Benepali i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Benepali
3. Jak stosować lek Benepali
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Benepali
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia (patrz na odwrocie strony)

1. Co to jest lek Benepali i w jakim celu się go stosuje

Lek Benepali zawiera substancję czynną etanercept.

Benepali jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Benepali powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Benepali może być stosowany w leczeniu:

- **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim;
- **łuszczycowego zapalenia stawów**;
- ciężkiej **osiowej spondyloartropatii**, w tym **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**;
- **łuszczycy zwykłej** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim.

Lek Benepali jest stosowany zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** Benepali jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Benepali może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Benepali stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z **łuszczycowym zapaleniem stawów** atakującym wiele stawów lek Benepali może spowodować poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów, u których występuje **wielostawowy symetryczny ból lub obrzęk stawów** (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Benepali może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Benepali wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
- Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat i masie ciała wynoszącej 62,5 kg i powyżej.
- Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat i masie ciała wynoszącej 62,5 kg i powyżej.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku od 12 lat i masie ciała wynoszącej 62,5 kg i powyżej w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczyca zwyklej o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat i masie ciała wynoszącej 62,5 kg i powyżej, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Benepali

Kiedy nie stosować leku Benepali

- jeśli pacjent lub dziecko ma **uczulenie na etanercept** lub którykolwiek z pozostałych **składników tego leku** (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Benepali i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju **ciężkiego zakażenia krwi** zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma **jakikolwiek zakażenie**. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Benepali należy omówić to z lekarzem.

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Benepali i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Benepali.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości u pacjenta lub dziecka nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję

o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Benepali.

- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Benepali, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Benepali. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie dla pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza, czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent lub dziecko chorują lub kiedykolwiek chorowali na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Benepali, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B leczenie lekiem Benepali może spowodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy przestać stosować lek Benepali.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Benepali w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Benepali.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecko. Lekarz zadecyduje, czy leczenie lekiem Benepali jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Benepali.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Benepali należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu. Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka. Dzieci i dorośli przyjmujący Benepali mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu. U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali etanercept lub inne leki działające w ten sam sposób jak etanercept, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu. U niektórych pacjentów otrzymujących lek Benepali wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Benepali należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje, czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Benepali nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości u pacjenta lub dziecka problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera:** Benepali nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy poinformować lekarza o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Benepali.
- **Szczepienia:** W trakcie stosowania leku Benepali nie należy podawać niektórych szczepionek,

takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek szczepionki.

Dzieci i młodzież

Lek Benepali nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 62,5 kg.

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Benepali. W trakcie stosowania leku Benepali, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiegokolwiek szczepionki.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Benepali u dzieci w wieku poniżej 2 lat i masie ciała poniżej 62,5 kg z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat i masie ciała poniżej 62,5 kg z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczykowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat i masie ciała poniżej 62,5 kg z łuszczyką.

Lek Benepali a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta dorosłego lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent dorosły planuje przyjmować (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę).

Nie wolno stosować jednocześnie leku Benepali z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobietom zdolnym do zajścia w ciążę należy doradzić stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Benepali oraz przez trzy tygodnie po zakończeniu leczenia.

Benepali należy stosować podczas ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne.

Jeżeli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek Benepali, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo, wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży etanercept w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały etanerceptu ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały w trakcie ciąży etanercept. Lekarz pomoże pacjentce zdecydować, czy korzyści ze stosowania tego leku przewyższają potencjalne zagrożenie dla nienarodzonego dziecka. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka chce karmić piersią podczas stosowania leku Benepali. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest aby powiedzieć lekarzom i innym członkom fachowego personelu medycznego o stosowaniu leku Benepali w trakcie ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak dostępnych informacji, czy stosowanie leku Benepali wywiera wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Benepali zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 50 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Benepali

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Benepali.

Stosowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczykowe zapalenie stawów oraz osiowa spondyloartropatia, w tym zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka to 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych.

Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Benepali.

Łuszczyca zwykła

Zazwyczaj stosowana dawka to 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości stosowania leku Benepali i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Benepali nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu stosowania leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju choroby.

Lekarz dobierze odpowiednią dawkę leku dla dziecka oraz wybierze odpowiednią moc leku etanercept.

Dzieci i młodzież o masie ciała wynoszącej 62,5 kg mogą otrzymywać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu za pomocą ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza.

Dostępne są inne produkty zawierające etanercept w postaciach odpowiednich dla dzieci.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat o masie ciała wynoszącej 62,5 kg lub powyżej lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat o masie ciała wynoszącej 62,5 kg lub powyżej, zalecana dawka to 25 mg podawana dwa razy w tygodniu lub 50 mg podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat o masie ciała wynoszącej 62,5 kg lub powyżej, zazwyczaj stosowana dawka leku Benepali wynosi 50 mg która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Benepali nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek Benepali podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (podanie podskórne).

Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu wstrzykiwania leku Benepali znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja użycia”. Roztworu leku Benepali nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia,

kiedy należy stosować Benepali.

Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku Benepali

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Benepali (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą**. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Benepali

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania leku Benepali

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Benepali.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące)

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Benepali, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Ciężkie działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej.

- Objawy **ciężkiego zakażenia** (w tym zapalenia płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów oraz zakażenia krwi), takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub błądź.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **niewydolności serca** lub **nasilenia niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.

- Objawy **nowotworów**: Nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy tocznia lub zespołu toczniopodobnego, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych**, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Inne działania niepożądane

Znane działania niepożądane leku Benepali obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10)
zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk) (po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej; u niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia; ból głowy.
- **Często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10)
reakcje alergiczne; gorączka; wysypka; swędzenie; przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).
- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 100)
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaju krwinek białych); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); miejscowe obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub białe plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często); skurcze i ból brzucha, biegunka, utrata masy ciała lub krew w stolcu (objawy choroby jelit).
- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 1 000)
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; tocień lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczenia się skóry; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w

płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-białe wysypka i (lub) nitkowate białe linie na błonach śluzowych]; zakażenia oportunistyczne (obejmujące gruźlicę i zakażenia występujące w przypadku obniżenia odporności na chorobę); rumień wielopostaciowy (zapalna wysypka skórna); zapalenie naczyń skóry (zapalenie naczyń krwionośnych w skórze); uszkodzenie nerwów, w tym zespół Guillain-Barré (poważne schorzenie, które może wpłynąć na oddychanie i spowodować uszkodzenie narządów ciała); uszkodzenie niewielkich filtrów wewnątrz nerek, prowadzące do nieprawidłowej czynności nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10 000)
zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zagrożająca życiu choroba skóry).
- **Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Rak z komórek Merkla (rodzaj raka skóry); mięsak Kaposiego (rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórą); Listeria (zakażenie bakteryjne).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Benepali

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie wstrzykiwacza po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacze w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu wstrzykiwacza z lodówki **należy poczekać około 30 minut, aby roztwór leku Benepali we wstrzykiwaczu osiągnął temperaturę pokojową**. Nie należy ogrzewać jej w żaden inny sposób. Zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu leku.

Benepali może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 30°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 31 dni, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli Benepali nie zostanie zużyty w ciągu 31 dni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy Benepali wyrzucić (nie dłużej niż 31 dni od wyjęcia z lodówki).

W przezroczystym okienku kontrolnym należy sprawdzić wygląd roztworu we wstrzykiwaczu. Roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasnożółty i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząstki białek. Taki wygląd leku Benepali jest prawidłowy. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząstki inne niż opisane powyżej. W przypadku wątpliwości związanych z wyglądem roztworu należy skontaktować się z farmaceutą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Benepali

- Substancją czynną jest etanercept. Każdy wstrzykiwacz zawiera 50 mg etanerceptu.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, chlorek sodu, sodu diwodorofosforan jednowodny, wodorofosforan disodowy siedmiowodny, woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Benepali zawiera sól”).

Jak wygląda lek Benepali i co zawiera opakowanie

Lek Benepali dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (roztwór do wstrzykiwań). Wstrzykiwacz zawiera przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasnożółty roztwór do wstrzykiwań (wstrzykiwań).

Lek Benepali jest dostępny w opakowaniach zawierających 4 wstrzykiwacze i opakowaniach zbiorczych składających się z 3 pudełek, zawierających po 4 wstrzykiwacze. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

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

France

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

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ö sterreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 407

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Instrukcja użycia

Przed rozpoczęciem stosowania leku Benepali i za każdym kolejnym razem, gdy lek jest ponownie przepisywany, należy przeczytać niniejszą instrukcję użycia. Może ona zawierać nowe informacje.

- **Nie** podejmować samodzielnego wykonania wstrzyknięcia, zanim lekarz lub pielęgniarka nie pokażą pacjentowi, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcie.

Jednorazowy wstrzykiwacz zawiera dawkę 50 mg leku Benepali.

Znaleźć dobrze oświetlone, czyste miejsce i zebrać wszystkie potrzebne przedmioty:

- **Nowy wstrzykiwacz Benepali**



- **Nie** wstrząsać wstrzykiwaczem.

Niedołączone do opakowania:

- **1 wacik nasączony alkoholem, gazik i plaster**



- **Pojemnik na ostre odpady**



A. Przed rozpoczęciem

1. Skontrolować wstrzykiwacz:

Sprawdzić datę ważności podaną na etykiecie wstrzykiwacza.

