

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benepali 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 25 mg etanercepto.

Etanerceptas yra žmogaus naviko nekrozės faktoriaus receptoriaus p75 Fc sulietas baltymas, pagamintas DNR rekombinantinės technologijos būdu kininių žiurkėnukų patelių kiaušidžių (KŽK) žinduolių ekspresinėje sistemoje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Tirpalas yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šviesiai geltonas ir jo pH yra $6,2 \pm 0,3$. Tirpalo osmoliariškumas yra 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Benepali kartu su metotreksatu skirtas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, kai ligos eigą modifikuojantys vaistai nuo reumato, įskaitant metotreksatą (išskyrus atvejus, kai jo vartoti negalima), buvo nepakankamai veiksmingi.

Galima taikyti Benepali monoterapiją tuo atveju, kai pacientas metotreksato netoleruoja arba toliau vartoti metotreksato negalima.

Benepali taip pat skirtas suaugusiems, sergantiems sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu, kurie anksčiau metotreksato nevartojo, gydyti.

Rentgenologinio tyrimo duomenimis, vienas arba kartu su metotreksatu vartojamas Benepali mažina sąnarių ligų progresavimo greitį; taip pat preparatas gerina fizinę funkciją.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Poliartrito (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitusio oligoartrito gydymas vaikams ir paaugliams nuo 2 metų, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Psoriazinio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Su entezitu susijusio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja įprastinio gydymo.

Psoriazinis artritas

Suaugusiųjų, sergančių aktyviu ir progresuojančiu psoriaziniu artritu, gydymas, kai prieš tai ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato poveikis buvo nepakankamas. Psoriaziniu artritu sergantiems pacientams etanerceptas pagerina fizinę funkciją; rentgenologinio tyrimo duomenimis, šios ligos simetrinio poliartrito potipiais sergantiems pacientams vaistinis preparatas mažina sąnarių ligų progresavimo greitį.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas

Suaugusiųjų, sergančių sunkiu aktyviu ankiloziniu spondilitu, kuriems gydymo įprastiniais preparatais poveikis buvo nepakankamas, gydymas.

Ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Suaugusiųjų, sergančių sunkiu ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių, kuriems pasireiškia objektyvių uždegimo požymių, pavyzdžiui, C-reaktyvaus baltymo (CRB) ir (arba) magnetinio rezonanso tyrimu (MRT) nustatomas požymių sustiprėjimas, ir kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) nepakankamas, gydymas.

Plokštelinė psoriazė

Suaugusiųjų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą arba psoraleną ir A spektro ultravioletinius spindulius (PUVA) (žr. 5.1 skyrių), buvo nesėkmingas arba kuriems šių preparatų vartoti negalima, arba pacientas jų netoleruoja, gydymas.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė

6 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtine sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais arba fototerapija buvo nesėkmingas arba pacientas jų netoleruoja.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Benepali skirti ir gydymą stebėti gali tik tinkamos kvalifikacijos gydytojas – reumatoidinio artrito, jaunatvinio idiopatinio ir psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių, plokštelinės psoriazės arba vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės specialistas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant šias ligas. Benepali gydomiems pacientams reikia išduoti paciento kortelę.

Benepali tiekiamas 25 ir 50 mg stiprumais.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Rekomenduojama du kartus per savaitę vartojama 25 mg etanercepto dozė. Kitu atveju, duomenys rodo, kad 50 mg kartą per savaitę vartojama dozė yra saugi ir veiksminga (žr. 5.1 skyrių).

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Rekomenduojama dozė – 25 mg etanercepto, vartojama du kartus per savaitę, arba 50 mg etanercepto, vartojama vieną kartą per savaitę.

Visoms pirmiau nurodytoms indikacijoms prieinami duomenys rodo, kad paprastai klinikinis atsakas pasiekiamas per 12 gydymo savaičių. Jeigu šiuo laikotarpiu pacientui nepasireiškė atsakas į gydymą, gydymo tęsimą būtina kruopščiai apsvarstyti.

Plokštelinė psoriazė

Rekomenduojama vartoti 25 mg etanercepto dozę du kartus per savaitę arba 50 mg etanercepto dozę vieną kartą per savaitę. Iki 12 savaičių galima vartoti 50 mg du kartus per savaitę dozę, vėliau, jeigu būtina – 25 mg dozę du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę. Benepali reikia vartoti iki 24 savaičių, kol pasireiškia remisija. Kai kuriems suaugusiems pacientams gali būti taikomas nenutrūkstamas gydymas ilgiau kaip 24 savaites (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, kuriems po 12 savaičių poveikis nepasireiškia, tolesnį preparato vartojimą reikia nutraukti. Jeigu pakartotinai skiriamas Benepali, reikia laikytis aukščiau nurodytos gydymo trukmės. Vartoti 25 mg dozę du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę.

Ypatingos populiacijos

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Dozės koreguoti nereikia.

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nebūtina. Dozavimas ir vartojimas toks pat kaip 18–64 metų suaugusiems.

Vaikų populiacija

Benepali tiekiamas tik kaip 25 mg užpildytas švirkštas, 50 mg užpildytas švirkštas ir 50 mg užpildytas švirkštiklis.

Todėl neįmanoma skirti Benepali vaikams ir paaugliams, kuriems reikia mažiau nei visos 25 mg arba 50 mg dozės. Vaikai ir paaugliai, kuriems reikia kitokios nei visos 25 mg arba 50 mg dozės, neturėtų vartoti Benepali. Jeigu reikia kitokios dozės, reikia vartoti kitus etanercepto preparatus, turinčius tokį pasirinkimą.

Etanercepto dozė vaikams ir paaugliams nustatoma pagal kūno svorį. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 62,5 kg, reikia tiksliai nustatyti dozę pagal mg/kg, naudojant miltelius ir tirpiklį injekciniam tirpalui ar miltelius injekciniam tirpalui (žr. toliau pateiktas dozes konkrečioms indikacijoms). Pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, galima dozuoti preparatą naudojant fiksuota doze užpildytą švirkštą arba užpildytą švirkštiklį.

Etanerceptu saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirti.

Duomenų nėra.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Rekomenduojama dozė yra 0,4 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 25 mg), kurią reikia leisti po oda du kartus per savaitę kas 3-4 dienas, arba 0,8 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), kurią reikia vartoti vieną kartą per savaitę. Pacientų, kuriems nėra atsako po 4 mėnesių, gydymą apsvarsčius reikia nutraukti.

10 mg stiprumo flakonas gali būti tinkamesnis vartojimui vaikų, kurie serga JIA ir sveriantiems mažiau kaip 25 kg.

Oficialių klinikinių tyrimų su 2-3 metų vaikais neatlikta. Vis dėlto riboti saugumo duomenys iš pacientų registro rodo, kad kiekvieną savaitę suleidžiant po oda 0,8 mg/kg dozę, saugumo savybės 2-3 metų vaikams yra panašios į suaugusiųjų bei 4 metų ar vyresnių vaikų (žr. 5.1 skyrių).

Etanercepto paprastai netinka vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė (6 metų ir vyresni)

Rekomenduojama dozė yra 0,8 mg/kg (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje) kartą per savaitę ne ilgiau kaip 24 savaites. Pacientams, kuriems po 12 savaičių atsako į gydymą nepastebima, gydymą būtina nutraukti.

Jei indikuotinas pakartotinis gydymas Benepali, reikia laikytis aukščiau nurodytų rekomendacijų dėl gydymo trukmės. Reikia skirti kartą per savaitę vartoti 0,8 mg/kg dozę (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje).

Etanercepto paprastai netinka vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams plokštelinei psoriazei gydyti.

Vartojimo metodas

Benepali skirtas leisti po oda (žr. 6.6 skyrių).

Išsamią vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelio 7 skyriuje „Vartojimo taisyklės“.

Išsamios instrukcijos apie netyčinį dozavimą ar vartojimo dažnumo variacijas, įskaitant praleistas dozes, pateiktos pakuotės lapelio 3 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sepsis ar sepsio rizika.

Gydymo Benepali negalima pradėti pacientams, sergantiems aktyviomis infekcinėmis ligomis, tarp jų lėtinėmis ar lokaliomis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcinės ligos

Prieš gydymą Benepali, gydymo metu ir po gydymo reikia tikrinti, ar pacientams nėra infekcijų, atsižvelgiant į tai, kad etanercepto vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 70 val. (nuo 7 val. iki 300 val.).

