

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benepali 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.
Benepali 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Soluție injectabilă 50 mg în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 50 mg într-un volum total de 1 ml.

Soluție injectabilă 50 mg în stilou injector (pen) preumplut.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține etanercept 50 mg într-un volum total de 1 ml.

Etanercept este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN în cadrul unui sistem de exprimare pe celulele mamifere, de ovar de hamster chinezesc (OHC). Etanercept reprezintă un dimer al unei proteine chimerice obținută printr-o metodă de inginerie genetică ce constă în cuplarea domeniului de legare extracelulară al receptorului 2 uman al factorului de necroză tumorală (TNFR2/p75) cu domeniul Fc al IgG1 umane. Această componentă Fc conține regiunea de articulară și regiunile CH₂ și CH₃ ale IgG1, dar nu și regiunea CH₁ a acestuia. Etanercept conține 934 aminoacizi și are o masă moleculară aparentă de aproximativ 150 kilodaltoni. Activitatea specifică a etanerceptului este de $1,7 \times 10^6$ unități/mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluția este limpede, incoloră sau de culoare galben deschis și este formulată la un pH de $6,2 \pm 0,3$. Osmolalitatea soluției este de 325 ± 35 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrita reumatoidă

În asociere cu metotrexatul, Benepali este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide aflate în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii, inclusiv metotrexatul (cu excepția cazurilor în care acesta este contraindicat) a fost inadecvat.

Benepali poate fi administrat ca monoterapie în cazurile de intoleranță la metotrexat sau în situațiile în care nu este indicată continuarea tratamentului cu metotrexat.

De asemenea, Benepali este indicat în tratamentul cazurilor de poliartrită reumatoidă severă, activă și progresivă la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.

Singur sau în asociere cu metotrexatul, Benepali și-a demonstrat capacitatea de a reduce rata de progresie a procesului distructiv articular, determinată prin metode radiologice, și de a îmbunătăți funcția fizică.

Artrita psoriazică

Tratamentul artritei psoriazice active și progresive la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat. Etanerceptul și-a demonstrat capacitatea de a îmbunătăți funcția fizică la pacienții cu artrită psoriazică și de a reduce rata de progresie a procesului distructiv la nivelul articulațiilor periferice, determinată prin radiografiile efectuate la pacienții cu subtipuri poliarticulare simetrice ale acestei afecțiuni.

Spondilartrita axială

Spondilita anchilozantă

Tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă activă severă care au prezentat un răspuns inadecvat la tratamentele convenționale.

Spondilartrita axială fără semne radiologice

Tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială severă fără semne radiologice, cu semne obiective de inflamație, indicate de valorile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau dovezi prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), care au avut un răspuns inadecvat la medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS).

Psoriazisul în plăci

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea și supravegherea tratamentului cu Benepali vor fi făcute de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratarea poliartritei reumatoide, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale fără semne radiologice, psoriazisului în plăci. Pacienților cărora li se administrează Benepali trebuie să li se furnizeze Cardul de avertizare a pacientului.

Doze

Poliartrita reumatoidă

Doza recomandată este de 50 mg etanercept administrată o dată pe săptămână (vezi pct. 5.1).

Artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și spondilartrita axială fără semne radiologice

Doza recomandată este de 50 mg etanercept administrată o dată pe săptămână.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

Psoriazisul în plăci

Doza recomandată este de 50 mg etanercept administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu Benepali trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți (vezi pct. 5.1). Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Benepali, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 50 mg o dată pe săptămână.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală și hepatică

Ajustarea dozei nu este necesară.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Ajustarea dozei nu este necesară. Dozele și modul de administrare sunt aceleași ca în cazul adulților cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 ani.

Copii și adolescenți

Administrarea Benepali nu este indicată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Benepali se prezintă numai sub formă de seringă preumplută de 50 mg și stilou injector (pen) preumplut de 50 mg, în timp ce doza de etanercept recomandată la copii și adolescenți este de 0,8 mg/kg greutate corporală, administrată o dată pe săptămână, sub formă liofilizată.

Sunt disponibile alte medicamente care conțin etanercept cu forme de administrare a dozelor adecvate pentru copii și adolescenți.

Mod de administrare

Benepali se administrează prin injecție subcutanată (vezi pct. 6.6).

La pct. 7 al prospectului, „Instrucțiuni de utilizare”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sepsis sau risc de sepsis.

Nu trebuie să fie inițiat un tratament cu Benepali la pacienții cu infecții active, inclusiv infecții cronice sau localizate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria medicamentului administrat trebuie înregistrate în mod clar (sau menționate) în fișa pacientului.

Infecții

Înainte, în timpul și după tratamentul cu Benepali, pacienții trebuie evaluați în vederea depistării infecțiilor, luându-se în considerare faptul că timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al etanerceptului este de aproximativ 70 ore (cu variații între 7 și 300 ore).

În cazul utilizării etanerceptului au fost raportate infecții grave, stări de sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste, incluzând infecții fungice invazive, listerioză și legioneloză (vezi pct. 4.8). Aceste infecții au fost provocate de bacterii, micobacterii, fungi, virusuri și paraziți (incluzând protozoare). În unele cazuri, nu au fost identificate anumite infecții fungice și alte infecții oportuniste, ceea ce a condus la întârzierea administrării tratamentului adecvat și uneori la deces. Când se evaluează pacienții pentru riscul de apariție a infecțiilor, trebuie luat în considerare riscul acestora pentru infecții oportuniste relevante (de exemplu, expunere la micoze endemice).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu Benepali trebuie monitorizați îndeaproape. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție gravă, administrarea Benepali trebuie să fie oprită. Siguranța și eficacitatea etanerceptului la pacienții cu infecții cronice nu au fost evaluate. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută atunci când iau în considerare utilizarea Benepali la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice, sau care prezintă stări de fond ce îi pot

predispune la infecții, cum sunt diabetul zaharat în stadiu avansat sau insuficient controlat.

Tuberculoză

La pacienții cărora li s-a administrat etanercept s-au raportat cazuri de tuberculoză activă, incluzând tuberculoză miliară și tuberculoză cu localizări extra-pulmonare.

Înainte de începerea tratamentului cu Benepali, toți pacienții trebuie evaluați în vederea depistării atât a tuberculozei active, cât și a celei inactivă („latente”). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedente personale de tuberculoză sau posibile contacte anterioare cu pacienți cu tuberculoză și la tratamente imunosupresoare precedente și/sau curente. La toți pacienții trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul de avertizare a pacientului. Se amintește medicilor prescripitori despre riscul rezultatelor fals negative ale testelor cutanate la tuberculină, în special la pacienții care au afecțiuni grave sau care sunt imunocompromiși.

Tratamentul cu Benepali nu trebuie inițiat dacă este diagnosticată tuberculoza activă. Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), trebuie inițiat tratamentul tuberculozei latente, prin administrarea terapiei antituberculoase, înainte de începerea tratamentului cu Benepali și în conformitate cu recomandările locale. În acest caz trebuie evaluat foarte atent raportul beneficiu/risc al terapiei cu Benepali.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă apar semne sau simptome sugestive de tuberculoză (de exemplu: tuse persistentă, cașexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu Benepali.

Reactivarea hepatitei B

S-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții infectați anterior cu virusul hepatitic B (VHB) și cărora li s-au administrat simultan antagoniști de TNF, inclusiv etanercept. Acestea includ raportări ale reactivării hepatitei B la pacienții care au fost depistați anti-HBc pozitivi, dar HBsAg negativi. Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției cu VHB înainte de începerea tratamentului cu Benepali. Pacienților care au fost depistați pozitivi pentru infecția cu VHB li se recomandă să se adreseze unui medic cu experiență în tratamentul hepatitei B. Se impune prudență când se administrează Benepali la pacienți infectați anterior cu VHB. Acești pacienți trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe durata tratamentului și timp de câteva săptămâni după încetarea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate provenite de la pacienții infectați cu VHB și tratați cu terapie antivirală în asociere cu terapie cu antagoniști de TNF. La pacienții care dezvoltă infecții cu VHB, administrarea Benepali trebuie oprită și trebuie inițiată terapia antivirală eficientă, cu tratament de susținere adecvat.

Agravarea hepatitei C

Au existat raportări privind agravarea hepatitei C la pacienții cărora li se administrează etanercept. Benepali trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de hepatită C.

Tratamentul asociat cu anakinra

Administrarea concomitentă de etanercept și anakinra a fost asociată cu un risc crescut de infecții grave și de neutropenie, în comparație cu tratamentul cu etanercept în monoterapie. Această asociere terapeutică nu a prezentat un beneficiu clinic sporit. Prin urmare, utilizarea asociată a Benepali și anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 4.8)

Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă de abatacept și etanercept a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a prezentat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Reacții alergice

Reacțiile alergice asociate administrării etanerceptului au fost raportate în mod frecvent. Reacțiile alergice au inclus angioedem și urticarie; au existat cazuri de reacții grave. În cazul apariției unei reacții alergice sau anafilactice grave, administrarea Benepali trebuie întreruptă imediat, cu inițierea unui tratament adecvat.

Imunosupresie

Există posibilitatea ca antagoniștii de TNF, inclusiv etanercept, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și malignităților, întrucât TNF mediază reacția inflamatorie și modulează răspunsurile imune celulare. În cadrul unui studiu pe 49 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, tratați cu etanercept, nu a apărut niciun indiciu de diminuare a hipersensibilității întârziate, de diminuare a valorilor de imunoglobulină sau de modificare a numerelor populațiilor de celule efectoare.

Doi pacienți cu artrită juvenilă idiopatică au dezvoltat o infecție cu varicelă însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele. În cazul pacienților care au suferit o expunere semnificativă la virusul varicelei trebuie să se întrerupă temporar tratamentul cu Benepali și trebuie avut în vedere tratamentul profilactic cu imunoglobulină specifică virusului varicelo-zosterian.

La pacienții cu imunosupresie nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu etanercept.

Malignități și alte tulburări limfoproliferative

Malignități solide și hematopoietice (cu excepția cancerelor cutanate)

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânelui și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.8).

În secțiunile controlate ale studiilor clinice efectuate asupra antagoniștilor de TNF au fost observate mai multe cazuri de limfom în rândul pacienților cărora li s-a administrat un antagonist de TNF decât în rândul pacienților din grupul de control. Cu toate acestea, apariția acestor cazuri a fost rară, iar perioada de urmărire a fost mai scurtă în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament cu antagonist de TNF. În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști de TNF. În cazul pacienților cu poliartrită reumatoidă care prezintă o formă prelungită, cu un nivel înalt de activitate al bolii inflamatorii, există un risc fundamental crescut de apariție a limfoamelor și leucemiei, ceea ce complică evaluarea riscului.

Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul dezvoltării de limfoame, leucemie sau alte malignități hematopoietice sau solide la pacienții tratați cu un antagonist de TNF. Trebuie adoptată o atitudine precaută atunci când se are în vedere instituirea tratamentului cu antagoniști de TNF la pacienții cu afecțiuni maligne în antecedente sau continuarea acestui tratament la pacienții care dezvoltă o afecțiune malignă.

În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârsta sub 22 ani) tratați cu antagoniști de TNF (inițierea tratamentului la vârste ≤ 18 ani), inclusiv etanercept. Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de diverse afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, asociate de obicei cu imunosupresia. Nu poate fi exclus un anumit risc de dezvoltare a afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști de TNF.

Cancere cutanate

Melanomul și cancerul cutanat, altul decât melanomul (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) s-au raportat la pacienți cărora li s-au administrat antagoniști de TNF, incluzând etanercept. Cu o frecvență foarte mică, după punerea pe piață s-au raportat cazuri de carcinom cu celule Merkel la pacienții cărora li s-a administrat etanercept. Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

Asociind rezultatele studiilor clinice controlate s-au observat mai multe cazuri de NMSC la pacienții cărora li s-a administrat etanercept, în comparație cu pacienții din grupul de control, în special la pacienții cu psoriazis.

Vaccinări

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu Benepali. Nu există date disponibile privind transmiterea secundară a infecției prin vaccinuri vii la pacienții cărora li se administrează etanercept. În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu artrită psoriazică, 184 de pacienți au primit, de asemenea, și un vaccin multivalent pneumococic polizaharidic, în săptămâna 4. În cadrul acestui studiu, majoritatea pacienților cu artrită psoriazică cărora li s-a administrat etanercept au fost capabili să producă un răspuns imunitar eficace, prin intermediul celulelor B, la vaccinul polizaharidic pneumococic, dar titrurile în agregat au fost mai scăzute în mod moderat, un număr mic de pacienți prezentând creșteri ale titrurilor de două ori comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat etanercept. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei constatări.

Formarea de autoanticorpi

Tratamentul cu Benepali poate conduce la formarea de anticorpi autoimuni (vezi pct. 4.8).

Reacții hematologice

În cazul pacienților tratați cu etanercept au fost raportate cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică, dintre care unele cu sfârșit letal. Se recomandă o atitudine precaută în cazul pacienților tratați cu Benepali care prezintă antecedente de discrazie sanguină. Toți pacienții și părinții/apartinătorii legali trebuie să fie avertizați asupra faptului că, în cazul în care pacientul dezvoltă semne și simptome care sugerează o discrazie sanguină sau o infecție (de exemplu febră persistentă, dureri în gât, echimoze, sângerări și paloare) în timpul tratamentului cu Benepali, trebuie să solicite imediat asistență medicală. Acestor pacienți trebuie să li se facă investigații de urgență, incluzând numărătoarea completă a elementelor figurate sanguine; în cazul în care discrazia sanguină se confirmă, tratamentul cu Benepali trebuie oprit.

Tulburări neurologice

Au existat raportări rare de tulburări ale SNC prin demielinizare, la pacienții tratați cu etanercept (vezi pct. 4.8). În plus, au existat raportări foarte rare de polineuropatii demielinizante periferice (incluzând sindromul Guillain-Barré, polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatia demielinizantă și neuropatia motorie multifocală). Deși nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea tratamentului cu etanercept la pacienții cu scleroză multiplă, studiile clinice efectuate cu alți antagoniști de TNF la pacienți cu scleroză multiplă au indicat creșteri ale activității bolii. În cazul prescrierii Benepali la pacienții cu boală demielinizantă pre-existentă sau recentă, precum și la pacienții considerați ca prezentând un risc crescut de a dezvolta o boală demielinizantă, se recomandă o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu, care să includă o evaluare neurologică.

Tratamentul asociat

În cadrul unui studiu clinic controlat cu durata de doi ani la pacienți cu poliartrită reumatoidă, asocierea terapeutică de etanercept și metotrexat nu a furnizat rezultate neașteptate privind siguranța, iar profilul de siguranță al etanerceptului atunci când este administrat în asociere cu metotrexatul s-a dovedit similar cu profilele raportate în studiile care au utilizat etanercept și metotrexat în monoterapie. Sunt în desfășurare studii pe termen lung, cu scopul de a evalua siguranța utilizării acestei asocieri. Nu a fost stabilită siguranța pe termen lung a utilizării etanerceptului în asociere cu alte medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB).

Nu a fost studiată utilizarea etanerceptului în asociere cu alte tratamente sistemice sau cu fototerapie pentru tratamentul psoriazisului.

Insuficiența renală și hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (vezi pct. 5.2), nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; experiența clinică privind acești pacienți este limitată.