- **Nie** używać wstrzykiwacza po upływie terminu ważności.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli był upuszczony na twardą powierzchnię. Może to spowodować uszkodzenie elementów wewnątrz wstrzykiwacza.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli nie ma nasadki igły lub nie jest ona mocno osadzona.

2. Skontrolować roztwór:

Obejrzeć lek przez okienko kontrolne.

Lek powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny lub jasnożółty i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząstki białek.

- **Nie** stosować leku, jeżeli roztwór ma inny kolor, jest mętny lub zawiera cząstki inne niż opisane powyżej.

3. Pozostawić lek do osiągnięcia temperatury pokojowej:

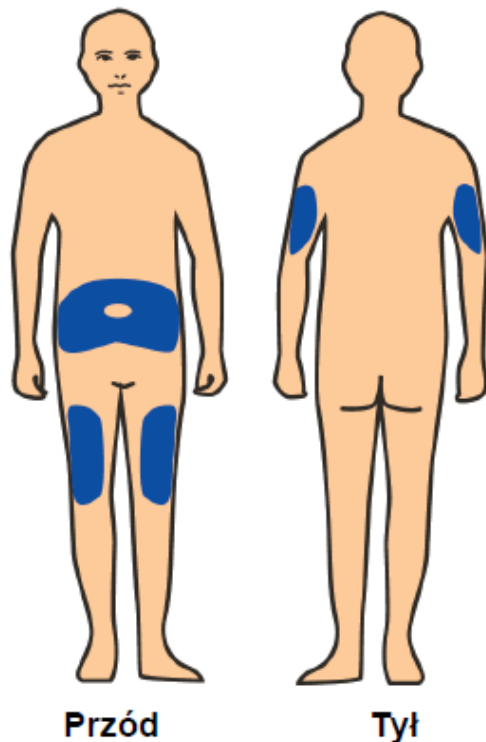
Wyjąć jeden wstrzykiwacz z pudełka tekturowego, przechowywanego w lodówce, i

pozostawić w temperaturze pokojowej przez co najmniej 30 minut przed wstrzyknięciem.

Jest to ważne, ponieważ wstrzyknięcie leku będzie łatwiejsze i bardziej komfortowe.

- **Nie** zdejmować nasadki igły do chwili wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** stosować źródeł ciepła, jak np. kuchenka mikrofalowa lub gorąca woda, do ogrzania leku Benepali.

4. Wybrać miejsce wstrzyknięcia:



Lek Benepali we wstrzykiwaczu jest przeznaczony do wstrzyknięcia podskórnego. Należy go wstrzykiwać w udo, brzuch lub tylną część ramienia (patrz ilustracja po lewej).

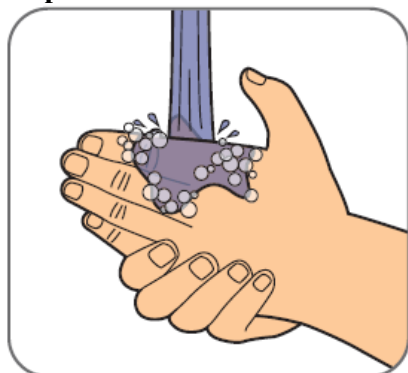
Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia.

W przypadku wstrzykiwania leku w brzuch należy wybrać miejsce oddalone o co najmniej 5 cm od pępka.

- **Nie** wstrzykiwać w miejsca, które są zaczerwienione, twarde, występują na nich siniaki lub są tklive na dotyk.
- **Nie** wstrzykiwać w blizny ani rozstępy.
- Jeżeli pacjent choruje na łuszczycę, **nie** wstrzykiwać leku w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami lub objęte zmianami.

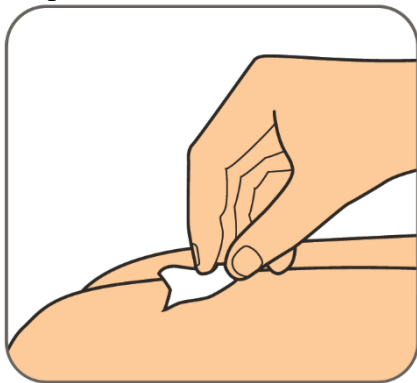
B. Etapy wstrzykiwania

Etap 1:



Umyć ręce wodą i mydłem.

Etap 2:

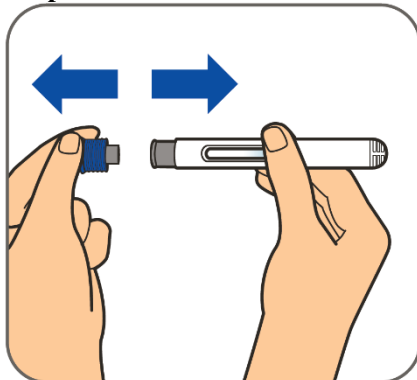


Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.