Vartojant etanerceptą buvo pranešta apie sunkias infekcines ligas, sepsį, tuberkuliozę ir oportunistines infekcijas, įskaitant invazines grybelines infekcijas, listeriozę ir legioneliozę (žr. 4.8 skyrių). Šias infekcijas sukėlė bakterijos, mikobakterijos, grybeliai, virusai ir parazitai (įskaitant pirmuonis). Kai kuriais atvejais infekcijų, ypač grybelinių ir kitų oportunistinių infekcijų, nepavyko atpažinti, tai sąlygojo tinkamo gydymo uždelsimą ir kartais mirtį. Nustatant, ar pacientas serga infekcija, reikia atsižvelgti į paciento riziką sirgti atitinkamomis oportunistinėmis infekcijomis (pvz., dėl endeminių mikozių).

Pacientų, kuriems vartojant Benepali vystosi nauja infekcinė liga, būklę reikia atidžiai stebėti. Benepali vartojimą reikia nutraukti, jei pacientui prasideda sunki infekcinė liga. Etanercepto saugumas ir veiksmingumas lėtinėmis infekcinėmis ligomis sergantiems pacientams nenustatytas. Gydytojas privalo būti atsargus, jeigu Benepali skiria pacientams, anksčiau sirgusiems kartotinėmis ar lėtinėmis infekcinėmis ligomis, arba pacientai serga kitomis gretutinėmis ligomis, kurios gali sąlygoti infekcinių ligų atsiradimą, pavyzdžiui, sunkios formos ar menkai pasiduodančiu gydymui cukriniu diabetu.

Tuberkuliozė

Etanerceptu gydytiems pacientams nustatyti aktyvios tuberkuliozės atvejai, įskaitant miliarinę tuberkuliozę ir ne plaučių tuberkuliozę.

Prieš pradėdant gydymą Benepali, reikia įvertinti, ar kiekvienas pacientas serga aktyvia ir neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Šis įvertinimas turi apimti išsamią ligos istoriją su asmenine tuberkuliozės ar galimo ankstesnio kontakto su sergančiuoju tuberkulioze ir ankstesnio ir (arba) dabar taikomo imunosupresinio gydymo anamneze. Visiems pacientams reikia atlikti atitinkamus patikros tyrimus, t. y., tuberkulino odos testą ir krūtinės ląstos rentgeno tyrimą (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Atlikus tyrimus rekomenduojama įrašyti į paciento kortelę. Vaistus skiriantys asmenys turi atsižvelgti į tai, kad tuberkulino odos testo rezultatai gali būti klaidingai neigiami, ypač pacientų, kurie sunkiai serga arba kurių imunitetas yra susilpnėjęs.

Jei diagnozuota aktyvi tuberkuliozė, gydymo Benepali pradėti negalima. Jei diagnozuota neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, latentinės tuberkuliozės gydymą reikia pradėti vaistais nuo tuberkuliozės prieš pradėdant skirti Benepali ir laikantis vietinių rekomendacijų. Tokiu atveju reikia labai gerai įvertinti gydymo Benepali naudos ir rizikos santykį.

Visus pacientus reikia informuoti, kad gydymo Benepali metu pastebėję tuberkuliozei būdingus požymius ir (arba) simptomus (pvz., nepraeinančią kosulį, išsekimą ir (arba) svorio kritimą, nedidelį karščiavimą), kreiptųsi į gydytojus.

Hepatito B reaktyvacija

Pranešta apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu (HBV) ir kuriems buvo skiriama kartu vartojamų TNF antagonistų, įskaitant etanerceptą. Tai apima pranešimus apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurių HBc antikūnų tyrimų rezultatai buvo teigiami, bet HBsAg tyrimų rezultatai neigiami. Prieš pradėdant gydymą Benepali pacientus reikia iširti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kurių HBV infekcijos tyrimų rezultatai teigiami, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties. Pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti HBV, Benepali reikia skirti atsargiai. Reikia stebėti, ar šiems pacientams juos gydant ir kelias savaites nutraukus gydymą nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Apie HBV infekuotų pacientų gydymą priešvirusiniais vaistiniais preparatais, vartojamais kartu su TNF antagonistais, duomenų nepakanka. Pacientams, kuriems išsivysto HBV infekcija, turi būti nutrauktas Benepali vartojimas ir skirtas veiksmingas priešvirusinis gydymas kartu su atitinkamu palaikomuoju gydymu.

Hepatito C pasunkėjimas

Etanerceptą vartojantiems pacientams nustatyti hepatito C pasunkėjimo atvejai. Pacientams, anksčiau sirgusiems hepatitu C, Benepali reikia vartoti atsargiai.

Vartojimas kartu su anakinra

Etanercepto ir anakinros vartojimas, palyginti su vien etanercepto vartojimu, buvo susijęs su padidėjusia sunkių infekcinių ligų ir neutropenijos rizika. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta. Todėl vartoti kartu Benepali ir anakinrą nerekomenduojama (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir etanerceptą kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduojamas (žr. 4.5 skyrių).

Alerginės reakcijos

Dažnai pranešta apie alergines reakcijas, atsirandančias vartojant etanerceptą. Pasireiškė alerginės reakcijos, tarp jų angioneurozinė edema ir dilgėlinė; pasitaikė sunkių reakcijų. Prasidėjus bet kuriai sunkiai alerginei ar anafilaksinei reakcijai, Benepali vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti

atitinkamą gydymą.

Imunosupresija

TNF antagonistai, įskaitant etanerceptą, gali bloginti organizmo apsaugą nuo infekcijų ir piktybinių procesų, nes TNF daro poveikį uždegimui ir moduliuoja ląstelinį imuninį atsaką. Tyrimo, kuriame dalyvavo 49 etanerceptą vartoję suaugę pacientai, duomenimis, nebuvo įrodymų, kad slopinama lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija, sumažėja imunoglobulinų kiekis ar pakinta efektorinių ląstelių populiacijų sudėtis.

Dviem pacientams, sergantiems idiopatinium jaunatviniu artritu, prasidėjo vėjaraupiai ir atsirado aseptinio meningito požymių ir simptomų, kurie praėjo be pasekmių. Pacientams, kurie glaudžiai kontaktavo su asmenimis, sergančiais *varicella* viruso sukelta infekcine liga, Benepali vartojimą reikia laikinai nutraukti ir galbūt skirti profilaktinį gydymą imunoglobulinu prieš *Varicella Zoster*.

Etanercepto saugumas ir veiksmingumas, esant imunosupresijai, nenustatytas.

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Solidiniai ir kraujodaros piktybiniai navikai (išskyrus odos vėžį)

Po vaistinio preparato registracijos nustatyti įvairių piktybinių ligų (įskaitant krūties ir plaučių karcinomą bei limfomą) atvejai (žr. 4.8 skyrių).

Kontroliuojamųjų klinikinių TNF antagonistų tyrimų metu pacientai, gydyti TNF antagonistais, dažniau susirgo limfoma, palyginti su kontrolinės grupės pacientais. Vis dėlto toks sutrikimas atsirado retai, o placebo vartoję pacientai stebėti trumpiau nei TNF antagonistais gydyti pacientai. Po vaistinio preparato registracijos TNF antagonistais gydytiems pacientams nustatyta leukemijos atvejų. Ilgai trunkančiu labai aktyviu uždegiminiu reumatoidiniu artritu sergantiems žmonėms apskritai padidėja limfomos ir leukemijos atsiradimo pavojus; tai apsunkina rizikos įvertinimą.

Remiantis turimais duomenimis, negalima paneigti limfomos, leukemijos ar kitų kraujodaros ar solidinių piktybinių ligų atsiradimo pavojaus TNF antagonistais gydomiems pacientams. Gydymą TNF antagonistais reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems anksčiau nustatyta piktybinė liga arba kai svarstoma, ar reikia tęsti gydymą pacientams, kuriems atsirado piktybinė liga.

Po vaistinio preparato registracijos nustatyti piktybinių ligų (kartais mirtinų) atvejai vaikams, paaugliams ir jauniems (iki 22 metų) suaugusiesiems, gydytiems TNF antagonistais (gydymas pradėtas ≤ 18 metų amžiaus), įskaitant etanerceptą. Maždaug pusė iš šių atvejų buvo limfomos. Kiti atvejai buvo įvairios piktybinės ligos, įskaitant retas piktybines ligas, paprastai susijusias su imunosupresija. Negalima paneigti piktybinių ligų atsiradimo pavojaus TNF antagonistais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Odos vėžys

TNF antagonistais, įskaitant etanerceptą, gydytiems pacientams nustatyta melanominio ir nemelanominio odos vėžio (NMOV) atvejų. Po vaistinio preparato registracijos etanerceptu gydytiems pacientams labai nedažnai nustatyta Merkelio ląstelių karcinomos atvejų. Visiems pacientams, ypač kuriems yra odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama reguliariai atlikti odos tyrimus.