Insuficiența cardiacă congestivă

Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută în cazul utilizării Benepali la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață, de cazuri de agravare a ICC la pacienți care utilizau etanercept, cu sau fără prezența unor factori precipitanți identificabili. Două studii clinice de mari dimensiuni, care evaluau utilizarea etanerceptului în cadrul tratamentului ICC, au fost încheiate precoce datorită lipsei de eficacitate. Deși nu au o valoare concludentă, datele furnizate de unul din aceste studii sugerează o posibilă tendință către agravarea ICC la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu etanercept.

Hepatita alcoolică

Într-un studiu de fază II, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 48 pacienți spitalizați cărora li s-a administrat etanercept sau placebo pentru tratamentul hepatitei alcoolice de intensitate moderată până la severă, etanerceptul nu a fost eficient și rata mortalității la pacienții cărora li s-a administrat etanercept a fost semnificativ mai mare după 6 luni. Prin urmare, Benepali nu trebuie utilizat la pacienții pentru tratamentul hepatitei alcoolice. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută când utilizează Benepali la pacienți care au, de asemenea, hepatită alcoolică de intensitate moderată până la severă.

Granulomatoza Wegener

Un studiu controlat cu placebo, în care 89 de pacienți adulți au fost tratați cu etanercept în plus față de tratamentul standard (incluzând ciclofosamidă sau metotrexat, și glucocorticoizi), cu o durată mediană de 25 de luni, nu a indicat etanerceptul ca fiind un tratament eficient pentru granulomatoza Wegener. Incidența afecțiunilor maligne non-cutanate, de diferite tipuri, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu etanercept decât la cei din grupul de control. Benepali nu este recomandat ca tratament al granulomatozei Wegener.

Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet zaharat

Au fost raportate cazuri de hipoglicemie în urma inițierii tratamentului cu etanercept la pacienții care primeau medicație anti-diabetică, necesitând o reducere a medicației anti-diabetice la unii din acești pacienți.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

În studiile de fază 3 referitoare la poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă, nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește evenimentele adverse, evenimentele adverse grave și infecțiile grave survenite la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare care au primit etanercept, comparativ cu pacienții mai tineri. Cu toate acestea, trebuie adoptată o atitudine precaută în cazul tratării vârstnicilor și trebuie acordată o atenție deosebită în ceea ce privește apariția infecțiilor.

Copii și adolescenți

Administrarea Benepali nu este indicată la copii. Datele disponibile pentru tratamentul cu etanercept la copii și adolescenți sunt sumarizate mai jos:

Vaccinări

În măsura posibilului, în cazul copiilor și adolescenților se recomandă actualizarea tuturor imunizărilor, în conformitate cu schemele de imunizare aflate în vigoare, înainte de inițierea tratamentului cu etanercept (vezi Vaccinări, mai sus).

Boala inflamatorie intestinală (BII) și uveita la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică (AJI)

Au fost raportate cazuri de BII și uveită la pacienți cu AJI aflați în tratament cu etanercept (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul asociat cu anakinra

S-a constatat că pacienții adulți tratați cu etanercept și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave, în comparație cu pacienții tratați fie cu etanercept, fie cu anakinra, în monoterapie (date din arhivă).

În plus, în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cărora li s-a administrat metotrexat ca tratament de fond, pacienții tratați cu etanercept și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave (7%) și a neutropeniei, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat etanercept (vezi pct. 4.4 și 4.8). Asocierea terapeutică dintre etanercept și anakinra nu a prezentat un beneficiu clinic crescut și, prin urmare, nu este recomandată.

Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă de abatacept și etanercept a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Tratamentul asociat cu sulfasalazină

În cadrul unui studiu clinic la pacienți adulți cărora li s-au administrat doze stabilite de sulfasalazină, la care s-a asociat tratamentul cu etanercept, pacienții din grupul care a primit asocierea terapeutică au prezentat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a numărului mediu de leucocite, în comparație cu grupurile tratate numai cu etanercept sau numai cu sulfasalazină. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută. Medicii trebuie să dea dovadă de precauție atunci când iau în considerare terapia asociată cu sulfasalazină.

Non-interacțiuni

În cadrul studiilor clinice nu au fost observate interacțiuni în cazul administrării etanerceptului împreună cu glucocorticoizi, salicilați (cu excepția sulfasalazinei), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), analgezice sau metotrexat. Pentru indicații privind vaccinarea, vezi pct. 4.4.

În cadrul studiilor cu metotrexat, digoxină sau warfarină, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic, între medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu Benepali și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

Sarcina

Studiile de toxicitate asupra procesului de dezvoltare, efectuate la șobolan și iepure, nu au evidențiat niciun efect dăunător asupra fătului sau șobolanului nou-născut, datorat etanerceptului. Nu s-au efectuat studii privind utilizarea etanerceptului la femeile gravide. În aceste condiții, Benepali nu este recomandat în timpul sarcinii.

Etanercept traversează placenta și a fost detectat în serul sugarilor născuți din paciente tratate cu etanercept în timpul sarcinii. Impactul clinic al acestui fapt nu este cunoscut; totuși, sugarii pot prezenta un risc crescut de infecții. În general, nu este recomandată administrarea vaccinurilor cu virusuri vii la sugari timp de 16 săptămâni după ultima doză de Benepali administrată mamei.

Alăptarea

S-a raportat că etanerceptul este excretat în laptele uman după administrare subcutanată. La femeile de șobolan care alăptau, după administrare subcutanată, etanerceptul a fost excretat în lapte și a fost detectat în serul puilor alăptați. Întrucât imunoglobulinele, la fel ca multe alte medicamente, pot fi excretate în laptele uman, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe

tratamentul cu Benepali, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind toxicitatea peri- și postnatală a etanerceptului, precum și efectele acestuia asupra fertilității și performanței reproductive generale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacțiile la locul de injectare (cum ar fi durerea, tumefierea, pruritul, eritemul și sângerările la locul injectării), infecții (cum ar fi infecții ale tractului respirator superior, bronșită, infecții ale vezicii urinare și infecții cutanate), reacții alergice, apariția autoanticorpilor, pruritul și febra.

De asemenea, au fost raportate reacții adverse severe în timpul tratamentului cu etanercept. Antagoniștii TNF, cum este etanerceptul, afectează sistemul imunitar, iar utilizarea lor poate afecta mecanismele de apărare ale organismului împotriva infecției și a cancerului. Infecțiile severe afectează mai puțin de 1 din 100 pacienți tratați cu etanercept. Au fost raportate inclusiv infecții letale sau care pot pune viața în pericol și septicemie. De asemenea, în timpul utilizării etanerceptului au fost raportate diferite malignități, printre care cancerul de sân, de plămân, cutanat și ganglionar (limfom).

Reacții adverse grave hematologice, neurologice și autoimune au fost, de asemenea, raportate. Acestea includ și cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică. Reacții de demielinizare la nivelul sistemului nervos central și periferic au fost raportate rar și, respectiv, foarte rar în timpul tratamentului cu etanercept. Au fost raportate cazuri rare de lupus, de afecțiuni asociate cu lupusul și de vasculită.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Lista de reacții adverse prezentată mai jos se bazează pe experiența acumulată în cadrul studiilor clinice efectuate la adulți și al experienței ulterioare punerii pe piață.

În cadrul grupării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate conform criteriului frecvențelor de apariție (numărul de pacienți la care se așteaptă să apară respectiva reacție adversă), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<i>Infecții și infestări:</i>	
Foarte frecvente:	Infecții (incluzând infecții ale tractului respirator superior, bronșită, cistită, infecții cutanate)*
Mai puțin frecvente:	Infecții grave (incluzând pneumonie, celulită, artrită septică, sepsis și infecție parazitara)*
Rare:	Tuberculoză, infecții oportuniste (incluzând infecții invazive fungice, protozoarice, bacteriene, micobacteriene atipice, virale și Legionella)*
Cu frecvență necunoscută:	Listeria, reactivarea hepatitei B
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi):</i>	
Mai puțin frecvente:	Cancere cutanate non-melanom* (vezi pct. 4.4)
Rare:	Limfom, melanom (vezi pct. 4.4)

Cu frecvență necunoscută:	Leucemie, carcinom cu celule Merkel (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>	
Mai puțin frecvente:	Trombocitopenie
Rare:	Anemie, leucopenie, neutropenie, pancitopenie*
Foarte rare:	Anemie aplastică*
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	
Frecvente:	Reacții alergice (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat), formarea de autoanticorpi*
Mai puțin frecvente:	Vasculită sistemică (incluzând vasculită cu anticorpi citoplasmatici antineutrofilici pozitivi)
Rare:	Reacții alergice/anafilactice grave (incluzând angioedem, bronhospasm), sarcoidoză
Cu frecvență necunoscută:	Sindrom de activare macrofagică*, agravarea simptomelor de dermatomiozită
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Rare:	Convulsii Reacții de demielinizare ale SNC care sugerează scleroza multiplă sau stări de demielinizare locală cum sunt nevrita optică și mielita transversă (vezi pct. 4.4)
Foarte rare:	Evenimente demielinizante periferice, inclusiv sindromul Guillain-Barre, polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatie demielinizantă și neuropatie motorie multifocală (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări oculare:</i>	
Mai puțin frecvente:	Uveită, sclerită
<i>Tulburări cardiace:</i>	
Rare:	Agravări ale insuficienței cardiace congestive (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	
Mai puțin frecvente:	Boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară)*
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	
Rare:	Valori crescute ale enzimelor hepatice, hepatită autoimună
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Frecvente:	Prurit
Mai puțin frecvente:	Angioedem, urticarie, erupții cutanate tranzitorii, erupții cutanate psoriaziforme, psoriazis (incluzând psoriazisul incipient sau agravat și cel pustular, în principal palmar și plantar)
Rare:	Vasculită cutanată (incluzând vasculită leucocitoclastică), sindromul Stevens-Johnson, eritem poliform
Foarte rare:	Necroliză epidermică toxică
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	
Rare:	Lupus eritematos cutanat subacut, lupus eritematos discoid, sindrom lupoid
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	
Foarte frecvente:	Reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, echimoze, eritem, prurit, durere, tumefiere)*
Frecvente:	Febră

* vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate, mai jos.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Malignități și alte tulburări limfoproliferative

Au fost observate o sută douăzeci și nouă (129) de noi malignități de diferite tipuri, la 4114 pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați în cadrul studiilor clinice efectuate cu etanercept pentru un timp aproximativ de până la 6 ani, inclusiv 231 de pacienți tratați cu etanercept în asociere cu metotrexat în cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă. Ratele și incidențele de apariție în cadrul acestor studii clinice au fost similare cu cele anticipate pentru populația studiată. Un număr total de 2 malignități a fost raportat în cadrul studiilor clinice cu durata aproximativă de 2 ani, care au inclus 240 de pacienți cu artrită psoriazică tratați cu etanercept. În cadrul studiilor clinice efectuate pe o perioadă mai mare de 2 ani, la 351 de pacienți cu spondilită anchilozantă, au fost raportate 6 malignități la pacienții tratați cu etanercept. La un grup de 2711 pacienți cu psoriazis în plăci tratați cu etanercept în cadrul studiilor dublu-orb și deschise cu durata de până la 2,5 ani au fost raportate 30 malignități și 43 cancere cutanate, altele decât melanomul.

La un grup de 7416 pacienți tratați cu etanercept, incluși în studii privind poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și psoriazisul, au fost raportate 18 limfoame.

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate, de asemenea, diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânului și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.4).

Reacții la locul de injectare

Pacienții cu boli reumatice tratați cu etanercept au prezentat o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor apărute la locul de injectare, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (36% față de 9%). Reacțiile la locul de injectare au apărut, de obicei, în prima lună. Durata lor medie aproximativă a fost de 3 până la 5 zile. În grupurile de tratament cu etanercept, în majoritatea cazurilor de reacții la locul de injectare nu a fost administrat niciun tratament, iar pentru majoritatea pacienților care au primit totuși un tratament acesta a constat în medicamente topice, cum sunt corticosteroizii, sau în antihistaminice orale. În plus, unii pacienți au dezvoltat o revenire a reacțiilor la locul de injectare caracterizată printr-o reacție a pielii la locul ultimei injecții, împreună cu apariția simultană de reacții la locurile de injectare folosite anterior. Aceste reacții au fost, în general, tranzitorii, și nu au revenit pe durata tratamentului.

În cadrul studiilor clinice controlate, la pacienți cu psoriazis în plăci, aproximativ 13,6% dintre pacienții tratați cu etanercept au dezvoltat reacții la locul de injectare, față de 3,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, pe durata primelor 12 săptămâni de tratament.

Infecții grave

În studiile controlate cu placebo nu a fost observată nicio creștere a incidenței infecțiilor grave (letale, care amenință supraviețuirea sau care necesită spitalizare sau tratament antibiotic pe cale intravenoasă). Infecțiile grave au apărut la 6,3% din pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu etanercept timp de cel mult 48 luni. Acestea au inclus abcese (cu diferite localizări), bacteriemie, bronșită, bursită, celulită, colecistită, diaree, diverticulită, endocardită (suspectată), gastroenterită, hepatită B, herpes zoster, ulcer de gambă, infecții bucale, osteomielită, otită, peritonită, pneumonie, pielonefrită, sepsis, artrită septică, sinuzită, infecții cutanate, ulcere cutanate, infecții ale tractului urinar, vasculită și infectarea plăgilor. În cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă, în care pacienții au fost tratați fie cu etanercept în monoterapie, fie cu metotrexat în monoterapie, fie cu etanercept în asociere cu metotrexat, ratele de apariție a infecțiilor grave au fost similare la toate grupurile de tratament. Totuși, nu poate fi exclusă perspectiva ca asocierea dintre etanercept și metotrexat să fie asociată cu o creștere a ratei infecțiilor.

Nu au fost constatate diferențe în ceea ce privește ratele de apariție a infecțiilor între pacienții tratați cu etanercept și cei cărora li s-a administrat placebo pentru psoriazis în plăci în cadrul studiilor placebo-controlate cu durata de până la 24 de săptămâni. Infecțiile grave apărute la pacienții tratați cu etanercept au inclus celulită, gastroenterită, pneumonie, colecistită, osteomielită, gastrită, apendicită, fasciită streptococică, miozită, șoc septic, diverticulită și abcese. În cadrul studiilor efectuate în regim

dublu-orb și în regim deschis la pacienți cu artrită psoriazică, un pacient a raportat o infecție gravă (pneumonie).

În cursul utilizării etanerceptului au fost raportate infecții grave și letale; agenții patogeni raportați au inclus bacterii, micobacterii (inclusiv agentul cauzator al tuberculozei), virusuri și fungi. Unele din aceste infecții au intervenit în primele câteva săptămâni după inițierea tratamentului cu etanercept, la pacienții care prezentau patologii subiacente (de exemplu: diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, antecedente de infecții active sau cronice), în plus față de poliartrita reumatoidă (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Benepali ar putea crește rata mortalității la pacienții cu stare de sepsis instalată.