Wytyczne dotyczące wyboru miejsca wstrzyknięcia, patrz „Wybrać miejsce wstrzyknięcia”.

- **Nie** dotykać ponownie tego miejsca przed wstrzyknięciem leku.

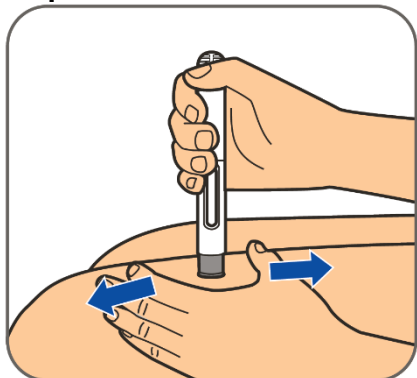
Etap 3:



Ściągnąć prosto nasadkę igły i wyrzucić ją do kosza lub pojemnika na ostre odpady.

- **Nie** skręcać ani nie wyginać nasadki igły podczas jej zdejmowania, ponieważ mogłoby to prowadzić do uszkodzenia igły. Nie nakładać ponownie nasadki na igłę.
- **Nigdy nie nakładać z powrotem nasadki igły.**

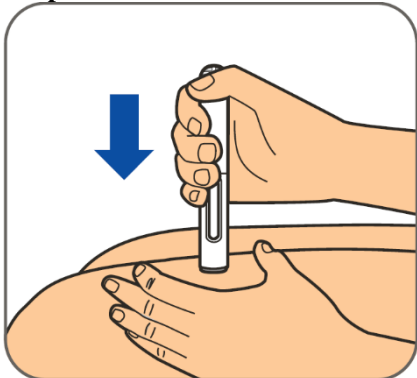
Etap 4:



Delikatnie rozciągnąć skórę w oczyszczonym miejscu wstrzyknięcia. Wstrzykiwacz umieścić pod kątem około 90 stopni do skóry.

- **Nie** ścisnąć skóry.
- Rozciągnięcie skóry powoduje uzyskanie twardej powierzchni.

Etap 5:



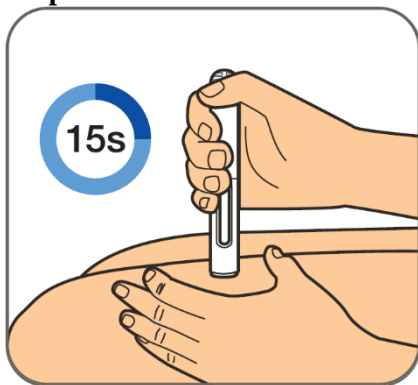
Mocno docisnąć wstrzykiwacz do miejsca wstrzyknięcia w celu rozpoczęcia wstrzyknięcia.

Gdy rozpocznie się wstrzyknięcie, słyszalne będzie kliknięcie przyrządu.

Należy nadal trzymać wstrzykiwacz mocno dociśnięty do miejsca wstrzyknięcia.

Słyszalne będzie drugie kliknięcie przyrządu.

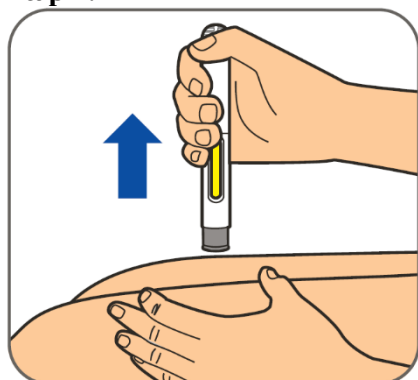
Etap 6:



Po drugim kliknięciu należy powoli policzyć do 15 w celu upewnienia się, że wstrzyknięcie jest zakończone.

- **Nie** zwalniać nacisku na miejsce wstrzyknięcia przed zakończeniem wstrzyknięcia.
- **Nie** poruszać wstrzykiwaczem podczas wstrzyknięcia.

Etap 7:



Wyjąć pusty wstrzykiwacz ze skóry.

Nasadka zabezpieczająca igłę całkowicie zakryje igłę.

Sprawdzić żółty tłok w okienku w celu potwierdzenia podania całej dawki.

Usuwanie:



Usunąć pusty wstrzykiwacz w zatwierdzonym pojemniku na ostre odpady.

Należy zwrócić się do lekarza po instrukcje, w jaki sposób prawidłowo usuwać pełen pojemnik na ostre odpady.

Pojemniki na ostre odpady można otrzymać w lokalnej aptece.

- **Nie** wyrzucać pojemnika na ostre odpady z odpadami domowymi.
- **Nie** poddawać recyklingowi.
- **Pojemnik należy zawsze przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.**

C. Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia

W przypadku wystąpienia krwawienia w miejscu wstrzyknięcia należy docisnąć gazę w miejscu wstrzyknięcia.

- **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia.

W razie potrzeby można zakryć miejsce wstrzyknięcia plastrem.