Apjungus kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų rezultatus, etanerceptą vartojusių pacientų grupėje nustatyta daugiau NMOV atvejų nei kontrolinį preparatą vartojusioje grupėje, ypač psoriaze sergantiems pacientams.

Vakcinacija

Gyvųjų vakcinų negalima skirti gydymo Benepali metu. Nėra duomenų apie antrinę infekcijų perdavimą gyva vakcina pacientams, vartojantiems etanerceptą. Dvigubai aklo, placebo

kontroliuojamojo atsitiktinių imčių tyrimo metu 184 psoriaziniu artritu sergantiems suaugusiems pacientams 4 savaitę buvo suleista polivalentinė pneumokokinė polisacharidinė vakcina. Daugumai tyrime dalyvavusių psoriaziniu artritu sirgusių bei etanerceptą vartojusių pacientų pasireiškė veiksmingas B ląstelių imuninis atsakas į pneumokokinę polisacharidinę vakciną, bet apskritai titrai buvo vidutiniškai mažesni, o keliems pacientams – dvigubai didesni, palyginti su nevartojusiais etanercepto. Klinikinė šio poveikio reikšmė nežinoma.

Antikūnų susidarymas

Vartojant Benepali gali susidaryti autoimuninių antikūnų (žr. 4.8 skyrių).

Hematologinės reakcijos

Pranešta, kad retai pacientams, vartojantiems etanerceptą, gali būti pancitopenija ir itin retai aplastinė anemija, kuri kartais baigiasi mirtimi. Reikia būti atsargiems, jei būtina skirti Benepali pacientui, kuriam yra buvusi kraujo diskrazija. Pacientus ir tėvus ir (arba) globėjus reikia įspėti, kad Benepali vartojimo laikotarpiu atsiradus požymių ar simptomų, rodančių kraujo diskraziją ar infekciją (pvz., nuolatinis karščiavimas, ryklės skausmas, kraujosruvos, kraujavimas ir blyškumas), būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją. Tokius pacientus reikia skubiai ištirti, atlikti išsamų kraujo tyrimą; jei nustatoma kraujo diskrazija, Benepali vartojimą reikia nutraukti.

Neurologiniai sutrikimai

Kai kuriems pacientams, vartojantiems etanerceptą, retai pasireiškė demielinizuojantys CNS sutrikimai (žr. 4.8 skyrių). Taip pat retai nustatyta demielinizuojančios polineuropatijos (įskaitant *Guillain- Barre* sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir daugiažidininę motorinę neuropatiją) atvejų. Nors klinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas etanercepto poveikis pacientams, sergantiems išsėtine skleroze, neatlikta, tyrimų su kitais TNF antagonistais duomenimis, išsėtinės sklerozės aktyvumas, vartojant šiuos vaistinius preparatus, didėja. Jei žinoma ar įtariama, kad yra demielinizuojanti liga ar yra padidėjęs pavojus susirgti ja, rekomenduojama prieš pradėdant Benepali vartojimą atidžiai įvertinti riziką ir galimą naudą, įskaitant neurologinės būklės įvertinimą.

Vartojimas su kitais vaistiniais preparatais

Klinikiniais kontroliuojamaisiais dvejų metų trukmės reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimais nustatyta, kad etanerceptas, vartojamas kartu su metotreksatu, nesukėlė jokio nenumatyto poveikio saugumui. Etanercepto derinio su metotreksatu saugumas buvo panašus, kaip nustatyta kiekvieno atskiro vaistinio preparato tyrimais. Šiuo metu vyksta ilgalaikis šio derinio saugumą įvertinantis tyrimas. Ar saugu ilgą laiką vartoti etanerceptą kartu su kitais ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato, nenustatyta.

Etanercepto vartojimas kartu su kitais sisteminio poveikio preparatais ir fototerapija psoriaze sergantiems pacientams netirtas.

Inkstų ir kepenų nepakankamumas

Farmakokinetikos tyrimų duomenimis (žr. 5.2 skyrių), pacientams, sergantiems inkstų ar kepenų ligomis, dozės keisti nereikia; šių pacientų gydymo klinikinės patirties nepakanka.

Stazinis širdies nepakankamumas (stazinis kardialinis nepakankamumas)

Skirti Benepali pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu (SŠN), reikia atsargiai. Po vaistinio preparato registracijos gauta pranešimų, kad pacientams, vartojantiems etanerceptą, esant kitiems aiškiems ligą skatinantiems veiksniams arba jų nesant, SŠN sunkėjo. Taip pat gauta pranešimų apie retus (< 0,1 %) išsivysčiusio SŠN atvejus, įskaitant SŠN pacientams, kuriems anksčiau širdies ir

kraujagyslių sistemos ligų nustatyta nebuvo. Kai kurie tų pacientų buvo jaunesni nei 50 metų amžiaus. Du dideli klinikiniai tyrimai, kurių metu pacientai, sergantys SŠN, vartojo etanerceptą, buvo nutraukti pirma laiko dėl nepakankamo vaistinio preparato veiksmingumo. Tačiau, nors ir negalutiniais duomenimis, vieno iš jų metu gauti duomenys rodo, kad vartojant etanerceptą SŠN gali turėti tendenciją blogėti.

Alkoholinis hepatitas

II fazės atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamojo tyrimo metu 48 hospitalizuotiems pacientams vartojant etanerceptą arba placebo vidutinio sunkumo arba sunkiam alkoholiniam hepatitui gydyti, etanerceptas nebuvo veiksmingas, o etanerceptu gydytų pacientų mirtingumas po 6 mėnesių buvo reikšmingai didesnis. Todėl negalima Benepali skirti pacientų alkoholiniam hepatitui gydyti. Gydytojai turi atsargiai skirti Benepali pacientams, kurie, be kitų ligų, serga vidutinio sunkumo arba sunkiu alkoholiniu hepatitu.

Vegenerio granulomatozė

Placebu kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo 89 įprastais preparatais (įskaitant ciklofosamidą ar metotreksatą bei gliukokortikoidus) gydyti bei papildomai etanerceptą vartoję suaugę pacientai (gydymo trukmės mediana – 25 mėnesiai), metu nenustatyta, kad etanerceptas veiksmingas gydant Vegenerio granulomatozę. Įvairių tipų ne odos piktybinėmis ligomis daug dažniau susirgavo pacientai, gydyti etanerceptu negu placebo. Benepali Vegenerio granulomatozės gydyti nerekomenduojama.

Hipoglikemija pacientams, gydomiems nuo diabeto

Pacientams, vartojantiems vaistinius preparatus nuo diabeto, pradėjus vartoti etanerceptą, nustatyta hipoglikemijos atvejų; dėl to kai kuriems iš šių pacientų reikėjo sumažinti vaistinių preparatų nuo diabeto vartojimą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito ir ankilozinio spondilito 3 fazės tyrimais tarp etanerceptą vartojančių 65 metų amžiaus bei vyresnių pacientų ir jaunesnių pacientų jokių nepageidaujamų reiškinių, sunkių nepageidaujamų reiškinių ir sunkių infekcinių ligų bendrų skirtumų nenustatyta. Tačiau gydant senyvo amžiaus pacientus reikia būti atsargiems ir ypatingą dėmesį skirti infekcijų atsiradimui.

Vaikų populiacija

Vakcinacija

Rekomenduojama, kad prieš pradėdant gydymą etanerceptu, pacientams vaikams ir paaugliams, jeigu įmanoma, būtų atlikti visi reikiami skiepėjimai pagal galiojančias imunizacijos rekomendacijas (žr. „Vakcinacija“ pirmiau).

Benepali sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 25 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, kitaip tariant, jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems pacientams, vartojantiems kartu etanerceptą ir anakinrą, sunkios infekcinės ligos

pasireiškė dažniau, nei pacientams, kurie vartojo vien etanerceptą ar vien anakinrą (ankstesni duomenys).

Be to, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamojo tyrimo, kurio metu suaugę pacientai vartojo metotreksatą kaip foninį vaistinį preparatą, duomenys rodo, kad pacientai, gydomi etanerceptu ir anakinra, sirgo sunkiomis infekcinėmis ligomis (7 %) ir neutropenija dažniau negu tie, kurie buvo gydomi vien etanerceptu (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Nenustatyta, kad vartojant kartu etanerceptą ir anakinrą būtų didesnė klinikinė nauda, todėl toks vaistinių preparatų derinys nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir etanerceptą kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas kartu su sulfasalazinu

Klinikinio tyrimo metu suaugusiems pacientams, vartojantiems pastovią sulfasalazino dozę, papildomai skirta etanercepto; pacientų, kurie vartojo abu vaistinius preparatus, vidutinis leukocitų skaičius sumažėjo statistiškai reikšmingai, palyginti su vartojusiais tik etanerceptą arba sulfasalaziną. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Gydytojai turi atsargiai apsvarstyti, ar skirti preparatą kartu su sulfalazinu.