Infecțiile oportuniste au fost raportate în asociere cu etanercept, incluzând infecții invazive fungice, parazitare (incluzând protozoarice), virale (incluzând herpes zoster), bacteriene (incluzând *Listeria* și *Legionella*) și infecții micobacteriene atipice. Într-un set comun de date provenite din studiile clinice, frecvența generală a infecțiilor oportuniste a fost de 0,09% pentru 15402 subiecți cărora li s-a administrat etanercept. Rata de expunere ajustată a fost de 0,06 evenimente pentru 100 pacienți-ani. În experiența după punerea medicamentului pe piață, aproximativ jumătate dintre toate raportările de caz privind infecțiile oportuniste la nivel mondial au fost infecții fungice invazive. Cel mai frecvent raportate infecții fungice invazive au inclus *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* și *Histoplasma*. Infecțiile fungice invazive au reprezentat mai mult de jumătate din cazurile letale la pacienții care au prezentat infecții oportuniste. Majoritatea raportărilor cu evoluție letală au fost la pacienți cu pneumonie cu *Pneumocystis*, infecții fungice sistemice nespecificate și aspergiloză (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

La pacienții adulți au fost efectuate teste ale mostrelor de ser în scopul detectării autoanticorpilor, în momente diferite. Dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă evaluați pentru prezența anticorpilor antinucleari (AAN), procentul de pacienți care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru AAN ($\geq 1:40$) a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu etanercept (11%) decât în rândul pacienților tratați cu placebo (5%). Procentul pacienților care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru anticorpii anti-ADN dublu catenar a fost, de asemenea, mai mare, atât la dozarea radioimunologică (15% dintre pacienții tratați cu etanercept față de 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo), cât și la testul cu *Crithidia luciliae* (3% dintre pacienții tratați cu etanercept față de niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo). Proporția pacienților tratați cu etanercept care au dezvoltat anticorpi anti-cardiolipină a fost la fel de mare ca și în cazul pacienților tratați cu placebo. Impactul pe termen lung al tratamentului cu etanercept asupra evoluției bolilor autoimune nu este cunoscut.

Au fost raportate cazuri rare de pacienți, incluzând pacienți cu factor reumatoid pozitiv, care au dezvoltat alți autoanticorpi în asociație cu un sindrom lupoid sau cu erupții compatibile, din punct de vedere al aspectului clinic și rezultatelor biopsiei, cu lupusul cutanat subacut sau cu lupusul discoid.

Pancitopenia și anemia aplastică

Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de pancitopenie și anemie aplastică, dintre care unele au avut sfârșit letal (vezi pct. 4.4).

Boala pulmonară interstițială

Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de boală pulmonară interstițială (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), dintre care unele au avut evoluție letală.

Tratamentul asociat cu anakinra

În cadrul studiilor în care pacienților adulți li s-a administrat tratament concomitent cu etanercept și anakinra, s-a observat o rată de apariție a infecțiilor grave mai mare decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat etanercept în monoterapie, iar 2% dintre pacienți (3/139) au dezvoltat neutropenie (numărul absolut al neutrofilelor $< 1000/\text{mm}^3$). Aflat în condiții de neutropenie, un pacient a dezvoltat celulită, care s-a rezolvat după spitalizare (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Copii și adolescenți

Administrarea Benepali nu este indicată la copii. Datele disponibile pentru tratamentul cu etanercept la

populația de pacienți copii și adolescenți sunt sumarizate mai jos:

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

În general, evenimentele adverse apărute la pacienții copii cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare, din punct de vedere al frecvenței de apariție și tipului de reacție, cu cele observate la pacienții adulți. Diferențele față de pacienții adulți, împreună cu alte aspecte particulare, sunt discutate în paragrafele de mai jos.

Tipurile de infecții observate în cadrul studiilor clinice la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, au fost, în general, ușoare până la moderate și concordante cu cele observate în mod obișnuit la populația de pacienți copii și adolescenți din ambulator. Evenimentele adverse grave raportate au inclus varicela însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele (vezi și pct. 4.4), apendicită, gastroenterită, depresie/tulburări de personalitate, ulcer cutanat, esofagită/gastrită, șoc septic cu streptococ de grup A, diabet zaharat de tip I precum și infecții ale țesuturilor moi și infecții ale plăgilor post-operatorii.

În cadrul unui studiu la copii cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, 43 din cei 69 (62%) de copii au suferit o infecție pe durata tratamentului cu etanercept, în 3 luni de studiu (prima parte, în regim deschis), iar frecvența și gravitatea infecțiilor a fost similară la cei 58 de pacienți care au încheiat cele 12 luni de extensie a studiului, cu tratament în regim deschis. Tipurile și proporția evenimentelor adverse întâlnite la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare cu cele observate în cadrul studiilor cu etanercept la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, majoritatea fiind ușoare. Au fost raportate câteva reacții adverse, mai frecvent în rândul celor 69 de pacienți cu artrită juvenilă idiopatică cărora li s-a administrat tratament cu etanercept timp de 3 luni, decât în rândul celor 349 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă. Acestea includ cefalee (19% dintre pacienți, 1,7 evenimente per pacient-an), greață (9%, 1,0 evenimente per pacient-an), durere abdominală (19%, 0,74 evenimente per pacient-an) și vărsături (13%, 0,74 evenimente per pacient-an).

În cadrul studiilor clinice privind artrita juvenilă idiopatică, s-au raportat patru cazuri de sindrom de activare macrofagică.

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de boală inflamatorie intestinală și uveită la pacienți cu AJI aflați în tratament cu etanercept, incluzând un număr foarte mic de cazuri cu reacție pozitivă la readministrare (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

În cadrul unui studiu cu durata de 48 de săptămâni, la 211 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci, reacțiile adverse raportate au fost similare cu cele observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice la pacienți cu poliartrită reumatoidă nu s-a impus necesitatea limitării dozelor din cauza toxicității. Cel mai înalt nivel de dozare evaluat a fost reprezentat de o încărcare intravenoasă de 32 mg/m² urmată de doze subcutanate de 16 mg/m², administrate de două ori pe săptămână. Un pacient cu poliartrită reumatoidă și-a auto-administrat din greșeală o doză subcutanată de 62 mg de etanercept, de două ori pe săptămână timp de 3 săptămâni, fără să înregistreze reacții adverse. Nu există antidot cunoscut pentru etanercept.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), codul ATC: L04AB01

Benepali este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Factorul de necroză tumorală (TNF) reprezintă o citokină dominantă în cadrul procesului inflamator al poliartritei reumatoide. Valorile crescute de TNF se regăsesc, de asemenea, în membrana sinovială și în plăcile psoriazice ale pacienților cu artrită psoriazică, precum și în serul și în țesutul sinovial al pacienților cu spondilită anchilozantă. În cazul psoriazisului în plăci, infiltrarea cu celule inflamatorii, inclusiv cu celule T, conduce la o creștere a valorilor TNF în leziunile psoriazice, comparativ cu valorile existente în pielea neafectată. Etanerceptul este un inhibitor competitiv al legării TNF pe receptorii săi de pe suprafața celulelor, inhibând în acest fel activitatea biologică a TNF. TNF și limfotoxina sunt citokine pro-inflamatorii care se leagă pe două tipuri distincte de receptori de pe suprafața celulară: receptorul factorului de necroză tumorală de 55-kilodaltoni (p55) și cel de 75-kilodaltoni (p75) (TNFR). Ambele tipuri de receptori există în mod natural, atât în forma legată de membrană, cât și în forma solubilă. Se consideră că tipul solubil de TNFR reglează activitatea biologică a TNF.

TNF și limfotoxina se găsesc în principal sub formă de homotrimeri, activitatea lor biologică fiind dependentă de legarea încrucișată cu TNFR de pe suprafața celulară. Receptorii dimerici solubili precum etanerceptul posedă o afinitate pentru TNF mai mare decât a receptorilor monomerici și reprezintă inhibitori competitivi ai legării TNF pe receptorii săi celulari cu un grad de potență semnificativ mai mare. În plus, utilizarea unui fragment Fc imunoglobulinic ca element de fuziune în construcția unui receptor dimeric este de natură să confere un timp de înjumătățire serică mai lung.

Mecanism de acțiune

O mare parte din patologia articulară care intervine în poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, precum și din patologia cutanată care intervine în psoriazisul în plăci, este mediată de molecule pro-inflamatorii, ce fac parte dintr-o rețea cinetică controlată de TNF. Se consideră că mecanismul de acțiune al etanerceptului constă în inhibarea competitivă a legării TNF la TNFR de pe suprafața celulelor, inhibând astfel răspunsurile celulare mediate de TNF și conducând la inactivitatea biologică a TNF. Etanerceptul poate, de asemenea, modula răspunsurile biologice controlate de alte molecule aflate mai jos în cascada funcțională (de exemplu citokine, molecule de adeziune sau proteinaze), a căror acțiune este indusă sau reglată de TNF.

Eficacitate și siguranță clinică

Această secțiune prezintă date obținute în cadrul a patru studii randomizate și controlate, efectuate la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, un studiu la pacienți adulți cu artrită psoriazică, un studiu la pacienți adulți cu spondilită anchilozantă, un studiu la pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice, patru studii la pacienți adulți cu psoriazis în plăci.

Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă

Eficacitatea etanerceptului a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 234 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă la care s-a înregistrat un eșec terapeutic cu cel puțin unul dar nu mai mult de patru medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARAMB). Au fost administrate doze s.c. de 10 mg sau 25 mg de etanercept sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 6 luni consecutive. Rezultatele acestui studiu controlat au fost exprimate în procente de ameliorare a poliartritei reumatoide, utilizând criteriile de răspuns ale *American College of Rheumatology* (ACR).

Răspunsurile ACR 20 și 50 au fost mai mari în cazul pacienților tratați cu etanercept, la 3 și la 6 luni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (ACR 20: etanercept 62% și 59%, placebo

23% și 11% respectiv la 3 și 6 luni; ACR 50: etanercept 41% și 40%, placebo 8% și 5% respectiv la 3 și 6 luni; $p < 0,01$ etanercept față de placebo în toate momentele de referință, atât pentru răspunsul ACR 20 cât și pentru ACR 50).

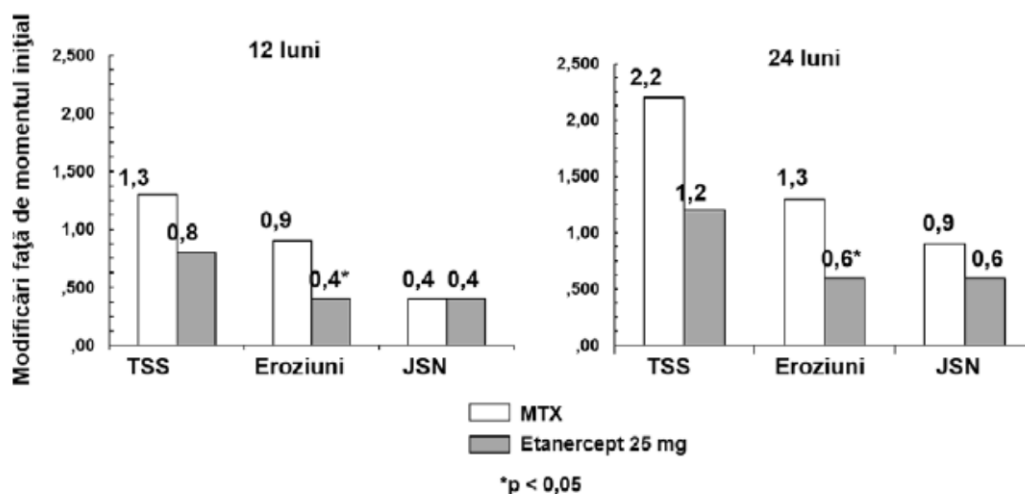
Aproximativ 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat etanercept au obținut un răspuns ACR 70 la 3 și 6 luni, față de mai puțin de 5% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. În rândul pacienților cărora li s-a administrat etanercept, răspunsurile clinice au apărut, în general, în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, ele fiind obținute aproape întotdeauna în decurs de 3 luni. A fost observată o relație doză-răspuns; rezultatele obținute cu doza de 10 mg au fost intermediare între cele obținute cu placebo și cele obținute cu doza de 25 mg. Etanercept a obținut rezultate semnificativ mai bune decât placebo la toate componentele criteriilor ACR, precum și la alte măsurători ale activității poliartritei reumatoide care nu sunt incluse în criteriile de răspuns ACR, precum redoarea matinală. La fiecare 3 luni, pe durata studiului, a fost completat un chestionar de evaluare a sănătății HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), care a inclus aspecte privind invaliditatea, vitalitatea, sănătatea mentală, starea generală de sănătate și subdomeniile stării de sănătate asociate cu poliartrita. Toate subdomeniile HAQ au înregistrat rezultate îmbunătățite la pacienții tratați cu etanercept, în comparație cu pacienții din grupul de control, la 3 și 6 luni.

După întreruperea tratamentului cu etanercept, simptomele poliartritei au revenit, în general, în decurs de o lună. Conform rezultatelor studiilor deschise, reintroducerea tratamentului cu etanercept după o întrerupere de cel mult 24 de luni a condus la obținerea unor răspunsuri de aceeași amploare ca cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat etanercept fără întrerupere. În cadrul extensiilor de studii clinice, efectuate în regim deschis, au fost observate răspunsuri stabile și durabile timp de până la 10 ani la pacienții cărora li s-a administrat etanercept fără întrerupere.

Compararea eficacității etanerceptului cu cea a metotrexatului a reprezentat obiectivul final principal al unui al treilea studiu randomizat, controlat față de medicație activă, cu evaluări radiografice în regim orb, la 632 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă (durată < 3 ani), care nu au primit anterior tratament cu metotrexat. Au fost administrate doze subcutanate (s.c.) de 10 mg sau 25 mg de etanercept, de două ori pe săptămână timp de cel mult 24 de luni. Dozele de metotrexat au fost crescute de la 7,5 mg pe săptămână până la un maximum de 20 mg pe săptămână în primele 8 săptămâni ale studiului, apoi au fost menținute timp de cel mult 24 de luni. În cazul dozei de 25 mg de etanercept, îmbunătățirile clinice, inclusiv începutul acțiunii în decurs de 2 săptămâni, au fost similare cu cele constatate în studiile clinice anterioare, ele fiind menținute pe întreaga durată până la 24 de luni. La momentul inițial pacienții prezentau un grad moderat de invaliditate, tradus prin scoruri ale HAQ de 1,4 până la 1,5. Tratamentul cu doza de 25 mg de etanercept a condus la îmbunătățiri substanțiale la 12 luni, când aproximativ 44% dintre pacienți au obținut un scor HAQ normal (mai mic de 0,5). Acest beneficiu s-a menținut în cel de-al doilea an de studiu.

În acest studiu, distrucția structurală articulară a fost evaluată prin metode radiografice și exprimată sub forma modificărilor scorului total Sharp (TSS) și componentelor sale, scorului de eroziune și scorului de îngustare a spațiului articular (JSN). Interpretarea radiografiilor mâinilor/zonelor carpiene și picioarelor a fost făcută la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Doza de 10 mg etanercept a avut un efect mai scăzut, în mod consecvent, asupra distrucției structurale, decât cea de 25 mg. Doza de 25 mg etanercept a fost semnificativ superioară metotrexatului din punctul de vedere al scorurilor de eroziune, atât la 12, cât și la 24 de luni. Diferențele apărute în TSS și JSN între metotrexat și doza de 25 mg etanercept nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Rezultatele sunt prezentate în figura de mai jos.

Progresia radiografică: Comparația etanercept vs. metotrexat la pacienții cu PR cu vechime < 3 ani



Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat față de medicație activă, au fost comparate eficacitatea clinică, siguranța utilizării și evoluția PR înregistrată prin mijloace radiologice la pacienții tratați cu etanercept în monoterapie (25 mg de două ori pe săptămână), cu metotrexat în monoterapie (7,5 până la 20 mg pe săptămână, valoarea mediană a dozei fiind de 20 mg) și cu o asociere de tratamente cu etanercept și metotrexat instituite în mod concomitent, la 682 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă cu vechime de 6 luni până la 20 de ani (valoarea mediană de 5 ani), care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la cel puțin un medicament antireumatic modificator al evoluției bolii (MARMB), altul decât metotrexatul.