Sąveikos nebuvimas

Klinikinių tyrimų duomenimis, etanerceptas nesąveikauja su gliukokortikoidais, salicilatais (išskyrus sulfasalaziną), nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), skausmą malšinančiais vaistais ar metotreksatu (apie vakcinaciją žr. 4.4 skyriuje).

Atliekant tyrimus su metotreksatu, digoksinu ar varfarinu, kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nepastebėta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims reikia apsvarstyti tinkamos kontracepcijos naudojimo galimybę gydymo Benepali metu ir 3 savaites po gydymo pabaigos, kad nepastotų.

Nėštumas

Su žiurkėmis ir triušiais atlikti toksinio poveikio vystymuisi tyrimai jokio kenksmingo etanercepto poveikio vaisiams ir atsivestiems žiurkiukams neparodė. Etanercepto poveikis nėštumo baigtims tirtas dviem stebimaisiais kohortų tyrimais. Buvo stebimas didesnis sunkių apsigimimų dažnis atliekant vieną stebėjimo tyrimą, kurio metu palyginti duomenys apie visus nėštumus, kurių pirmuoju trimestru buvo ekspozicija etanerceptu su nėštumais, kurių metu ekspozicijos etanerceptu ($n = 370$) ar kitais TNF antagonistais nebuvo ($n = 164$) (nustatytas nelyginis santykis 2,4, 95 % PI: 1,0–5,5). Didžiųjų sklaidos trūkumų rūšys atitiko dažniausiai bendrojoje populiacijoje nustatomus sklaidos trūkumus; ypatingo anomalijų pobūdžio nebuvo nustatyta. Tyrimo metu nebuvo pastebėtas savaiminio persileidimo, negyvagimių, priešlaikinio gimimo ar mažųjų sklaidos trūkumų atvejų dažnio pokyčių. Kitame stebėjimo daugelyje šalių registro tyrime, kuriame lyginta nepageidaujamų nėštumo baigčių rizika per pirmąsias 90 nėštumo parų etanercepto ($n = 425$) ir nebiologinių vaistinių preparatų ($n = 3\,497$) vartojusioms moterims, nenustatyta padidėjusios didžiųjų sklaidos trūkumų rizikos (patikslinta atsižvelgiant į šalį, motinos ligas, paritetą, motinos amžių ir rūkymą ankstyvuojant nėštumo laikotarpiu, pakoreguotas šansų santykis [ŠS] = 1,22; 95 % PI: 0.79-1.90; patikslintas ŠS = 0.96, 95% PI: 0,58–1,60). Šis tyrimas taip pat parodė, kad kūdikiams per

pirmuosius gyvenimo metus, kurių motinos nėštumo metu vartojo etanercepto, nebuvo padidėjusi smulkių sklaidos trūkumų priešlaikinio gimimo, negyvagimystės arba infekcijos rizika. Benepali nėštumo metu galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina.

Etanerceptas įveikia placentos barjerą ir, jei motina nėštumo metu buvo gydyta etanerceptu, jo aptinkama kūdikio serume. Nors klinikinis šių duomenų poveikis nežinomas, tačiau kūdikiams gali būti padidėjęs infekcijos pavojus. Kūdikių gyvosiomis vakcinomis skiepyti paprastai nerekomenduojama 16 savaičių po motinos suvartotos paskutinės Benepali dozės.

Žindymas

Žindančioms žiurkėms vaistinio preparato sušvirktus po oda, etanercepto išsiskyrė į žiurkių pieną. Be to, etanercepto aptikta žiurkiškių serume. Iš ribotos informacijos, paskelbtos literatūroje, matyti, kad į motinos pieną patenka nedidelis etanercepto kiekis. Galima apsvarstyti galimybę skirti etanerceptą žindymo metu, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai.

Nors manoma, kad sisteminis poveikis žindomam kūdikiui bus nedidelis, nes etanerceptas virškinimo trakte daugiausia yra suskaidomas, duomenų apie sisteminį poveikį žindomam kūdikiui yra nedaug. Todėl gyvųjų vakcinų (pvz., BCG) skyrimas žindomam kūdikiui, kai motina vartoja etanerceptą, gali būti svarstomas praėjus 16 savaičių po žindymo nutraukimo (arba anksčiau, jei etanercepto koncentracija kūdikio serume per maža, kad ją būtų galima nustatyti).

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie perinatalinį ir postnatalinį etanercepto toksiškumą bei etanercepto poveikį vaisingumui ir bendrajai reprodukcijai nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Etanerceptas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo reakcijos injekcijos vietoje (pvz., skausmas, patinimas, niežulys, paraudimas ir kraujavimas įdūrimo vietoje), infekcinės ligos (pvz., viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, bronchitas, šlapimo pūslės infekcinės ligos ir odos infekcinės ligos), galvos skausmas, alerginės reakcijos, autoantikūnų atsiradimas, niežulys ir karščiavimas.

Be to, vartojant etanerceptą, pranešta apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. TNF antagonistai, pavyzdžiui, etanerceptas, veikia imuninę sistemą ir jų vartojimas gali paveikti organizmo atsparumą infekcijoms ir vėžiui. Sunkiomis infekcinėmis ligomis sirgo mažiau kaip 1 iš 100 pacientų, gydytų etanerceptu. Buvo ir pranešimų apie mirtinus atvejus ir gyvybei pavojingas infekcines ligas bei sepsį. Be to, vartojant etanerceptą, pranešta apie įvairius piktybinius navikus, įskaitant krūtis, plaučių, odos ir limfmazgių vėžį (limfomą).

Be to, pranešta apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimunines reakcijas. Tarp jų buvo retų pranešimų apie pancitopeniją ir labai retų pranešimų apie aplazinę anemiją. Vartojant etanerceptą, retais ir labai retais atvejais pasireiškė atitinkamai centrinės ir periferinės demielinizacijos reiškiniai. Gauta retų pranešimų apie raudonąją vilkligę, su raudonąja vilklige susijusias būkles ir vaskulitą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Šis nepageidaujamų reakcijų sąrašas sudarytas remiantis klinikiniais tyrimais ir pranešimais po vaistinio

preparato registracijos.

Nepageidaujamos reakcijos, pateiktos pagal organų sistemų klases, suskirstytos į grupes pagal pasireiškimo dažnį (pacientų, kuriems gali pasireikšti reakcija, skaičių): labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas $\geq 1/10$	Dažnas nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažnas \geq nuo $1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Retas nuo ≥ 1 iš $10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$	Labai retas $< 1/10\ 000$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (įskaitant viršutinių kvėpavimo takų infekciją, bronchitą, cistitą, odos infekciją)*		Sunkios infekcijos (įskaitant plaučių uždegimą, celiulitą, bakterinį artritą, sepsį ir parazitinę infekciją)*	Tuberkuliozė, oportunistinės infekcijos (įskaitant invazines grybelių, pirmuonių, bakterijų sukeltas infekcijas, atipines mikobakterijų sukeltas infekcijas, virusines infekcijas ir <i>Legionella</i> bakterijų sukeltas infekcijas)*		Hepatito B paūmėjimas, listeriozė
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Nemelanominis odos vėžys* (žr. 4.4 skyrių)	Piktybinė melanoma (žr. 4.4 skyrių), limfoma, leukemija		Merkelio ląstelių karcinoma (žr. 4.4 skyrių), Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplazinė anemija*	Hematofaginė histiocitozė (makrofagų aktyvacijos sindromas)*
Imuninės sistemos sutrikimai		Alerginės reakcijos (žr. „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“), autoantikūnų susidarymas*	Vaskulitas (įskaitant vaskulitą su teigiamais antikūnais prieš neutrofilų citoplazmos antigenus)	Sunki alergija/anafilaksinės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, bronchų spazmą), sarkoidozė		Pasunkėję dermatomiozito simptomai

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥1/10	Dažnas nuo ≥1/100 iki <1/10	Nedažnas ≥nuo 1/1 000 iki <1/100	Retas nuo ≥1 iš 10 000 iki <1/1 000	Labai retas <1/10 000	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas			CNS demielinizacijos atvejai, leidžiantys įtarti išsėtinę sklerozę ar lokali demielinizuojanti būklė, pavyzdžiui, optinio nervo neuritas ir skersinis mielitas (žr. 4.4 skyrių); periferinės demielinizacijos pasireiškimas, įskaitant <i>Guillain-Barré</i> sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir daugiažidininę motorinę neuropatiją (žr. 4.4 skyrių), traukuliai		
Akių sutrikimai			Uveitas, skleritas			
Širdies sutrikimai			Stazinioo kardialinio nepakankamumo pablogėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Naujai prasidėjęs stazinis kardialinis nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių)		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai				Intersticinė plaučių liga (įskaitant plaučių uždegimą ir plaučių fibrozę)*		
Virškinimo trakto sutrikimai			Uždegiminė žarnyno liga			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Padidėjusi kepenų fermentų koncentracija*	Autoimuninis hepatitas*		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežulys, išbėrimas	Angioneurozinė edema, psoriazė (įskaitant naujai prasidėjusią arba pasunkėjusią ir pustulinę, visų pirma delnų ir padų, psoriazė), dilgėlinė, į psoriazė panašus išbėrimas	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, odos vaskulitas (įskaitant padidėjusio jautrumo vaskulitą), daugiaformė eritema, lichenoidinės reakcijos.	Toksinė epidermio nekrolizė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Odos raudonoji vilkligė, poūmė odos raudonoji vilkligė, į vilkligę panašus sindromas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai						Glomerulonefritas

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥1/10	Dažnas nuo ≥1/100 iki <1/10	Nedažnas ≥nuo 1/1 000 iki <1/100	Retas nuo ≥1 iš 10 000 iki <1/1 000	Labai retas <1/10 000	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Reakcija injekcijos vietoje (įskaitant kraujavimą, kraujosruvas, paraudimą, niežėjimą, skausmą, patinimą)*	Pireksija				

*žr. toliau esantį skyrelį „Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 4 114 reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, maždaug iki 6 metų vartojusių etanerceptą, įskaitant 231 pacientą, gydytą etanercepto ir metotreksato deriniu dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamojo tyrimo metu, užregistruoti 129 nauji susirgimai įvairiomis piktybinėmis ligomis. Klinikinių tyrimų metu nustatytas dažnis ir sergamumas buvo panašus į tą, kuris galimas tiriamojame populiacijoje. Maždaug 2 metus trukusių tyrimų, kuriuose dalyvavo 240 etanerceptą vartojančių psoriazinio artritu sergančių pacientų, duomenimis, iš viso 2 pacientams prasidėjo piktybinė liga. Klinikinių tyrimų, kurie truko daugiau nei 2 metus ir kuriuose dalyvavo 351 ankilozinio spondilitu sergantis pacientas, 6 etanerceptu gydytiems pacientams nustatyta piktybinė liga. Iki 2,5 metų trukusių dvigubai aklų ir atvirųjų tyrimų metu 2 711 plokšteline psoriaze sirgusių ir etanerceptą vartojusių pacientų grupėje nustatyti 30 piktybinių ligų ir 43 nemelanominio odos vėžio atvejai.

Reumatoidinio bei psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito bei psoriazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 7 416 pacientų, vartojusių etanerceptą, grupė, metu nustatyta 18 limfomos atvejų.

Apie kai kuriuos piktybinius navikus (tarp jų krūties ir plaučių vėžį bei limfomą) pranešta po vaistinio preparato registracijos (žr. 4.4 skyrių).

Reakcijos injekcijos vietoje

Palyginti su placebo, pacientams, sirgusiems reumatine liga ir vartojusiems etanerceptą, daug dažniau pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje (atitinkamai 9 % ir 36 %). Reakcijos injekcijos vietoje paprastai pasireiškė pirmą mėnesį. Vidutinė trukmė buvo maždaug 3–5 dienos. Daugumai etanercepto grupės pacientų, kuriems pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje, gydymas nebuvo paskirtas, o daugumai tų, kuriems buvo skirtas gydymas, injekcijos vieta buvo tepama vietoje veikiančiais preparatais, pavyzdžiui, kortikosteroidais, ar paskirti geriamieji antihistamininiai preparatai. Be to, kai kuriems pacientams atsinaujino reakcijos injekcijos vietoje, t. y., kartu su odos reakcija paskutinės injekcijos vietoje pasireiškė reakcijos ankstesnių injekcijų vietose. Šios reakcijos dažniausiai buvo laikinos ir gydant nesikartojo.

Kontroliuojamųjų tyrimų metu pacientams, sirgusiems plokšteline psoriaze, per pirmas 12 gydymo savaitių maždaug 13,6 % etanerceptu gydytų pacientų, palyginti su 3,4 % vartojusiųjų placebo, pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje.

Sunkios infekcinės ligos

Placebu kontroliuojamaisiais tyrimais nebuvo nustatyta sunkių infekcijų (mirtinų, pavojingų gyvybei, reikalaujančių stacionarinio gydymo ar gydymo intraveniniais antibiotikais) padažnėjimo. Sunkios infekcinės ligos pasireiškė 6,3 % pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, iki 48 mėnesių vartojusių etanerceptą. Nustatytos šios infekcijos: abscesas (įvairiose vietose), bakteriemija, bronchitas, bursitas,

celiulitas, cholecistitas, viduriavimas, divertikulitas, endokarditas (įtariamas), gastroenteritas, B hepatitas, *herpes zoster*, kojų opos, burnos infekcija, osteomielitas, otitas, peritonitas, pneumonija, pielonefritas, sepsis, pūlinis artritas, sinusitas, odos infekcija, odos opos, šlapimo takų infekcija, vaskulitas ir žaizdų infekcija. Dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamojo tyrimo metu nustatyta, kad visose trijose grupėse – vien etanercepto, vien metotreksato arba etanercepto ir metotreksato derinio – sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis buvo panašus. Tačiau negalima atmesti tikimybės, kad etanercepto ir metotreksato derinys infekciją galėtų sukelti dažniau.

Iki 24 savaičių trukusių placebo kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, plokšteline psoriaze sergančių pacientų infekcijų dažnis etanerceptu ir placebo gydytų pacientų grupėse nesiskyrė. Etanerceptą vartojusiems pacientams pasitaikė sunkių infekcijų – celiulitas, gastroenteritas, pneumonija, cholecistitas, osteomielitas, gastritas, apendicitas, *streptokokinis* fasciitas, miozitas, sepsinis šokas, divertikulitas ir abscesas. Dvigubai aklų ir atvirųjų tyrimų metu 1 pacientui, sirgusiam psoriaziniu artritu, atsirado sunki infekcija (plaučių uždegimas).

Vartojant etanerceptą buvo pranešta apie sunkias ir mirtinas infekcijas, kurias galėjo sukelti šie patogenai: bakterijos, mikobakterijos (tarp jų tuberkuliozės), virusai ir grybeliai. Kai kuriems pacientams, kurie, be reumatoidinio artrito, sirgo kitomis gretutinėmis ligomis (pavyzdžiui, diabetu, staziniu širdies nepakankamumu, anksčiau buvusia aktyvia ar lėtine infekcija), infekcinės ligos prasidėjo per keletą pirmųjų etanercepto vartojimo savaičių (žr. 4.4 skyrių). Gydytas Benepali gali padidinti pacientų, kuriems nustatytas sepsis, mirštamumą.

Vartojant etanerceptą nustatyta oportunistinių infekcijų, įskaitant invazines grybelių, parazitų (įskaitant pirmuonis), virusų sukeliamas infekcijas (įskaitant *herpes zoster*), bakterijų (tarp jų *Listeria* ir *Legionella*) sukeliamas infekcijas bei atipines mikobakterijų sukeliamas infekcijas. Apibendrintais klinikinių tyrimų duomenimis, bendras oportunistinių infekcijų dažnis ištyrus 15 402 tiriamųjų, vartojusių etanerceptą, sudarė 0,09 %. Pagal ekspoziciją įvertintas dažnis buvo 0,06 atvejo 100 paciento metų. Po vaistinio preparato registracijos maždaug pusę iš visų pasaulyje nustatytų oportunistinių infekcijų atvejų sudarė invazinės grybelinės infekcijos. Dažniausiai nustatytos invazinės grybelinės infekcijos, įskaitant *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ir *Histoplasma*. Invazinės grybelinės infekcijos sudarė daugiau kaip pusę pacientų, kuriems pasireiškė oportunistinių infekcijų, mirties atvejų. Dažniausiai infekcijos mirtimi baigėsi pacientams, sirgusiems *Pneumocystis* pneumonija, nepatikslintomis sisteminėmis grybelinėmis infekcijomis ir aspergiloze (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

Suaugusių pacientų kraujo serume įvairiais laiko momentais buvo tirti autoantikūnai. Iš visų reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, kuriems buvo atliktas antinuklearinių antikūnų (ANA) tyrimas, jų naujai atsirado ($\geq 1:40$) dažniau etanercepto (11 %) nei placebo (5 %) grupėse. Pacientų, kuriems naujai susidarė antikūnų prieš dvigrandę DNR, procentas taip pat buvo didesnis tiriant radioimuninės analizės (15 % pacientų, vartojusių etanerceptą, ir 4 % – placebo) ir *Crithidia luciliae* (3 % pacientų, vartojusių etanerceptą, ir nė vieno – placebo grupėje) metodais. Pacientams, gydytiems etanerceptu, antikūnų prieš kardiolipiną atsirado taip pat panašiai dažniau, palyginti su placebo grupe. Ar ilgalaikis etanercepto vartojimas daro įtaką autoimuninių ligų vystymuisi, nežinoma.