Pacienții din grupul tratat cu etanercept în asociere cu metotrexat au prezentat răspunsuri ACR 20, ACR 50, ACR 70 și îmbunătățiri ale scorurilor SAB și HAQ semnificativ mai mari, atât la 24 de săptămâni, cât și la 52 de săptămâni, față de pacienții din ambele grupuri de monoterapie (rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos). Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu etanercept și metotrexat, față de monoterapia cu etanercept sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

Rezultatele privind eficacitatea clinică după 12 luni: Comparația etanercept vs. metotrexat vs. etanercept în asociere cu metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani

Obiectiv final		Metotrexat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept +Metotrexat (n = 231)
Răspunsuri ACR ^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, Φ}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, Φ}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, Φ}
SAB	La momentul inițial	5,5%	5,7%	5,5%
	(Scorul ^b) în săptămâna 52	3,0%	3,0%	2,3 ^{†, Φ}
	(Scorul ^b) Remisie ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	La momentul inițial	1,7%	1,7%	1,8%
	În săptămâna 52	1,1%	1,0%	0,8 ^{†, Φ}

^a Pacienții care nu au încheiat o perioadă de 12 luni de participare la studiu au fost considerați ca non-răspunzători.

^b Valori medii ale SAB (Scorul de activitate a bolii).

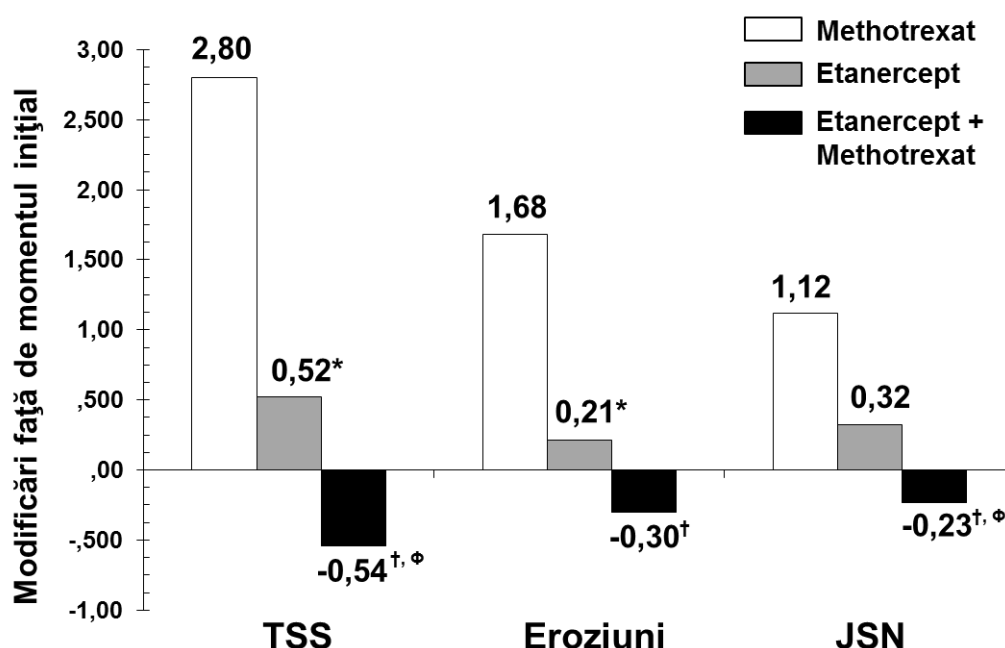
^c Remisia este definită ca o valoare a SAB < 1,6.

Compararea valorilor p, luate două câte două: † = p < 0,05 la compararea etanercept + metotrexat vs. metotrexat și Φ = p < 0,05 la compararea etanercept + metotrexat vs. etanercept.

Progresia radiografică la 12 luni a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu etanercept decât în grupul tratat cu metotrexat, în timp ce asocierea terapeutică a celor două a fost semnificativ superioară

fiecăreia dintre cele două monoterapii în ceea ce privește încetinirea progresiei radiografice (vezi figura de mai jos).

Progresia radiografică: Compararea etanercept vs. metotrexat vs. etanercept în asociere cu metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani (rezultatele la 12 luni)



Compararea valorilor p, luate două câte două: * = $p < 0,05$ la compararea etanercept vs. metotrexat, † = $p < 0,05$ la compararea etanercept + metotrexat vs. metotrexat și Φ = $p < 0,05$ la compararea etanercept + metotrexat vs. etanercept.

Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu etanercept și metotrexat, față de monoterapia cu etanercept sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni. În mod similar, avantaje semnificative furnizate de monoterapia cu etanercept față de monoterapia cu metotrexat au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

În cadrul unei analize în care toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au fost considerați ca înregistrând o agravare a bolii, procentul de pacienți la care nu s-a constatat o agravare a bolii (modificarea TSS $\leq 0,5$) la 24 de luni a fost mai mare în grupul tratat cu etanercept în asociere cu metotrexat decât în grupurile tratate cu etanercept sau cu metotrexat în monoterapie (62%, 50%, respectiv 36%; $p < 0,05$). Diferența dintre grupul tratat cu etanercept în monoterapie și grupul tratat cu metotrexat în monoterapie a fost, de asemenea, semnificativă ($p < 0,05$). În rândul pacienților care au încheiat perioada completă, de 24 de luni de tratament, în cadrul studiului, proporția celor care nu au înregistrat o agravare a fost de 78%, 70%, respectiv de 61%.

Siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de etanercept (două injecții s.c. de câte 25 mg), administrată o dată pe săptămână, au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 420 de pacienți cu PR activă. În acest studiu, la 53 de pacienți s-a administrat placebo, 214 pacienți au fost tratați cu etanercept în doză de 50 mg o dată pe săptămână și 153 de pacienți au fost tratați cu etanercept în doză de 25 mg de două ori pe săptămână. Profilele de siguranță și eficacitate ale celor două regimuri de tratament cu etanercept au fost comparabile, în săptămâna 8, din punct de vedere al efectelor și cel al semnelor și simptomelor PR; datele obținute în săptămâna 16 nu au indicat o situație de comparabilitate (non-inferioritate) între cele două regimuri terapeutice. S-a constatat că o singură injecție de 50 mg/ml cu etanercept prezintă bioechivalență cu două injecții simultane de 25 mg/ml.

Pacienți adulți cu artrită psoriazică

Eficacitatea etanerceptului a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 205 pacienți cu artrită psoriazică. Pacienții aveau vârsta cuprinsă între 18 și 70 de ani și sufereau de artrită psoriazică activă (≥ 3 articulații tumefiate și ≥ 3 articulații sensibile), în cel puțin

una dintre următoarele forme: (1) interesare distală interfalangiană (DIF); (2) artrită poliarticulară (absența nodulilor reumatoizi și prezența psoriazisului); (3) artrită mutilantă; (4) artrită psoriazică asimetrică; sau (5) anchiloză spondiliformă. Pacienții prezentau, de asemenea, psoriazis în plăci, cu o leziune-țintă minimă de ≥ 2 cm în diametru.

Pacienții au fost tratați anterior cu AINS (86%), MARMB (80%), și corticosteroizi (24%). Pacienții aflați pe tratament cu metotrexat (administrat în mod stabil timp de ≥ 2 luni) și-au putut continua tratamentul cu o doză stabilă de ≤ 25 mg pe săptămână de metotrexat. Au fost administrate doze de 25 mg (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni. La sfârșitul studiului dublu-orb, pacienții au putut intra într-un studiu deschis, de extensie pe termen lung, pentru o durată totală de până la 2 ani.

Răspunsurile clinice au fost exprimate sub formă de procente din pacienții care au obținut răspunsurile ACR 20, 50, și 70, precum și procente de îmbunătățire în ceea ce privește criteriile de răspuns în artrita psoriazică (CRAP). Rezultatele sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos.

Răspunsurile pacienților cu artrită psoriazică în cadrul unui studiu controlat cu placebo

Răspuns în artrita psoriazică		Procentaj de pacienți	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Luna 3	15	59 ^b
	Luna 6	13	50 ^b
ACR 50	Luna 3	4	38 ^b
	Luna 6	4	37 ^b
ACR 70	Luna 3	0	11 ^b
	Luna 6	1	9 ^c
CRAP	Luna 3	31	72 ^b
	Luna 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanercept s.c., de două ori pe săptămână

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

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

În rândul pacienților cu artrită psoriazică aflați pe tratament cu etanercept, răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (4 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Etanerceptul s-a dovedit a fi superior față de placebo, în mod semnificativ, la toate criteriile de măsurare a activității bolii ($p < 0,001$), iar răspunsurile obținute cu sau fără tratament concomitent cu metotrexat au fost similare. Calitatea vieții la pacienții cu artrită psoriazică a fost evaluată la fiecare moment de referință, utilizând indicele de invaliditate al HAQ. Indicele de invaliditate a fost semnificativ îmbunătățit, în toate momentele de referință, la pacienții tratați cu etanercept în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo ($p < 0,001$).

Modificările radiografice au fost evaluate în studiul privind artrita psoriazică. S-au efectuat radiografii ale mâinilor și zonelor carpiene la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Scorul total Sharp (TSS) modificat după 12 luni este prezentat în tabelul de mai jos. Într-o analiză în care s-a considerat că toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au prezentat progresii, procentul pacienților fără progresie (modificarea TSS $\leq 0,5$) după 12 luni a fost mai mare în grupul la care s-a administrat etanercept comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (73%, respectiv 47%; $p \leq 0,001$). Efectul etanerceptului asupra progresiei radiografice a fost menținut la pacienții care au continuat tratamentul în timpul celui de-al doilea an. S-a observat încetinirea distrugerii articulare periferice la pacienții cu implicare poliarticulară simetrică.

Modificarea medie anuală (ES) de la valoarea inițială în scorul total Sharp

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

ES = eroare standard

^a $p = 0,0001$

Tratamentul cu etanercept a produs o îmbunătățire a funcției fizice în timpul perioadei în regim dublu-orb și acest efect benefic s-a menținut în timpul expunerii pe termen lung, de până la 2 ani.

Există dovezi insuficiente privind eficacitatea etanerceptului la pacienții cu artropatii de tipul spondilitei anchilozante și artritei psoriazice mutilante, datorită numărului mic de pacienți studiați.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită psoriazică la regimul terapeutic cu doze de 50 mg, o dată pe săptămână. Dovezile privind eficacitatea regimului terapeutic cu o singură doză pe săptămână la această populație de pacienți se bazează pe datele furnizate de studiile la pacienții cu spondilită anchilozantă.

Pacienți adulți cu spondilită anchilozantă

Eficacitatea etanerceptului în tratamentul spondilitei anchilozante a fost evaluată în cadrul a 3 studii randomizate în regim dublu-orb, care au comparat doza de 25 mg de etanercept, administrată de două ori pe săptămână, cu placebo. Numărul total de pacienți înrolați a fost de 401, dintre care 203 au fost tratați cu etanercept. Cel mai mare dintre aceste studii clinice (n = 277) a înrolat pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 70 de ani, care aveau spondilită anchilozantă activă, definită pe scala vizuală analogică (SVA) prin scoruri ≥ 30 pentru media duratei și intensității redorii matinale, plus scoruri SVA ≥ 30 pentru cel puțin 2 din următorii 3 parametri: evaluarea globală a pacientului; media valorilor SVA pentru durerea nocturnă de spate și durerea totală de spate; media a 10 puncte ale indicelui funcțional Bath pentru spondilita anchilozantă (BASFI). Pacienții care primeau tratament cu MARMB, AINS sau corticosteroizi și-au putut continua aceste tratamente, în doze stabile. Pacienții cu anchiloză completă a coloanei vertebrale nu au fost incluși în studiu. Au fost administrate doze de 25 mg de etanercept (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni, la 138 de pacienți.

Măsura principală a eficacității (ASAS 20) a fost o îmbunătățire de $\geq 20\%$ la cel puțin 3 din cele 4 domenii de evaluare în spondilita anchilozantă (ASAS) (evaluarea globală a pacientului, durerea de spate, BASFI și inflamația), împreună cu absența deteriorării pe domeniul rămas. Răspunsurile ASAS 50 și 70 au utilizat aceleași criterii, cu o îmbunătățire de 50%, respectiv 70%.

În comparație cu placebo, tratamentul cu etanercept a condus la îmbunătățiri semnificative ale ASAS 20, ASAS 50 și ASAS 70, începând de la 2 săptămâni după inițierea tratamentului.

Răspunsurile pacienților cu spondilită anchilozantă în cadrul unui studiu controlat cu placebo

Răspuns în spondilita anchilozantă	Procentaj de pacienți	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 săptămâni	22	46 ^a
3 luni	27	60 ^a
6 luni	23	58 ^a
ASAS 50		
2 săptămâni	7	24 ^a
3 luni	13	45 ^a
6 luni	10	42 ^a
ASAS 70		
2 săptămâni	2	12 ^b
3 luni	7	29 ^b
6 luni	5	28 ^b

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

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

În rândul pacienților cu spondilită anchilozantă aflați în tratament cu etanercept, răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de

tratament. Răspunsurile au fost similare în cazul pacienților care primeau și al celor care nu primeau, la momentul inițial, tratamente asociate.

Rezultate similare au fost obținute în urma a 2 studii clinice mai mici, asupra spondilitei anchilozante.

Într-un al patrulea studiu a fost evaluată siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de etanercept (două injecții s.c. de câte 25 mg) administrată o dată pe săptămână, în comparație cu doza de 25 mg de etanercept administrată de două ori pe săptămână în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 356 de pacienți cu spondilită anchilozantă. Profilurile de siguranță și eficacitate ale regimurilor de tratament cu 50 mg o dată pe săptămână și 25 mg de două ori pe săptămână au fost similare.

Pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice

Eficacitatea etanerceptului în tratarea pacienților cu spondilartrită axială fără semne radiologice (nr-AxSpa) a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, timp de 12 săptămâni, în regim dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 215 pacienți adulți (populație cu intenție de tratament modificată) cu nr-AxSpa activă (cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 de ani), definiți ca pacienții care îndeplinesc criteriile de clasificare ASAS de spondilartrită axială, dar nu și criteriile modificate New York pentru SA. De asemenea, a fost necesar ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau intoleranță la două sau mai multe AINS. În perioada de regim dublu-orb a studiului, pacienților li s-a administrat săptămânal etanercept 50 mg sau placebo, timp de 12 săptămâni. Măsura principală a eficacității (ASAS 40) a fost o îmbunătățire cu 40% a cel puțin trei din cele patru domenii de evaluare ASAS, împreună cu absența deteriorării pentru domeniul rămas. Au fost realizate evaluări RMN ale articulației sacroiliace și ale coloanei vertebrale pentru a evalua inflamația în momentul inițial și în săptămâna 12. Perioada de regim dublu-orb a fost urmată de o perioadă de studiu deschis în decursul căreia tuturor pacienților li s-a administrat săptămânal etanercept 50 mg, timp de încă 92 de săptămâni.