Retai pacientams, įskaitant ir tuos, kuriems nustatytas reumatoidinis faktorius, atsirado kitų autoantikūnų; tai buvo susiję su į vilkligę panašiu sindromu ar bėrimu, klinikiniais simptomais ir biopsijos rezultatais atitinkančiu poūmę odos vilkligės formą ar diskoidinę vilkligę.

Pancitopenija ir aplastinė anemija

Po vaistinio preparato registracijos buvo pranešimų apie pancitopenijos ir aplastinės anemijos atvejus, kai kurie iš jų baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

Kontroliuojamuose visoms indikacijoms vartojamo etanercepto klinikiniuose tyrimuose intersticinės plaučių ligos dažnis (sergamumo santykis) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,06 % (dažnio apibūdinimas – reti). Kontroliuojamuose

klinikiniuose tyrimuose, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, intersticinės plaučių ligos dažnis (sergamumo santykis) siekė 0,47 % (dažnio apibūdinimas – nedažni). Po vaistinio preparato registracijos nustatyti intersticinės plaučių ligos atvejai (įskaitant plaučių uždegimą ir plaučių fibrozę), kai kurie iš jų baigėsi mirtimi.

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems pacientams, vartojantiems etanerceptą ir anakinrą kartu, sunkios infekcinės ligos pasireiškė dažniau nei pacientams, kurie vartojo vien etanerceptą, o 2 % (3 iš 139) pacientų pasireiškė neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius < 1 000/mm³). Vienam pacientui su neutropenija prasidėjo celiulitas, kuris praėjo atsigulus į lignoninę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas

Visoms indikacijoms vartojamo etanercepto kontroliuojamų klinikinių tyrimų dvigubai aklaiais periodais nepageidaujamo poveikio, susijusio su kepenų fermentų koncentracijos padidėjimu, dažnis (paplitimas) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,54 % (dažnio apibūdinimas – nedažni). Kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, dvigubai aklaiais periodais nepageidaujamo poveikio kepenų fermentų koncentracijos padidėjimo dažnis (paplitimas) siekė 4,18 % (dažnio apibūdinimas – dažni).

Autoimuninis hepatitas

Kontroliuojamuose visoms indikacijoms vartojamo etanercepto klinikiniuose tyrimuose autoimuninio hepatito dažnis (sergamumo santykis) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,02 % (dažnio apibūdinimas – reti). Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, autoimuninio hepatito dažnis (sergamumo santykis) siekė 0,24 % (dažnio apibūdinimas – nedažni).

Vaikų populiacija

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems idiopatininiu jaunatviniu artritu

Apskritai nepageidaujami reiškiniai jaunatviniu idiopatininiu artritu sergantiems vaikams savo dažniu ir pobūdžiu yra panašūs į tuos, kurie būna suaugusiesiems. Šiame skyriuje aptariami skirtumai nuo suaugusiųjų ir kitos specialios aplinkybės.

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo idiopatininiu jaunatviniu artritu sergantys 2-18 metų pacientai, nustatytos infekcinės ligos dažniausiai buvo lengvos ir atitiko tas, kurios dažnai nustatomos ambulatorinėms vaikų populiacijoms. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai buvo vėjaraupiai su aseptinio meningito, kuris neturėjo pasekmių, požymiais ir simptomais (taip pat žr. 4.4 skyrių), apendicitas, gastroenteritas, depresija/asmenybės sutrikimai, odos opos, ezofagitas/gastritas, A grupės streptokoko sukeltas sepsinis šokas, 1 tipo cukrinis diabetas, minkštųjų audinių ir pooperacinės žaizdų infekcijos.

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo idiopatininiu jaunatviniu artritu sergantys 4–17 metų vaikai ir paaugliai, 43 iš 69 (62 %) vaikų ir paauglių, kurie tyrimo metu 3 mėnesius vartojo etanerceptą (1 atvirojo tyrimo dalis), pasireiškė infekcijos; jų dažnis ir sunkumas buvo panašus, kaip ir 58 pacientams, kuriems vaistinio preparato vartojimas pratęstas iki 12 mėnesių. Nepageidaujamų reiškinų, vartojant etanerceptą, pobūdis ir dažnis pacientams, sergantiems idiopatininiu jaunatviniu artritu, buvo panašus kaip ir suaugusiesiems, sergantiems reumatoidiniu artritu; dauguma šių reiškinų buvo lengvi. Kai kurie nepageidaujami reiškiniai dažniau pasireiškė 69 idiopatininiu jaunatviniu artritu sergančių pacientų, 3 mėnesius gydytų etanerceptu, grupėje nei 349 reumatoidiniu artritu sergančių suaugusių pacientų grupėje: galvos skausmas (19 % pacientų; 1,7 atvejų per paciento metus), pykinimas (9 %; 1,0 atvejo per paciento metus), pilvo skausmas (19 %; 0,74 atvejo per paciento metus) ir vėmimas (13 %; 0,74 atvejo per paciento metus).

Klinikiniais idiopatininiu jaunatviniu artritu sergančių pacientų tyrimais nustatyti 4 makrofagu aktyvacijos sindromo atvejai.

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems plokšteline psoriaze

Atliekant 48 savaičių klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 211 plokšteline psoriaze sergančių 4–17 metų vaikų ir paauglių, nustatyti nepageidaujami reiškiniai buvo panašūs į tuos, kurie buvo nustatyti atliekant ankstesnius plokšteline psoriaze sergančių suaugusiųjų tyrimus.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikiniais reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimais nebuvo pastebėta dozė ribojančio toksiškumo. Didžiausia tiriamoji dozė buvo prisotinamoji 32 mg/m² dozė, leidžiama į veną, paskui – 16 mg/m² dozės po oda du kartus per savaitę. Vienam reumatoidiniu artritu sergančiam pacientui, per klaidą susileidusiam po 62 mg etanercepto po oda dukart per savaitę 3 savaites, nepasireiškė joks nepageidaujamas poveikis. Žinomo priešnuodžio etanerceptui nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB01

Benepali yra biologiškai panašus vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

Naviko nekrozės faktorius (TNF) yra reumatoidinio artrito sukulto uždegimo metu vyraujantis citokinas. TNF kiekis taip pat padidėja pacientų, sergančių psoriaziniu artritu, sinovijoje ir psoriazės plokštelėse bei pacientų, sergančių ankiloziniu spondilitu, serume ir sinoviniame audinyje. Sergant plokšteline psoriaze, dėl uždegimo ląstelių, įskaitant T ląsteles, infiltracijos psoriazės pažeistame audinyje susidaro didesnė TNF koncentracija, palyginti su koncentracija nepažeistoje odoje. Etanerceptas konkurenciniu būdu slopina TNF jungimąsi prie ląstelės paviršiaus receptorių ir tokiu būdu mažina TNF biologinį aktyvumą. Uždegimo citokinai TNF ir limfotoksinas jungiasi prie dviejų skirtingų ląstelės paviršiaus receptorių: 55 kilodaltonų (p55) ir 75 kilodaltonų (p75) naviko nekrozės faktoriaus receptorių (TNFR). Natūraliai abu TNFR gali būti susijungusios su membrana ir tirpios formos. Manoma, kad tirpieji TNFR reguliuoja TNF biologinį aktyvumą.

TNF ir limfotoksinas daugiausia yra homotrimerai ir jų biologinis aktyvumas priklauso nuo kovalentinio jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR. Tirpiųjų dimerinių receptorių, tokių kaip etanerceptas, afiniškumas TNF yra didesnis negu monomerinių receptorių, todėl jie daug stipriau konkurenciniu būdu slopina TNF jungimąsi prie jo ląstelės receptorių. Be to, imunoglobulino Fc srities kaip suliejimo elemento naudojimas konstruojant dimerinį receptorių pailgina preparato pusinės eliminacijos laiką kraujo serume.

Veikimo mechanizmas

Didelę dalį sąnarių patologijos sergant reumatoidiniu artritu ir ankiloziniu spondilitu bei odos patologijos sergant plokšteline psoriaze sukelia prouždegiminės molekulės, tarpusavyje susijusios ir kontroliuojamos TNF. Manoma, kad etanercepto veikimo būdas yra konkurencinis TNF jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR blokavimas ir TNF sukeltų ląstelės biologinių reakcijų slopinimas. Etanerceptas taip pat gali keisti kitų molekulių (pvz., citokinių, adhezijos molekulių ar proteinazių), kurias TNF indukuoja ar reguliuoja, biologinį aktyvumą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šiame skyriuje pateikti keturių atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų suaugusiųjų reumatoidinio artrito vieno suaugusiųjų psoriazinio artrito, vieno suaugusiųjų ankilozinio spondilito, dviejų suaugusiųjų ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių, keturių suaugusiųjų plokštelinės psoriazės, trijų jaunatvinio (juvenilinio) idiopatinio artrito bei vieno vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės, tyrimų duomenys.

Suaugę pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu

Etanercepto veiksmingumas tirtas atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamuoju tyrimu. Tyrime dalyvavo 234 suaugę aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, kurių gydymas bent vienu, tačiau ne daugiau kaip keturiais ligos eigą modifikuojančiais priešreumatiniais vaistais buvo neveiksmingas. 6 mėnesius iš eilės du kartus per savaitę pacientams į poodį buvo leidžiama 10 mg ar 25 mg etanercepto arba placebo. Šio kontroliuojamojo tyrimo rezultatai išreikšti reumatoidinio artrito pagerėjimo procentu pagal Amerikos reumatologų kolegijos (ARK) kriterijus.

Po 3 ir 6 mėnesių ARK 20 ir 50 atsakas buvo didesnis tų pacientų, kurie buvo gydyti etanerceptu, palyginti su gydytais placebo (ARK 20: etanerceptas 62 % ir 59 %, placebo 23 % ir 11 % atitinkamai po 3 ir 6 mėnesių; ARK 50: etanerceptas 41 % ir 40 %, placebo 8 % ir 5 % atitinkamai po 3 ir 6 mėnesių; palyginus etanerceptą su placebo pagal ARK 20 bei ARK 50 atsaką visais mėnesiais $p < 0,01$).

Po 3 ir 6 mėnesių ARK 70 atsakas pasiektas maždaug 15 % pacientų, gydytų etanerceptu, ir mažiau kaip 5 %, kurie vartojo placebo. Pacientams, gydytiems etanerceptu, klinikinis atsakas paprastai pasireiškė 1-2 savaitę nuo gydymo pradžios ir beveik visada – po 3 mėnesių. Atsakas priklausė nuo dozės; 10 mg vartojusių pacientų rezultatai buvo tarpiniai tarp tų, kurie vartojo placebo ir 25 mg. Etanerceptą gavusių pacientų visi ARK kriterijai, taip pat kiti reumatoidinio artrito aktyvumo požymiai, neįtraukti į ARK atsako kriterijus, pvz., rytinis sąstingis, buvo žymiai geresni nei tų, kurie vartojo placebo. Sveikatos vertinimo klausimynas (SVK), į kurį įtraukti negalios, gyvybingumo, psichikos, bendros sveikatos būklės ir su artritu susijusios būklės vertinimai, buvo pildomas tyrimo metu kas tris mėnesius. Visi SVK vertinimo rezultatai 3 ir 6 mėnesių buvo geresni etanercepto grupėje nei kontrolinėje grupėje.

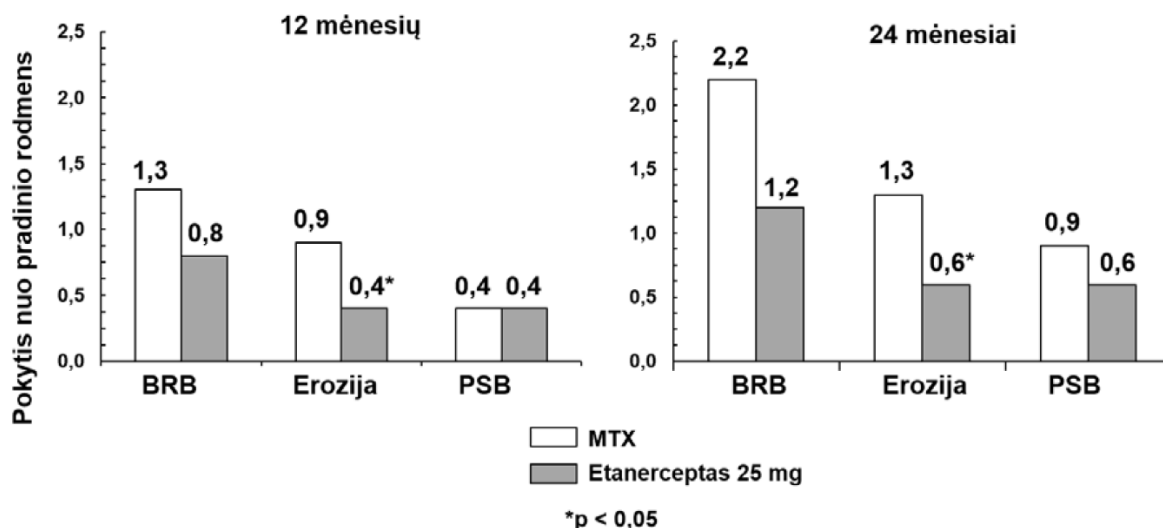
Nutraukus etanercepto vartojimą, artrito simptomai paprastai atsinaujindavo per mėnesį. Atvirojo tyrimo duomenimis, po pertraukos iki 24 mėnesių atnaujinus gydymą etanerceptu atsako stiprumas buvo toks pat, kaip ir nenutraukus jo. Atvirųjų tęstinio gydymo tyrimų duomenimis, be pertraukos vartojant etanerceptą, ilgalaikis tvirtas atsakas tęsėsi iki 10 metų.

Etanercepto ir metotreksato veiksmingumas lygintas trečiu atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuojamuoju tyrimu, kurio pagrindinė vertinamoji baigtis buvo įvertinti 632 suaugusiųjų, sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu (< 3 metus), kurie niekada nevartojo metotreksato, būklę aklų radiografiniu tyrimu. Pacientams iki 24 mėnesių du kartus per savaitę po oda buvo leidžiama 10 mg arba 25 mg etanercepto. Pirmąsias 8 tyrimo savaites metotreksato dozė buvo didinama nuo 7,5 mg per savaitę iki didžiausios 20 mg per savaitę ir tokia dozė buvo vartojama iki 24 mėnesių. Būklės pagerėjimas, įskaitant veikimo pradžią 2 savaitių laikotarpiu vartojant 25 mg etanercepto, buvo panašus kaip ir ankstesnių tyrimų metu ir išsilaikė iki 24 mėnesių. Tyrimo pradžioje pacientų negalia buvo vidutinio laipsnio, o vidutinis SVK balas – 1,4-1,5. Vartojant 25 mg etanercepto 12 mėnesių būklė ryškiai pagerėjo, maždaug 44 % pacientų SVK balas tapo normalus (mažesnis nei 0,5). Toks pagerėjimas išsilaikė antraisiais šio tyrimo metais.

Šio tyrimo metu struktūrinis sąnarių pažeidimas buvo nustatomas radiografiniu būdu ir vertinamas bendrais ryškumo balais (BRB) ir jo sudedamosiomis dalimis – erozijos bei sąnarių plyšio susiaurėjimo balais (PSB). Rankos/riešo ir pėdos rentgenogramos buvo vertinamos tyrimo pradžioje ir 6, 12 ir 24 mėnesiais. Vartojant 10 mg etanercepto poveikis struktūriniam sąnarių pažeidimui buvo dėsningai mažiau veiksmingas nei vartojant 25 mg. Tiek 12, tiek 24 mėnesių 25 mg etanercepto poveikis sąnarių erozijai buvo daug geresnis nei metotreksato. BRB ir PSB skirtumai, vartojant metotreksatą ir 25 mg etanercepto, nebuvo statistiškai reikšmingi. Rezultatai pateikiami toliau

paveikslėlyje.

Progresavimo radiografinis vertinimas: mažiau nei 3 metus reumatoidiniu artritu sirgusių ir etanerceptą arba metotreksatą vartojusių pacientų palyginimas



Kitu atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamuoju dvigubai aklu veiksmingumo, saugumo ir radiografinio progresavimo tyrimu buvo lygintas gydymas 682 suaugusių pacientų, nuo 6 mėnesių iki 20 metų (mediana – 5 metai), sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems bent 1 ligos eigą modifikuojančio vaisto nuo reumato, išskyrus metotreksatą, poveikis buvo nepakankamas. Pacientai gydyti tik etanerceptu (25 mg du kartus per savaitę), metotreksatu (7,5–20 mg per savaitę, dozės mediana – 20 mg) arba šių vaistinių preparatų deriniu.