În comparație cu placebo, tratamentul cu etanercept a condus la îmbunătățiri semnificative statistice ale ASAS 40, ASAS 20 și ASAS 5/6. O îmbunătățire semnificativă a fost observată, de asemenea, în cazul remisiei parțiale ASAS și BASDAI 50. Rezultatele din săptămâna 12 sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Eficacitatea răspunsului în cadrul studiului nr-AxSpa controlat cu placebo: Procentaj de pacienți care au atins obiectivele finale

Răspunsurile clinice în perioada dublu-orb a studiului, în săptămâna 12	Placebo n = 106 până la 109*	Etanercept n = 103 până la 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Remisie parțială ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Unii pacienți nu au oferit informații complete pentru fiecare obiectiv final

**ASAS=Evaluări recomandate de Societatea Internațională de Spondilartrită

***Indicele Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^a: p < 0,001, ^b: < 0,01, respectiv ^c: < 0,05, între etanercept și placebo

În săptămâna 12, s-a constatat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pentru articulația sacroiliacă, măsurat prin RMN la pacienții cărora li s-a administrat etanercept. Modificarea medie ajustată față de momentul inițial a fost 3,8 în cazul pacienților tratați cu etanercept (n = 95) versus 0,8 în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo (n = 105) (p < 0,001).

Etanerceptul a demonstrat o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic, de la momentul inițial până în săptămâna 12, în comparație cu placebo, la majoritatea evaluărilor legate de calitatea vieții în ceea ce privește starea de sănătate și funcția fizică, inclusiv în scorurile BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* - Indicele funcțional în spondilita anchilozantă Bath), EuroQol 5D *Overall Health State Score* - Scorul global al stării de sănătate EuroQol 5D) și SF-36 *Physical*

Component Score (Scorul componenteii fizice SF-36).

Răspunsurile clinice la pacienții din studiul nr-AxSpa cărora li s-a administrat tratament cu etanercept au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 24 luni de tratament.

Pacienți adulți cu psoriazis în plăci

Recomandările de utilizare terapeutică ale etanerceptului la pacienți sunt date la pct. 4.1. Acei pacienți din populația-țintă care „au înregistrat un eșec de tratament” sunt definiți printr-un răspuns insuficient (PASI < 50 sau PGA mai puțin decât bine) sau prin agravarea bolii sub tratament, în condițiile în care au primit un tratament în doză adecvată pentru un timp suficient de lung pentru a permite evaluarea răspunsului cu cel puțin unul dintre cele trei tratamente sistemice majore, după disponibilități.

Nu a fost evaluată eficacitatea etanerceptului față de alte tratamente sistemice la pacienții cu psoriazis în stadii moderate până la severe (responsivi la alte tratamente sistemice) în cadrul unor studii care să compare direct etanerceptul cu alte tratamente sistemice. În schimb, a fost evaluată siguranța și eficacitatea etanerceptului în cadrul a patru studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. Obiectivul final principal de eficacitate în toate cele patru studii a constat în proporția de pacienți din fiecare grup de tratament care au obținut PASI 75 (adică o îmbunătățire de cel puțin 75% a *Psoriasis Area and Severity Index* - aria cutanată afectată de psoriazis și indicele de severitate - față de momentul inițial), după 12 săptămâni.

Primul studiu a fost un studiu de fază 2 la pacienți cu psoriazis în plăci activ, dar stabil din punct de vedere clinic, care afecta $\geq 10\%$ din suprafața corporală și care aveau vârsta ≥ 18 ani. O sută doisprezece (112) pacienți au fost randomizați pentru a primi o doză de 25 mg de etanercept (n = 57) sau placebo (n = 55), de două ori pe săptămână timp de 24 de săptămâni.

Cel de-al doilea studiu a evaluat 652 de pacienți cu psoriazis în plăci utilizând aceleași criterii de includere ca și primul studiu, dar cu adăugarea, la selecție, a criteriului unei zone minime afectate de psoriazis și a unui index de severitate (PASI) de 10. Etanerceptul a fost administrat în doze de 25 mg o dată pe săptămână, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 6 luni consecutive. Pe timpul primelor 12 săptămâni ale perioadei de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat placebo sau una din cele trei doze de etanercept de mai sus. După 12 săptămâni de tratament, pacienții din grupul tratat cu placebo au început tratamentul, în regim orb, cu etanercept (25 mg de două ori pe săptămână); pacienții din grupurile cu tratament activ și-au continuat tratamentul până în săptămâna 24, la doza care le-a fost atribuită inițial prin randomizare.

Cel de-al treilea studiu a evaluat 583 de pacienți, având aceleași criterii de includere ca și cel de-al doilea studiu. Pacienții incluși în acest studiu au primit o doză de 25 mg sau 50 mg de etanercept sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi toți pacienții au primit un tratament în regim deschis cu 25 mg de etanercept, de două ori pe săptămână, pentru încă 24 de săptămâni.

Cel de-al patrulea studiu a evaluat 142 de pacienți, având criterii de includere similare cu studiile al doilea și al treilea. Pacienților incluși în acest studiu li s-a administrat o doză de 50 mg de etanercept sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-a administrat un tratament în regim deschis cu 50 mg de etanercept, o dată pe săptămână, pentru încă 12 săptămâni.

În primul studiu, în grupul tratat cu etanercept s-a înregistrat o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu un răspuns PASI 75 în săptămâna 12 (30%) față de grupul tratat cu placebo (2%) ($p < 0,0001$). După 24 de săptămâni, 56% dintre pacienții din grupul tratat cu etanercept au obținut PASI 75, față de 5% pacienții din grupul tratat cu placebo. Rezultatele principale obținute în cel de-al doilea, al treilea și al patrulea studiu sunt prezentate mai jos.

Răspunsurile pacienților cu psoriazis în studiile 2, 3 și 4

Răspuns (%)	Studiul 2					Studiul 3			Studiul 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg de două ori pe săpt.	50 mg de două ori pe săpt.	25 mg de două ori pe săpt.	50 mg de două ori pe săpt.		50 mg o dată pe săpt.	50 mg o dată pe săpt.			
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
săpt. 12	săpt. 12	săpt. 24 ^a	săpt. 12	săpt. 24 ^a	săpt. 12	săpt. 12	săpt. 12	săpt. 12	săpt. 12	săpt. 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 , fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* p ≤ 0,0001 comparativ cu placebo

^a Nu au fost făcute comparații statistice cu placebo în săptămâna 24 în studiile 2 și 4 deoarece grupul tratat inițial cu placebo a primit etanercept 25 mg, de două ori pe săptămână, sau 50 mg, o dată pe săptămână, din săptămâna 13 până în săptămâna 24.

^b „Dermatologist Static Global Assessment“. Fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente, definit printr-un scor de 0 sau 1 pe o scală de la 0 la 5.

În rândul pacienților cu psoriazis în plăci aflați în tratament cu etanercept, răspunsurile clinice semnificative în comparație cu placebo au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 24 de săptămâni de tratament.

În cadrul celui de-al doilea studiu s-a prevăzut și o perioadă de întrerupere a medicației, în care pacienții care au obținut îmbunătățiri ale PASI de cel puțin 50% în săptămâna 24 au întrerupt administrarea tratamentului. De asemenea, pacienții care nu se mai aflau sub tratament au fost monitorizați pentru apariția episoadelor de rebound (PASI ≥ 150% față de momentul inițial) și pentru stabilirea intervalului de timp până la recidivă (definită ca pierderea a cel puțin jumătate din îmbunătățirea obținută între momentul inițial și săptămâna 24). În timpul perioadei de întrerupere a medicației, simptomele de psoriazis au revenit treptat, cu o valoare mediană a timpului până la recidiva bolii de 3 luni. Nu au fost înregistrate fenomene de rebound și nici evenimente adverse grave legate de psoriazis. Au existat unele dovezi privind beneficiul reluării tratamentului cu etanercept la pacienții care au răspuns inițial la tratament.

În cel de-al treilea studiu, majoritatea pacienților (77%), care au fost inițial atribuiți prin randomizare pentru doza de 50 mg de etanercept de două ori pe săptămână, și la care, în săptămâna 12, s-a operat o micșorare a dozei la 25 mg de două ori pe săptămână, au menținut un răspuns PASI 75 până în săptămâna 36. La pacienții care au primit doza de 25 mg de două ori pe săptămână pe întreaga durată a studiului, răspunsul PASI 75 a continuat să se îmbunătățească între săptămânile 12 și 36.

În cel de-al patrulea studiu, în grupul tratat cu etanercept s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți cu PASI 75 în săptămâna 12 (38%), comparativ cu grupul tratat cu placebo (2%) (p < 0,0001). Pentru pacienții cărora li s-au administrat 50 mg o dată pe săptămână pe parcursul studiului, eficacitatea răspunsurilor a continuat să se îmbunătățească, o proporție de 71% ajungând la PASI 75 în săptămâna 24.

În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care etanerceptul a fost administrat fără întreruperi, răspunsurile clinice au fost constante și siguranța a fost comparabilă cu cea din studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de administrare a dozelor (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

Anticorpi împotriva etanerceptului

În serul câtorva subiecți tratați cu etanercept au fost detectați anticorpi la etanercept. Acești anticorpi au fost în general non-neutralizanți, iar prezența lor a fost tranzitorie. Nu pare să existe nicio corelație între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valorile serice ale etanerceptului au fost determinate cu ajutorul testelor cu imunosorbentți și enzime (ELISA), care pot detecta produșii de degradare reactivi la ELISA, precum și compusul de origine.

Absorbție

Etanerceptul este absorbit lent de la locul injectării subcutanate, atingând o concentrație maximă după aproximativ 48 de ore după administrarea unei doze unice. Biodisponibilitatea absolută este de 76%. Este de așteptat ca, în condițiile administrării a două doze săptămânale, concentrațiile stabile să fie de aproximativ două ori mai mari decât cele observate în urma dozelor unice. După o injecție subcutanată unică de 25 mg de etanercept, valoarea medie a concentrației serice maxime observate la voluntarii sănătoși a fost de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, cu o valoare a ariei de sub curbă de $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{oră/ml}$.

La starea de echilibru, la pacienții cu PR tratați, profilurile concentrației plasmatice medii au fost: C_{\max} 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{\min} 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l, și ASC parțială $297 \text{ mg} \times \text{oră/l}$ vs. $316 \text{ mg} \times \text{oră/l}$ pentru 50 mg etanercept administrat o dată pe săptămână ($n = 21$) vs. respectiv 25 mg etanercept administrat de două ori pe săptămână ($n = 16$). În cadrul unui studiu deschis, cu doză unică, încrucișat, cu administrarea a două tratamente, efectuat la voluntari sănătoși, administrarea unei singure injecții de etanercept 50 mg/ml s-a dovedit a fi bioechivalentă cu administrarea a două injecții simultane de 25 mg/ml.

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu spondilită anchilozantă, valorile ASC ale etanerceptului la starea de echilibru au fost de $466 \mu\text{g} \times \text{oră/ml}$ și $474 \mu\text{g} \times \text{oră/ml}$ pentru 50 mg etanercept administrat o dată pe săptămână ($n = 154$) și, respectiv, 25 mg administrat de două ori pe săptămână ($n = 148$).

Distribuție

Graficul concentrației în funcție de timp, în cazul etanerceptului, are forma unei curbe biexponențiale. Volumul de distribuție central pentru etanercept este de 7,6 l, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de 10,4 l.

Eliminare

Epurarea etanerceptului din organism este lentă. Timpul de înjumătățire este lung, de aproximativ 70 ore. Clearance-ul este de aproximativ 0,066 l/oră la pacienții cu poliartrită reumatoidă, o valoare puțin mai mică decât cea de 0,11 l/oră observată la voluntarii sănătoși. În plus, datele farmacocinetice ale etanerceptului la pacienții cu poliartrită reumatoidă, la cei cu spondilită anchilozantă și la cei cu psoriazis în plăci sunt similare.

Nu există nicio diferență farmacocinetică evidentă între sexe.

Liniaritate

Proportionalitatea cu dozele nu a fost evaluată în mod special, dar nu există o saturare evidentă a clearance-ului în intervalul de doze.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Cu toate că la pacienții și voluntarii la care s-a administrat etanercept marcat radioactiv a fost constatată eliminarea de material radioactiv prin urină, nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență renală acută. Prezența insuficienței renale nu necesită o modificare a dozelor.

Insuficiență hepatică

Nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență hepatică acută. Prezența insuficienței hepatice nu necesită o modificare a dozelor.

Vârstnici

Rolul jucat de vârsta înaintată a fost studiat în cadrul analizei farmacocinetice populaționale privind concentrațiile serice ale etanerceptului. Estimările de clearance și volum la pacienții cu vârste cuprinse între 65 și 87 de ani au fost similare cu cele din cazul pacienților cu vârsta mai mică de 65 de ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toxicitate cu etanercept nu au fost evidențiate limitări ale dozelor impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă. Conform unui set de studii *in vitro* și *in vivo*, etanerceptul a fost considerat non-genotoxic. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate și evaluări standard ale fertilității și toxicității post-natale cu etanercept, datorită dezvoltării de anticorpi neutralizanți la rozătoare.

Etanerceptul nu a determinat mortalitate sau semne notabile de toxicitate la șoarece sau șobolan în urma unei doze unice subcutanate de 2000 mg/kg sau a unei doze unice intravenoase de 1000 mg/kg. Etanerceptul nu a necesitat limitări ale dozelor impuse de toxicitate și nu a provocat toxicități de organ-țintă la maimuțele cynomolgus, ca urmare a administrării subcutanate, de două ori pe săptămână, timp de 4 sau 26 de săptămâni consecutive, la o doză (15 mg/kg) care a generat obținerea unor concentrații serice determinate prin ASC de 27 de ori mai mare decât cea obținută la om prin administrarea dozei recomandate de 25 mg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr

Clorură de sodiu

Fosfat de sodiu monobazic monohidrat

Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute sau stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Benepali poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider, Benepali trebuie eliminat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluție injectabilă 50 mg în seringă preumplută

Seringă din sticlă transparentă (de tip I) cu ac din oțel inoxidabil, capac din cauciuc pentru ac și piston din plastic, care conține 0,98 ml soluție. O cutie conține 4 seringi preumplute.

Soluție injectabilă 50 mg în stilou injector (pen) preumplut

Stilou injector (pen) preumplut care conține o seringă preumplută de Benepali. Seringa din interiorul stiloului injector (pen) este fabricată din sticlă transparentă de tip I, cu ac din oțel inoxidabil de calibru 27, capac din cauciuc pentru ac și piston din plastic. O cutie conține 4 stilouri injectoare (pen) preumplute.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluție injectabilă 50 mg în seringă preumplută

Înainte de injectare, seringile preumplute de Benepali de unică folosință, trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 30 minute). Capacul acului nu trebuie îndepărtat în timp ce seringă preumplută este lăsată **să ajungă la temperatura camerei. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau de culoare galben deschis** și poate să conțină particule mici de proteine, translucide sau de culoare albă.

La pct. 7 al prospectului, „Instrucțiuni de utilizare”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Soluție injectabilă 50 mg în stilou injector (pen) preumplut

Înainte de injectare, stilourile injectoare (pen) preumplute, de Benepali, de unică folosință, trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 30 minute). Capacul acului nu trebuie îndepărtat în timp ce stiloul injector (pen) preumplut este lăsat să ajungă la temperatura camerei. Atunci când se privește prin fereastra pentru inspectare, soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau de culoare galben deschis și poate să conțină particule mici de proteine, translucide sau de culoare albă.

La pct. 7 al prospectului, „Instrucțiuni de utilizare”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Samsung Bioepis UK Limited
3000 Hillswood Drive
Chertsey
Surrey KT16 0RS
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1074/001
EU/1/15/1074/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS
Biogen Idec Allé 1
3400 Hillerød
Danemarca

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS
Biogen Idec Allé 1
3400 Hillerød
Danemarca

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

1. Înainte de lansarea pe piață în fiecare Stat Membru, DAPP trebuie să stabilească, de comun acord cu autoritatea competentă din acel Stat Membru, materialul educațional final, cuprinzând informații furnizate tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care prescriu medicamentul, privind utilizarea corectă și în siguranță a stiloului injector (pen) preumplut/seringilor preumplute și faptul că medicamentul nu este destinat pentru administrare la copii și adolescenți, precum și un Card de avertizare pentru pacienți, destinat pacienților cărora li se administrează Benepali.

2. Materialul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:

- Ghid cu instrucțiuni pentru facilitarea instruirii pacienților privind utilizarea în siguranță a stiloului injector (pen) preumplut/seringilor preumplute
- Un dispozitiv demonstrativ, fără ac
- Materiale pentru a aminti profesioniștilor din domeniul sănătății, faptul că Benepali nu este destinat administrării la copii și adolescenți
- Materiale de instruire pentru pacienți.

3. Cardul de avertizare pentru pacienți trebuie să conțină următoarele elemente-cheie pentru pacienții cărora li se administrează tratament cu Benepali:

- Riscul de infecții oportunistice și tuberculoză (TBC)
- Riscul de insuficiență cardiacă congestivă (ICC)
- Benepali nu este destinat administrării la copii și adolescenți.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE (SERINGĂ PREUMPLUTĂ)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benepali 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 50 mg în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Zahăr, clorură de sodiu, fosfat de sodiu monobazic monohidrat, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

4 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

Înainte de administrare, scoateți seringă din frigider și lăsați-o la temperatura camerei timp de 30 minute.

Trageți pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

A se consulta prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare suplimentare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Samsung Bioepis UK Limited
3000 Hillswood Drive
Chertsey
Surrey KT16 0RS
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1074/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Benepali 50 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ (SERINGA PREUMPLUTĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Benepali 50 mg soluție injectabilă
Etanercept
Administrare subcutanată <s.c.>

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Benepali 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține etanercept 50 mg în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Zahăr, clorură de sodiu, fosfat de sodiu monobazic monohidrat, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

4 stilouri injectoare (pen) preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

Înainte de administrare, scoateți stiloul injector (pen) preumplut din frigider și lăsați-l la temperatura camerei timp de 30 minute.

Trageți pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

A se consulta prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare suplimentare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Samsung Bioepis UK Limited
3000 Hillswood Drive
Chertsey
Surrey KT16 0RS
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1074/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Benepali 50 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ (STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Benepali 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Etanercept
Administrare subcutanată <s.c.>

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Card de avertizare a pacientului cu privire la Benepali

Acest card conține informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a începe și pe parcursul tratamentului cu Benepali. Dacă nu înțelegeți aceste informații, cereți medicului dumneavoastră să vi le explice. Acest medicament este pentru persoane adulte cu vârsta de 18 ani și peste.

- Arătați acest card oricărui medic implicat în tratamentul dumneavoastră.

Utilizare la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)

Administrarea Benepali nu este indicată la copii și adolescenți. Dacă aveți orice întrebări cu privire la acest lucru, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Infecții

Benepali poate crește riscul de infecții, care pot fi grave.

- Nu trebuie să utilizați Benepali dacă aveți o infecție. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- Dacă dezvoltăți simptome care sugerează infecții, cum sunt febră, tuse persistentă, scădere în greutate sau apatie, solicitați imediat asistență medicală.
- Trebuie să fiți evaluat în vederea diagnosticării tuberculozei (TBC). Solicitați medicului dumneavoastră să înregistreze mai jos datele și rezultatele ultimei investigații diagnostice pentru tuberculoză.

Test: _____ Test: _____
Dată: _____ Dată: _____
Rezultate: _____ Rezultate: _____

- Solicitați medicului să enumere alte medicamente care pot crește riscul dumneavoastră de infecție.

_____	_____
_____	_____
_____	_____

Insuficiență cardiacă congestivă

- Dacă aveți insuficiență cardiacă congestivă și credeți că simptomele dumneavoastră (de exemplu respirație dificilă sau umflare a picioarelor) se înrăutățesc, solicitați imediat asistență medicală.

Alte informații (completați)

Numele pacientului: _____

Numele medicului: _____

Numărul de telefon al medicului: _____

- Păstrați acest card asupra dumneavoastră timp de 2 luni după ultima doză de Benepali, deoarece reacțiile adverse pot apărea după ultima dumneavoastră doză de Benepali.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Benepali 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută Etanercept

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un Card de Avertizare a pacientului, care conține informații importante privind siguranța pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a începe tratamentul și în timpul tratamentului cu Benepali.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Benepali și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benepali
3. Cum să utilizați Benepali
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Benepali
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare (vezi pe verso)

1. Ce este Benepali și pentru ce se utilizează

Benepali este un medicament care conține două proteine umane. Acesta blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. Benepali acționează prin reducerea inflamației care apare în anumite boli. Benepali conține substanța activă etanercept.

La adulți (cu vârsta de 18 ani și peste), Benepali poate fi utilizat pentru:

- **poliartrita reumatoidă** moderată sau severă;
- **artrita psoriazică**;
- **spondilartrita axială** severă, inclusiv **spondilita anchilozantă**;
- **psoriazisul** moderat sau sever.

În fiecare dintre aceste cazuri, Benepali este utilizat, de obicei, atunci când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au dat rezultate suficient de bune sau nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

În **poliartrita reumatoidă**, Benepali este utilizat de obicei în asociere cu metotrexatul, deși poate fi utilizat și singur în cazul în care tratamentul cu metotrexat nu este potrivit pentru dumneavoastră. Fie că este utilizat singur sau în asociere cu metotrexatul, Benepali poate încetini deteriorarea articulațiilor dumneavoastră, cauzată de poliartrita reumatoidă, și vă poate îmbunătăți capacitatea de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu **artrită psoriazică** cu implicare articulară multiplă, Benepali poate îmbunătăți capacitatea dumneavoastră de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu **articulații simetrice multiple dureroase sau umflate** (de exemplu: mâini, încheieturi sau picioare), Benepali poate încetini deteriorarea structurală a acelor articulații, produsă de boală.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benepali

Nu utilizați Benepali

- dacă sunteți **alergic la etanercept** sau la oricare dintre celelalte **componente ale Benepali** (enumerare la pct. 6);
- dacă aveți sau prezentați riscul de a face o **infecție gravă a sângelui** denumită sepsis. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur;
- dacă aveți o **infecție de orice fel**. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

- **Reacții alergice:** Dacă prezentați reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețeli sau erupție trecătoare pe piele, nu mai injectați nicio cantitate de Benepali și contactați-vă medicul imediat.
- **Infecții/intervenții chirurgicale:** Dacă faceți o nouă infecție sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul cu Benepali.
- **Infecții/diabet zaharat:** Spuneți medicului dacă aveți antecedente de infecții recurente, sau dacă suferiți de diabet zaharat sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecție.
- **Infecții/supraveghere:** Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă dezvoltăți simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea dumneavoastră în vederea depistării infecțiilor, după ce ați încetat să utilizați Benepali.
- **Tuberculoză:** Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat Benepali, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză înainte inițierii tratamentului cu Benepali. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene trebuie înregistrată în Cardul de avertizare a pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut vreodată hepatită B. Înainte să începeți tratamentul cu Benepali, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu Benepali poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea Benepali.
- **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți hepatită de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu Benepali în cazul în care infecția se agravează.
- **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care prezentați semne sau simptome cum sunt febră persistentă, dureri în gât, învinețire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu Benepali.
- **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dacă aveți scleroză multiplă, nevrită optică (inflamație a nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamație a măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă Benepali reprezintă un tratament potrivit.
- **Insuficiență cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră aveți antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, deoarece Benepali trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.

- **Cancer:** Înainte de a vi se administra Benepali, spuneți medicului dacă aveți sau ați avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă, care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Unii copii și adolescenți care au primit etanercept sau alte medicamente care acționează în același fel ca etanercept au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat Benepali au dezvoltat cancere ale pielii. Spuneți medicului dacă prezentați orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.
- **Varicelă:** Spuneți medicului dacă ați fost expus la infecția cu varicelă în timpul tratamentului cu Benepali. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicelei.
- **Abuzul de alcool:** Benepali nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Vă rugăm să spuneți medicului dacă aveți antecedente de abuz de alcool.
- **Granulomatoza Wegener:** Benepali nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Dacă aveți granulomatoză Wegener, discutați cu medicul dumneavoastră.
- **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți diabet zaharat sau luați medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. Medicul dumneavoastră ar putea decide că aveți nevoie de o doză mai mică de medicament antidiabetic în timp ce luați Benepali.
- **Vaccinări:** Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Benepali. Vă rugăm să discutați cu medicul înainte să primiți vreun vaccin.

Copii și adolescenți

Administrarea Benepali nu este indicată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Benepali este disponibil numai sub formă de seringă reumplută de 50 mg sau stilou injector (pen) preumplut de 50 mg, care nu sunt adecvate pentru utilizare la copii și adolescenți.

Benepali împreună cu alte medicamente

Nu trebuie să **utilizați** Benepali cu medicamente care conțin substanța activă anakinra sau abatacept.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (inclusiv sulfasalazină), chiar și dintre cele care nu au fost prescrise de către medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Benepali nu este recomandat pentru utilizare la femei gravide deoarece nu se cunosc efectele medicamentelor. Femeile care utilizează Benepali nu trebuie să rămână gravide. În cazul în care rămâneți gravidă, trebuie să vă adresați medicului.

Dacă vi s-a administrat Benepali în timpul sarcinii, sugarul poate avea un risc crescut de infecții. Este important să spuneți medicilor copilului și celorlalți profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Benepali în timpul sarcinii, înainte ca sugarului să i se administreze orice vaccin (pentru informații suplimentare, vezi pct. 2 „Vaccinări”).

Femeile care utilizează Benepali nu trebuie să alăpteze, deoarece Benepali trece în laptele matern la om.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu sunt disponibile informații cu privire la faptul că utilizarea Benepali ar afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Benepali

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul Benepali este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Administrarea dozelor la pacienții adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste)

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Doza uzuală este de 50 mg o dată pe săptămână, sub forma unei injecții sub piele.

Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea stabili o altă frecvență la care să vă injectați Benepali.

Psoriazisul în plăci

Doza uzuală este de 50 mg o dată pe săptămână.

Ca alternativă, este posibil să se administreze 50 mg de două ori pe săptămână timp de până la 12 săptămâni, urmate de 50 mg o dată pe săptămână.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizați Benepali și dacă este necesară reluarea tratamentului, în funcție de răspunsul la tratamentul pe care l-ați avut. Dacă Benepali nu va avea niciun efect asupra stării dumneavoastră după 12 săptămâni, s-ar putea ca medicul să vă spună să nu mai luați acest medicament.

Modul și calea de administrare

Administrarea Benepali se face printr-o injecție sub piele (injecție subcutanată).

Benepali poate fi utilizat cu sau fără alimente sau băuturi.

Instrucțiunile detaliate asupra modului de injectare a Benepali sunt furnizate la pct. 7, „Instrucțiunile de utilizare“. Nu amestecați soluția de Benepali cu niciun alt medicament.

Pentru a vă aduce aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal ziua (zilele) din săptămână în care trebuie să fie utilizat Benepali.

Dacă utilizați mai mult Benepali decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult **Benepali** decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), **spuneți imediat unui medic sau farmacist**. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să injectați Benepali

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în ziua (zilele) obișnuită(e). Dacă nu vă aduceți aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu injectați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Benepali

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Benepali poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

În cazul în care se întâmplă vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu mai injectați nicio cantitate de Benepali. **Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.**

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rare. Cu toate acestea, oricare dintre simptomele de mai sus ar putea indica o reacție alergică la Benepali, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

Reacții adverse grave

Dacă observați una dintre următoarele reacții, ați putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă**, cum sunt febra înaltă, posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe piele sau la încheieturi;
- Semne de **tulburări sanguine** cum sunt sângerarea, învinețirea sau paloarea;
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor;
- Semne de **înrautățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albăstruie a unghiilor sau buzelor;
- **Semne de cancer:** Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include scădere a greutatei corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau excrescențe pe piele;
- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpii care se formează pot dăuna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații sau vedere anormale;
- Semne de **lupus sau sindrom asemănător lupusului**, cum sunt modificări ale greutatei corporale, erupții pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală;
- Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar oricare dintre cele de mai sus, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Reacțiile adverse cunoscute ale Benepali includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 utilizatori):
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii); reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărime, durere și tumefiere).

Reacțiile la locul de injectare (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament). Unii pacienți au dezvoltat o reacție la un loc de injectare care a fost utilizat anterior.

- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):
Reacții alergice; febră; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):
Infecții grave (incluzând pneumonie, infecții profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectare a sângelui și infecții cu diverse localizări); scădere a numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefiere localizată a pielii (angioedem); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); erupții trecătoare pe piele; inflamare sau cicatrizare a plămânilor; inflamație a vaselor de sânge care afectează mai multe organe.
- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație șuierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; înrăutățirea stării insuficienței cardiace congestive; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboseală); scăderea numărului de celule sanguine roșii și albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine); rezultate crescute la testele hepatice; erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună); boală imună care poate afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (sarcoidoză).
- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 utilizatori):
Incapacitatea măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială.
- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):
Leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); activarea excesivă a globulelor albe din sânge, asociată cu inflamații (sindrom de activare macrofagică); reactivarea hepatitei B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele).

Reacții adverse la copii și adolescenți

Administrarea Benepali nu este indicată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Benepali

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă preumplută după

EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 C - 8 C). A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

După scoaterea unei seringi din frigider, **așteptați aproximativ 30 minute pentru ca soluția de Benepali din seringă să ajungă la temperatura camerei.** Nu încălziți soluția în niciun alt mod. Apoi, se recomandă utilizarea imediată.

Benepali poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care nu trebuie păstrat din nou la frigider. Benepali trebuie eliminat dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider. Se recomandă să înregistrați data la care Benepali este scos din frigider și data după care Benepali trebuie eliminat (nu mai mult de 4 săptămâni după scoaterea din frigider).

Inspectați soluția din seringă. Aceasta trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau de culoare galben deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente. Acest aspect este normal pentru Benepali. Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră pentru ajutor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Benepali

- Substanța activă a Benepali este etanercept. Fiecare seringă preumplută conține 1,0 ml soluție care furnizează etanercept 50 mg.
- Celelalte componente sunt: zahăr, clorură de sodiu, fosfat de sodiu monobazic monohidrat, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Benepali și conținutul ambalajului

Benepali este furnizat sub formă de seringă preumplută care conține o soluție injectabilă limpede, incoloră sau de culoare galben deschis. Fiecare ambalaj conține 4 seringi preumplute.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Samsung Bioepis UK Limited
3000 Hillswood Drive
Chertsey
Surrey KT16 0RS
Marea Britanie

Fabricantul

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS
Biogen Idec Allé 1
3400 Hillerød
Danemarca

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Biogen Idec Limited (UK)
Тел.: + 359 (0)9 249 176 81

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)30 223 864 72

Eesti

Biogen Idec Limited (UK)
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Biogen Idec Limited (UK)
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

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

Hrvatska

Biogen Idec Limited (UK)
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +35 (0)1 513 33 33

Ísland

Biogen Idec Limited (UK)
Sími: + 354 800 9836

Italia

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

Lietuva

Biogen Idec Limited (UK)
Tel: +371 66 16 40 32

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 (0)6 1 848 04 64

Malta

Biogen Idec Limited (UK)
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

Österreich

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

Biogen Idec Limited (UK)
Tel: + 40 377 881 045

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

Κύπρος

Biogen Idec Limited (UK)
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Sverige

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

Latvija

Biogen Idec Limited (UK)
Tel: + 371 66 16 40 32

United Kingdom

Biogen Idec Limited
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instrucțiuni de utilizare

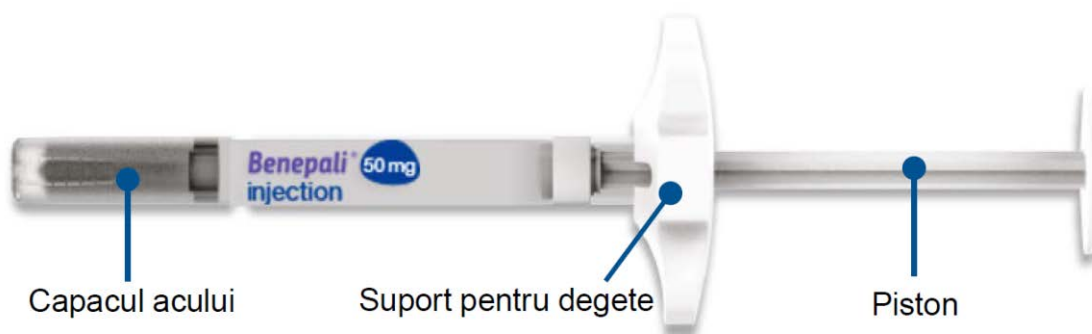
Citiți instrucțiunile de utilizare înainte de a începe să utilizați Benepali și de fiecare dată când achiziționați din nou medicamentul pe baza prescripției. Este posibil să existe noi informații.

- **Nu încercați să vă auto-administrați injecția, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră sau asistenta medicală v-a arătat cum se efectuează injecția.**

O seringă preumplută de unică folosință conține o doză de Benepali de 50 mg.

Alegeți o suprafață de lucru curată și bine iluminată și adunați materialele de care aveți nevoie:

- **O nouă seringă preumplută cu Benepali**



- **Nu agitați seringă preumplută.**

Nu sunt incluse în ambalaj:

- **1 tampon cu alcool**



- **Un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite**



A. Înainte de a începe

1. Inspectați seringă preumplută:

Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute.

- **Nu utilizați seringă preumplută după data de expirare.**
- **Nu utilizați seringă preumplută dacă aceasta a căzut pe o suprafață dură. Componentele din interiorul seringii preumplute ar putea fi sparte.**
- **Nu utilizați seringă preumplută în cazul în care capacul acului lipsește sau nu este bine atașat.**

2. Inspectați soluția:

Priviți medicamentul din seringă preumplută.

Medicamentul trebuie să fie limpede sau ușor opalescent, incolor sau de culoare galben deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente.

- **Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus.**

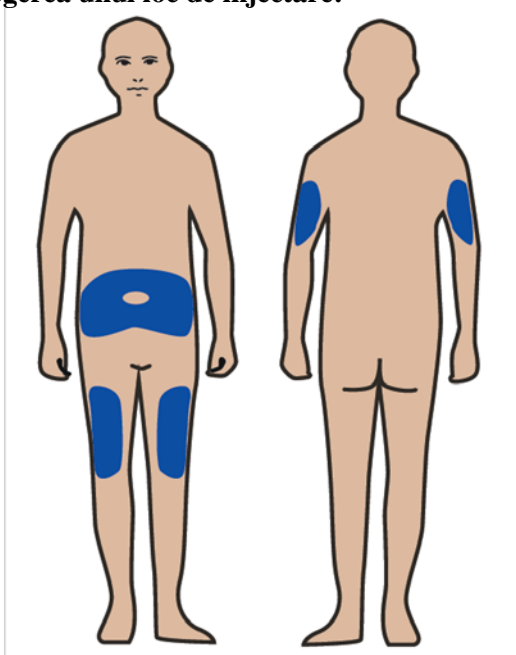
3. Lăsați medicamentul să ajungă la temperatura camerei:

Scoateți o seringă preumplută din frigider și lăsați-o la temperatura camerei timp de cel puțin 30 minute înainte de injectare.

Acest lucru este important pentru ca injectarea să fie mai ușor de efectuat și mai confortabilă.

- **Nu** scoateți capacul acului până când nu sunteți pregătit să efectuați injectația.
- **Nu** utilizați surse de încălzire, cum sunt microundele sau apa fierbinte, pentru a încălzi Benepali.

4. Alegerea unui loc de injectare:



Partea anterioară

Partea posterioară

Seringa preumplută Benepali este pentru injectare subcutanată. Trebuie injectată în coapsă, abdomen sau pe partea superioară posterioară a brațului (vezi imaginea din stânga).

Alternați locul fiecărei injecții.

Dacă efectuați injecția în abdomen, alegeți un loc la cel puțin 5 cm distanță de ombilic (buric).

- **Nu** injectați în zone în care pielea este roșie, întărită, învinețită sau sensibilă.
- **Nu** injectați în zone cu cicatrici sau vergeturi.
- Dacă aveți psoriazis, **nu** injectați direct în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase sau în leziuni.

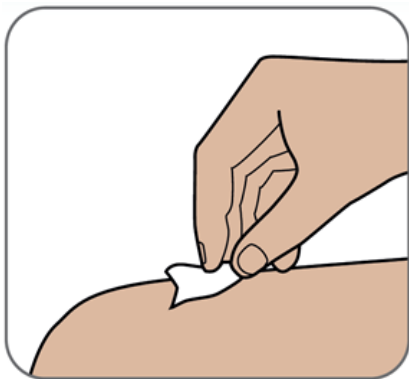
B. Pașii injectării

Pasul 1:



Spălați-vă pe mâini cu săpun și apă.

Pasul 2:

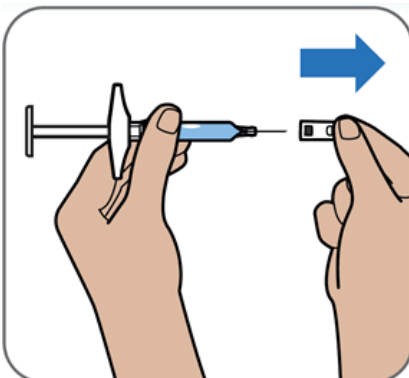


Ștergeți pielea de la locul de injectare cu un tampon cu alcool.

Vezi „Alegerea unui loc de injectare“ pentru recomandări privind alegerea unui loc de injectare.

- **Nu atingeți** această zonă din nou înainte de administrarea injecției.

Pasul 3:



Trageți drept de capacul acului și aruncați-l la coșul de gunoi sau în recipientul pentru obiecte ascuțite.

Vezi „Alegeți un loc de injectare” pentru recomandări privind locul de injectare.

- **Nu răsuciți** sau **îndoiiți** capacul acului atunci când îl scoateți, deoarece acest lucru poate duce la deteriorarea acului.
- **Nu atingeți** tija pistonului în timp ce scoateți capacul acului.

Nu repuneți niciodată la loc capacul.

Pasul 4:

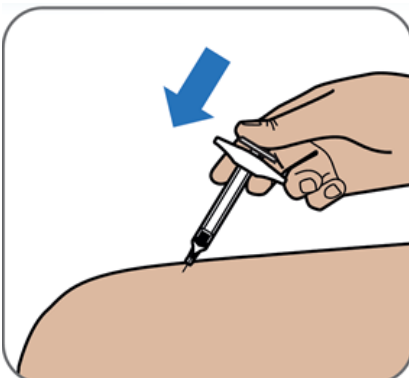


Apucați ușor pielea de la locul de injectare curățat.

Poziționați seringa preumplută la aproximativ 45 de grade de piele. Cu o mișcare rapidă, similară aruncării unei săgeți, introduceți complet acul în piele.

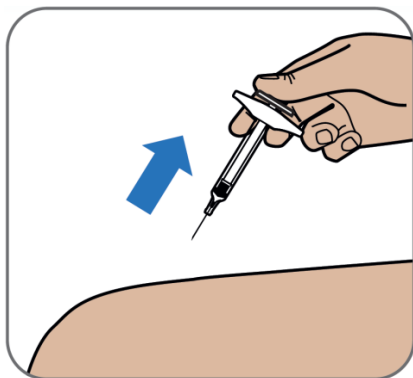
Puteți da drumul pielii după ce acul este complet introdus.

Pasul 5:



Împingeți ușor pistonul pentru a injecta toată soluția de Benepali.

Pasul 6:



Atunci când seringa este goală, scoateți acul din piele la același unghi la care a fost introdus.

- **Nu** repuneți niciodată capacul pe ac. Repunerea capacului poate produce o leziune prin înțepare cu acul.

Eliminare:



Aruncați seringa în întregime într-un recipient pentru obiecte ascuțite aprobat.

Verificați, împreună cu un profesionist din domeniul sănătății, instrucțiunile privind modul adecvat de eliminare a recipientului pentru obiecte ascuțite. Recipientele pentru obiecte ascuțite pot fi achiziționate de la o farmacie locală.

- **Nu** aruncați recipientele pentru obiecte ascuțite împreună cu gunoiul menajer.
- **Nu** reciclați.
- **Nu** reutilizați seringă preumplută de Benepali.
- **Nu lăsați niciodată recipientul la vederea și îndemâna copiilor.**

C. Îngrijirea locului de injectare

Dacă observați o pată de sânge la locul injectării, trebuie să apăsați un tampon de vată sau un tifon pe locul injectării.

- **Nu** frecați locul injectării.

Dacă este necesar, acoperiți locul de injectare cu un plastru.

Prospect: Informații pentru utilizator

Benepali 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut Etanercept

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da de asemenea un Card de Avertizare a pacientului, care conține informații importante privind siguranța pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a începe tratamentul și în timpul tratamentului cu Benepali.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Benepali și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benepali
3. Cum să utilizați Benepali
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Benepali
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare (vezi pe verso)

1. Ce este Benepali și pentru ce se utilizează

Benepali este un medicament care conține două proteine umane. Acesta blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. Benepali acționează prin reducerea inflamației care apare în anumite boli. Benepali conține substanța activă etanercept.

La adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste), Benepali poate fi utilizat pentru:

- **poliartrita reumatoidă** moderată sau severă;
- **artrita psoriazică**;
- **spondilartrita axială** severă inclusiv **spondilita anchilozantă**;
- **psoriazisul** moderat sau sever.

În fiecare dintre aceste cazuri, Benepali este utilizat, de obicei, atunci când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au dat rezultate suficient de bune sau nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

În **poliartrita reumatoidă**, Benepali este utilizat de obicei în asociere cu metotrexatul, deși poate fi utilizat și singur în cazul în care tratamentul cu metotrexat nu este potrivit pentru dumneavoastră. Fie că este utilizat singur sau în asociere cu metotrexatul, Benepali poate încetini deteriorarea articulațiilor dumneavoastră, cauzată de poliartrita reumatoidă, și vă poate îmbunătăți capacitatea de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu **artrită psoriazică** cu implicare articulară multiplă, Benepali poate îmbunătăți capacitatea dumneavoastră de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu **articulații simetrice multiple dureroase sau umflate** (de exemplu: mâini, încheieturi sau picioare), Benepali poate încetini deteriorarea structurală a acelor articulații, produsă de boală.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Benepali

Nu utilizați Benepali

- dacă sunteți **alergic la etanercept** sau la oricare dintre celelalte **componente ale Benepali** (enumerare la pct. 6);
- dacă aveți sau prezentați riscul de a face o **infecție gravă a sângelui** denumită sepsis. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur;
- dacă aveți o **infecție de orice fel**. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

- **Reacții alergice:** Dacă prezentați reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețeli sau erupție trecătoare pe piele, nu mai injectați nicio cantitate de Benepali și contactați-vă medicul imediat.
- **Infecții/intervenții chirurgicale:** Dacă faceți o nouă infecție sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul cu Benepali.
- **Infecții/diabet zaharat:** Spuneți medicului dacă aveți antecedente de infecții recurente, sau dacă suferiți de diabet zaharat sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecție.
- **Infecții/supraveghere:** Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă dezvoltăți simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea dumneavoastră în vederea depistării infecțiilor, după ce ați încetat să utilizați Benepali.
- **Tuberculoză:** Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat Benepali, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză înainte inițierii tratamentului cu Benepali. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene trebuie înregistrată în Cardul de avertizare a pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut vreodată hepatită B. Înainte să începeți tratamentul cu Benepali, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu Benepali poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea Benepali.
- **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți hepatită de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu Benepali în cazul în care infecția se agravează.
- **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care prezentați semne sau simptome cum sunt febră persistentă, dureri în gât, învinețire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu Benepali.
- **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dacă aveți scleroză multiplă, nevrită optică (inflamație a nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamație a măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă Benepali reprezintă un tratament potrivit.
- **Insuficiență cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră aveți antecedente de insuficiență cardiacă congestivă, deoarece Benepali trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.

- **Cancer:** Înainte de a vi se administra Benepali, spuneți medicului dacă aveți sau ați avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă, care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Unii copii și adolescenți care au primit etanercept sau alte medicamente care acționează în același fel ca etanercept au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat Benepali au dezvoltat cancere ale pielii. Spuneți medicului dacă prezentați orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.
- **Varicelă:** Spuneți medicului dacă ați fost expus la infecția cu varicelă în timpul tratamentului cu Benepali. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicelei.
- **Abuzul de alcool:** Benepali nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Vă rugăm să spuneți medicului dacă aveți antecedente de abuz de alcool.
- **Granulomatoza Wegener:** Benepali nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Dacă aveți granulomatoză Wegener, discutați cu medicul dumneavoastră.
- **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți diabet zaharat sau luați medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. Medicul dumneavoastră ar putea decide că aveți nevoie de o doză mai mică de medicament antidiabetic în timp ce luați Benepali.
- **Vaccinări:** Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Benepali. Vă rugăm să discutați cu medicul înainte să primiți vreun vaccin.

Copii și adolescenți

Administrarea Benepali nu este indicată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Benepali este disponibil numai sub formă de seringă reumplută de 50 mg sau stilou injector (pen) preumplut de 50 mg, care nu sunt adecvate pentru utilizare la copii și adolescenți.

Benepali împreună cu alte medicamente

Nu trebuie să **utilizați** Benepali cu medicamente care conțin substanța activă anakinra sau abatacept.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (inclusiv sulfasalazină), chiar și dintre cele care nu au fost prescrise de către medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Benepali nu este recomandat pentru utilizare la femei gravide deoarece nu se cunosc efectele medicamentelor. Femeile care utilizează Benepali nu trebuie să rămână gravide. În cazul în care rămâneți gravidă, trebuie să vă adresați medicului.

Dacă vi s-a administrat Benepali în timpul sarcinii, sugarul poate avea un risc crescut de infecții. Este important să spuneți medicilor copilului și celorlalți profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Benepali în timpul sarcinii, înainte ca sugarului să i se administreze orice vaccin (pentru informații suplimentare, vezi pct. 2 „Vaccinări”).

Femeile care utilizează Benepali nu trebuie să alăpteze, deoarece Benepali trece în laptele matern la om.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu sunt disponibile informații cu privire la faptul că utilizarea Benepali ar afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Benepali

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul Benepali este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Administrarea dozelor la pacienții adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste)

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială inclusiv spondilita anchilozantă

Doza uzuală este de 50 mg o dată pe săptămână, sub forma unei injecții sub piele.

Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea stabili o altă frecvență la care să vă injectați Benepali.

Psoriazisul în plăci

Doza uzuală este de 50 mg o dată pe săptămână.

Ca alternativă, este posibil să se administreze 50 mg de două ori pe săptămână timp de până la 12 săptămâni, urmate de 50 mg o dată pe săptămână.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizați Benepali și dacă este necesară reluarea tratamentului, în funcție de răspunsul la tratamentul pe care l-ați avut. Dacă Benepali nu va avea niciun efect asupra stării dumneavoastră după 12 săptămâni, s-ar putea ca medicul să vă spună să nu mai luați acest medicament.

Modul și calea de administrare

Administrarea Benepali se face printr-o injecție sub piele (injecție subcutanată).

Benepali poate fi utilizat cu sau fără alimente sau băuturi.

Instrucțiunile detaliate asupra modului de injectare a Benepali sunt furnizate la pct. 7, „Instrucțiuni de utilizare“. Nu amestecați soluția de Benepali cu niciun alt medicament.

Pentru a vă aduce aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal ziua(zilele) din săptămână în care trebuie să fie utilizat Benepali.

Dacă utilizați mai mult Benepali decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult **Benepali** decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), **spuneți imediat unui medic sau farmacist**. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să injectați Benepali

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în ziua(zilele) obișnuită(e). Dacă nu vă aduceți aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu injectați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Benepali

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

În cazul în care se întâmplă vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu mai injectați nicio cantitate de Benepali. **Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.**

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rare. Cu toate acestea, oricare dintre simptomele de mai sus ar putea indica o reacție alergică la Benepali, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

Reacții adverse grave

Dacă observați una dintre următoarele reacții, ați putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă**, cum sunt febra înaltă, posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe piele sau la încheieturi;
- Semne de **tulburări sanguine** cum sunt sângerarea, învinețirea sau paloarea;
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor.
- Semne de **înrautățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albăstruie a unghiilor sau buzelor.
- **Semne de cancer:** Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include scădere a greutatei corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau excrescențe pe piele;
- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpilor care se formează pot dăuna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații sau vedere anormale;
- Semne de lupus sau sindrom asemănător lupusului, cum sunt modificări ale greutatei corporale, erupții pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală.
- Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar oricare dintre cele de mai sus, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Reacțiile adverse cunoscute ale Benepali includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 utilizatori):
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii); reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărime, durere și tumefiere).
Reacțiile la locul de injectare (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament).

Unii pacienți au dezvoltat o reacție la un loc de injectare care a fost utilizat anterior.

- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):
Reacții alergice; febră; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):
Infecții grave (incluzând pneumonie, infecții profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectare a sângelui și infecții cu diverse localizări); scădere a numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefiere localizată a pielii (angioedem); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); erupții trecătoare pe piele; inflamare sau cicatrizare a plămânilor; inflamație a vaselor de sânge care afectează mai multe organe.
- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație șuierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; înrăutățirea stării insuficienței cardiace congestive; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboseală); scăderea numărului de celule sanguine roșii și albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine); rezultate crescute la testele hepatice; erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună); boală imună care poate afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (sarcoidoză).
- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 utilizatori):
Incapacitatea măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială.
- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):
Leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); activarea excesivă a globulelor albe din sânge, asociată cu inflamații (sindrom de activare macrofagică); reactivarea hepatitei B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele).

Reacții adverse la copii și adolescenți

Administrarea Benepali nu este indicată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin [intermediul sistemului național de raportare](#), așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Benepali

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și seringă preumplută după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 C - 8 C). A nu se congela.

A se păstra stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

După scoaterea unui stilou injector (pen) preumplut din frigider, **așteptați aproximativ 30 minute pentru ca soluția de Benepali din stiloul injector (pen) să ajungă la temperatura camerei.** Nu încălziți soluția în niciun alt mod. Apoi, se recomandă utilizarea imediată.

Benepali poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 25 C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care nu trebuie păstrat din nou la frigider. Benepali trebuie eliminat dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider. Se recomandă să înregistrați data la care Benepali este scos din frigider și data după care Benepali trebuie eliminat (nu mai mult de 4 săptămâni după scoaterea din frigider).

Inspectați soluția din stiloul injector (pen) , privind prin fereastra transparentă pentru inspectare transparent. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, incoloră sau de culoare galben deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente.

Acest aspect este normal pentru Benepali. Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră pentru ajutor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Benepali

- Substanța activă a Benepali este etanercept. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține etanercept 50 mg.
- Celelalte componente sunt: zahăr, clorură de sodiu, fosfat de sodiu monobazic monohidrat, fosfat de sodiu dibazic heptahidrat și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Benepali și conținutul ambalajului

Benepali este furnizat sub formă de soluție injectabilă conținută într-un stilou injector (pen) preumplut (soluție injectabilă). Stiloul injector (pen) conține o soluție injectabilă limpede, incoloră sau de culoare galben deschis. Fiecare ambalaj conține 4 stilouri injectoare (pen) preumplute.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Samsung Bioepis UK Limited
3000 Hillswood Drive
Chertsey
Surrey KT16 0RS
Marea Britanie

Fabricantul

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS
Biogen Idec Allé 1
3400 Hillerød
Danemarca

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Biogen Idec Limited (UK)
Тел.: + 359 (0)9 249 176 81

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)30 223 864 72

Eesti

Biogen Idec Limited (UK)
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Biogen Idec Limited (UK)
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

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

Hrvatska

Biogen Idec Limited (UK)
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +35 (0)1 513 33 33

Ísland

Biogen Idec Limited (UK)
Sími: + 354 800 9836

Italia

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

Lietuva

Biogen Idec Limited (UK)
Tel: +371 66 16 40 32

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 (0)6 1 848 04 64

Malta

Biogen Idec Limited (UK)
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

Österreich

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

Biogen Idec Limited (UK)
Tel: + 40 377 881 045

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

Κύπρος

Biogen Idec Limited (UK)
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Sverige

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

Latvija

Biogen Idec Limited (UK)
Tel: + 371 66 16 40 32

United Kingdom

Biogen Idec Limited
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instrucțiuni de utilizare

Citiți instrucțiunile de utilizare înainte de a începe să utilizați Benepali și de fiecare dată când achiziționați din nou medicamentul pe baza prescripției. Este posibil să existe noi informații.

- **Nu încercați să vă auto-administrați injecția, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră sau asistenta medicală v-a arătat cum se efectuează injecția.**

Un stilou injector (pen) preumplut de unică folosință conține o doză de Benepali de 50 mg.

Alegeți o suprafață de lucru curată și bine iluminată și adunați materialele de care aveți nevoie:

- **Un nou stilou injector (pen) preumplut cu Benepali**



- **Nu agitați stiloul injector (pen) preumplut.**

Nu sunt incluse în ambalaj:

- **1 tampon cu alcool**



- **Un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite**



A. Înainte de a începe

1. Inspectați stiloul injector (pen) preumplut:

Verificați data de expirare de pe eticheta stiloului injector (pen) preumplut.

- **Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut după data de expirare.**
- **Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut dacă acesta a căzut pe o suprafață dură.** Componentele din interiorul stiloului injector (pen) preumplut ar putea fi sparte.
- **Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut în cazul în care capacul acului lipsește sau nu este bine atașat.**

2. Inspectați soluția:

Priviți medicamentul prin fereastra pentru inspectare.

Medicamentul trebuie să fie limpede sau ușor opalescent, incolor sau de culoare galben deschis și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente.

- **Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus.**

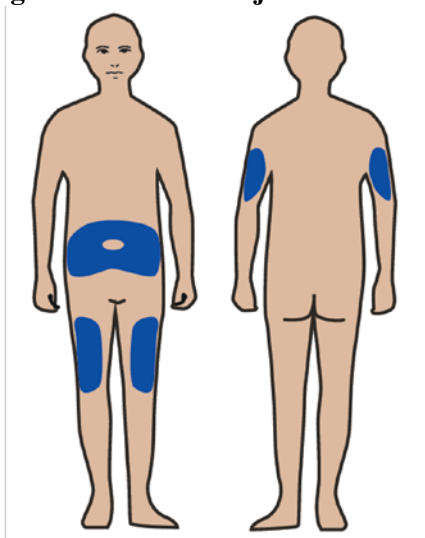
3. Lăsați medicamentul să ajungă la temperatura camerei:

Scoateți un stilou injector (pen) preumplut din cutia păstrată la frigider și lăsați-l la temperatura camerei timp de cel puțin 30 minute înainte de injectare.

Acest lucru este important pentru ca injectarea să fie mai ușor de efectuat și mai confortabilă.

- **Nu** scoateți capacul acului până când nu sunteți pregătit să efectuați injecția.
- **Nu** utilizați surse de încălzire, cum sunt microundele sau apa fierbinte, pentru a încălzi Benepali.

4. Alegerea unui loc de injecție:



Partea anterioară

Partea posterioară

Stiloul injector (pen) preumplut Benepali este pentru injecție subcutanată. **Trebuie injectat în coapsă, abdomen sau pe partea superioară posterioară a brațului** (vezi imaginea din stânga).

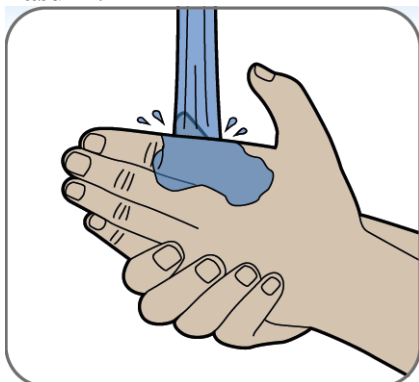
Alternați locul fiecărei injecții.

Dacă efectuați injecția în abdomen, alegeți un loc la cel puțin 5 cm distanță de ombilic (buric).

- **Nu** injectați în zone în care pielea este roșie, întărită, învinețită sau sensibilă.
- **Nu** injectați în zone cu cicatrici sau vergeturi.
- Dacă aveți psoriazis, **nu** injectați direct în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase sau în leziuni.

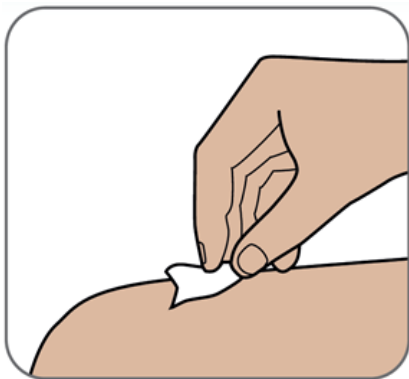
B. Pașii injectării

Pasul 1:



Spălați-vă pe mâini cu săpun și apă.

Pasul 2:

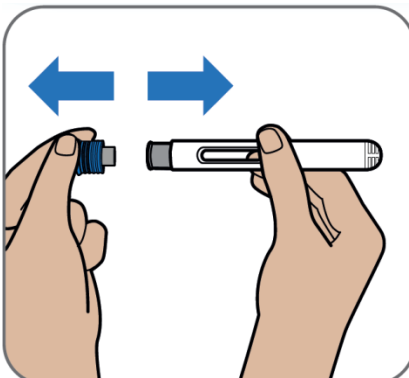


Ștergeți pielea de la locul de injectare cu un tampon cu alcool.

Vezi „Alegerea unui loc de injectare“ pentru recomandări privind alegerea unui loc de injectare.

- **Nu atingeți această zonă din nou înainte de administrarea injecției.**

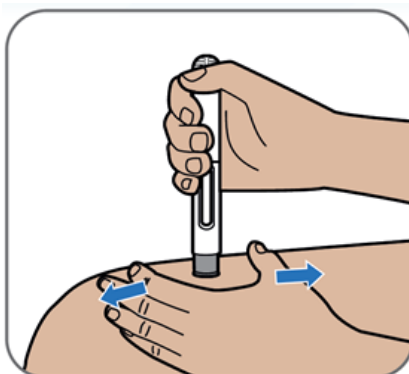
Pasul 3:



Trageți de capacul acului printr-o mișcare rectilinie și aruncați-l la coșul de gunoi sau într-un recipient pentru obiecte ascuțite.

- **Nu răsuciți sau îndoiți capacul acului în timp ce îl scoateți, deoarece acest lucru ar putea deteriora acul. Nu repuneți capacul pe ac.**
- **Nu repuneți niciodată capacul pe ac.**

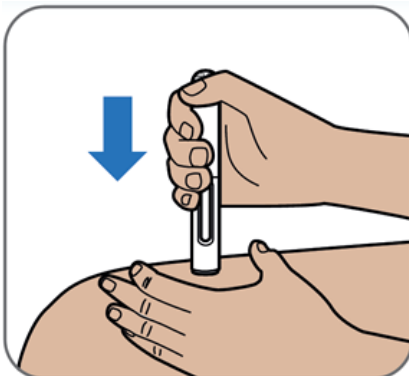
Pasul 4:



Apucați ușor pielea de la locul de injectare curățat. Poziționați stiloul injector (pen) preumplut la aproximativ 90 de grade de piele.

- **Nu strângeți pielea cu degetele.**
- **Întinderea pielii creează o suprafață fermă.**

Pasul 5:



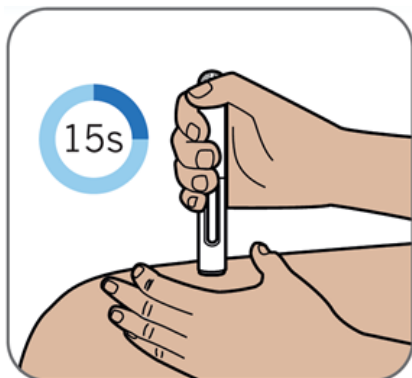
Apăsați ferm stiloul injector (pen) preumplut pe loc, pentru a începe injecția.

Dispozitivul va emite un clic atunci când începe injectarea.

Continuați să țineți stiloul injector (pen) preumplut apăsat ferm pe loc.

Dispozitivul va emite un al doilea clic.

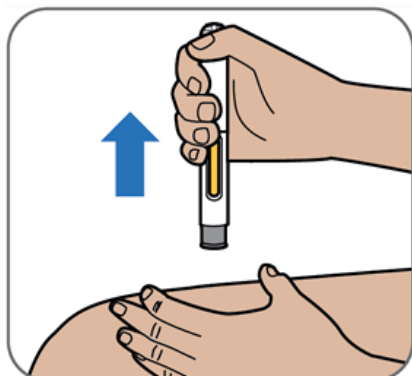
Pasul 6:



După al doilea clic, numărați încet până la 15 pentru a vă asigura că injecția este completă.

- **Nu eliberați locul de injectare înainte de a termina injectarea.**
- **Nu mișcați stiloul injector (pen) preumplut în timpul injecției.**

Pasul 7:



Scoateți stiloul injector (pen) golit din piele.

Apărătoarea acului va acoperi acul complet.

Controlați tija pistonului de culoare galbenă pentru a confirma faptul că s-a administrat întreaga doză.

Eliminare:



Aruncați stiloul injector (pen) golit într-un recipient aprobat pentru obiecte ascuțite.

Verificați, împreună cu un profesionist din domeniul sănătății, instrucțiunile privind modul adecvat de eliminare a recipientului pentru obiecte ascuțite.

Recipientele pentru obiecte ascuțite pot fi achiziționate de la o farmacie locală.

- **Nu aruncați recipientele pentru obiecte ascuțite împreună cu gunoiul menajer.**
- **Nu reciclați.**
- **Nu lăsați niciodată recipientul la vederea și îndemâna copiilor.**

C. Îngrijirea locului de injectare

Dacă observați o pată de sânge la locul injectării, trebuie să apăsați un tampon de vată sau un tifon pe locul injectării.

- **Nu frecați locul injectării.**

Dacă este necesar, acoperiți locul de injectare cu un plastru.