Etanerceptą kartu su metotreksatu vartojusių pacientų ARK 20, ARK 50, ARK 70 atsakas ir ligos aktyvumo skalės (LAS) bei SVK balų skaičius buvo žymiai geresnis tiek 24, tiek 52 savaitę, palyginti su atskirai kiekvieną vaistinių preparatą vartojusių grupių tiriamaisiais (rezultatai pateikti lentelėje toliau). Gydymas etanerceptu kartu su metotreksatu, palyginti su etanercepto monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnis ir po 24 mėnesių.

Klinikinio veiksmingumo rezultatai po 12 mėnesių: etanercepto, metotreksato bei etanercepto ir metotreksato derinio vartojimo palyginimas pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu nuo 6 mėn. iki 20 metų

Vertinamoji baigtis		Metotreksatas (n = 228)	Etanerceptas (n = 223)	Etanerceptas + metotreksatas (n = 231)
Atsakas pagal ARK ^a	ARK 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†, Φ}
	ARK 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†, Φ}
	ARK 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†, Φ}
LAS	(Balų skaičius ^b) Pradinis balų skaičius	5,5	5,7	5,5
	(Balų skaičius ^b) 52 savaitė	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remisija ^c	14 %	18 %	37 % ^{†, Φ}
SVK	Pradinis balų skaičius	1,7	1,7	1,8
	52 savaitė	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Pacientai, kurie nebaigė viso 12 mėnesių trukmės tyrimo, buvo vertinami kaip asmenys, kurių organizmas į gydymą nereagavo.

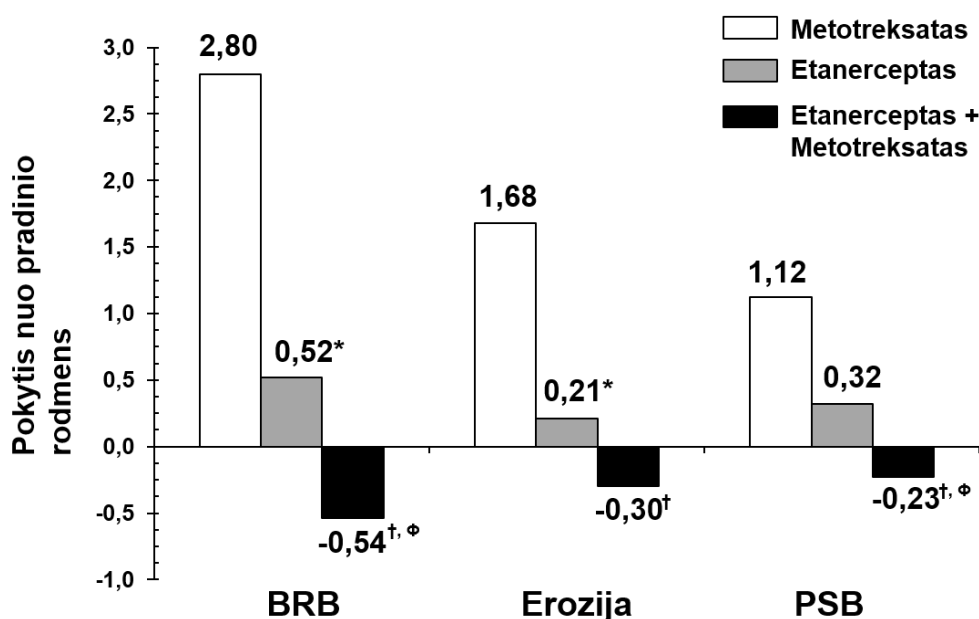
^b Ligos aktyvumo skalės (LAS) vertės yra vidurkiai.

^c Remisija nustatyta, kai LAS < 1,6.

Porinis p verčių palyginimas: † = p < 0,05, palyginti etanerceptas + metotreksatas su metotreksatu ir Φ = p < 0,05 etanerceptas + metotreksatas, palyginti su etanerceptu.

Radiografinis progresavimas 12-tą mėnesį buvo daug mažesnis etanerceptą vartojusių grupėje, palyginti su metotreksatą vartojusių grupe, tačiau šių vaistinių preparatų derinys daug veiksmingiau lėtino radiografinį progresavimą nei monoterapija vienu ar kitu vaistiniu preparatu (žr. paveikslėlį toliau).

Radiografinis progresavimas: etanercepto, metotreksato bei etanercepto ir metotreksato derinio palyginimas pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu nuo 6 mėn. iki 20 metų (12 mėnesių rezultatai)



Porinis p verčių palyginimas: * = p < 0,05 lyginant etanerceptą su metotreksatu, † = p < 0,05 lyginant etanerceptą + metotreksatą su metotreksatu ir Φ = p < 0,05 lyginant etanerceptą + metotreksatą su etanerceptu.

Gydymas etanerceptu kartu su metotreksatu, palyginti su etanercepto monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnis ir po 24 mėnesių. Panašiai ir etanercepto monoterapija, palyginti su metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnė ir po 24 mėnesių.

Vertinant tyrimo duomenis, pacientai, kurie dėl bet kurios priežasties pasitraukė iš tyrimo, buvo vertinami kaip pacientai, kuriems liga progresavo. Pacientų, kuriems liga po 24 mėnesių neprogresavo, procentinė dalis (BRB pokytis ≤ 0,5) buvo didesnė etanercepto ir metotreksato derinio grupėje, palyginti su vien etanerceptą ir vien metotreksatą vartojusių pacientų grupėmis (atitinkamai 62 %, 50 % ir 36 %; p < 0,05). Skirtumas tarp vien etanercepto ir vien metotreksato vartojimo irgi buvo statistiškai reikšmingas (p < 0,05). Pacientų, tyrimo metu baigusį visą 24 mėnesių gydymą, liga neprogresavo atitinkamai 78 %, 70 % ir 61 % atvejų.

50 mg etanercepto vieną kartą per savaitę (dviejų 25 mg injekcijų po oda) dozės saugumas ir veiksmingumas tirtas dvigubai aklai metodu placebo kontroliuojamojo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 420 aktyviu reumatoidiniu artritu sergančių pacientų. 53 pacientai vartojo placebo, 214 pacientų – 50 mg etanercepto vieną kartą per savaitę ir 153 pacientų – 25 mg etanercepto du kartus per savaitę. 8 gydymo savaitę įvertinus reumatoidinio artrito požymius ir simptomus, paaiškėjo, kad abiejų etanercepto vartojimo būdų saugumas ir veiksmingumas panašūs; 16 gydymo savaitę abiejų gydymo būdų panašumo (nemažesnio poveikio) nenustatyta.

Suaugę pacientai, sergantys psoriaziniu artritu

Etanercepto veiksmingumas vertintas atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamojo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 205 pacientai, sergantys psoriaziniu artritu. 18–70 metų amžiaus pacientai sirgo aktyviu psoriaziniu artritu (≥ 3 ištinusių sąnarių ir ≥ 3 skausmingų sąnarių), kuris pasireiškė mažiausiai viena iš minimų formų: 1) distaline interfalangine (DIF); 2) poliartikulinio artrito (nėra reumatoidinių mazgelių, yra psoriazė); 3) *arthritis mutilans*; 4) asimetrinio psoriazinio artrito; 5) panašios į spondilitą ankilozės. Pacientai taip pat sirgo plokšteline psoriaze, kuriai buvo būdingi ≥ 2 cm skersmens dydžio pažeidimo židiniai.

Pacientai prieš tai vartojo nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (86 %), ligos eigą modifikuojančiuosius vaistus nuo reumato (80 %) ir kortikosteroidus (24 %). Pacientai, gydomi metotreksatu (pastoviai ≥ 2 mėnesius), galėjo ir toliau vartoti tokią pat, tačiau ne didesnę kaip 25 mg per savaitę metotreksato dozę. 25 mg etanercepto (dozė parinkta remiantis dozės nustatymo pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, tyrimais) arba placebo dozės buvo leidžiamos po oda 6 mėnesius du kartus per savaitę. Pasibaigus dvigubai aklam tyrimui, pacientai galėjo dalyvauti iki dvejų metų bendros trukmės ilgalaikiame atvirajame išplėstiniame tyrime.

Klinikinis atsakas pateikiamas procentais pacientų, kuriems pasireiškė ARK 20, 50 ir 70 atsakas ir psoriazinio artrito atsako kriterijų (PsARK) pagerėjimas. Rezultatai pateikiami lentelėje.

Placebu kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys psoriaziniu artritu, atsakas

Psoriazinio artrito atsakas		Pacientų procentas	
		Placebas n = 104	Etanerceptas ^a n = 101
ARK20	3 mėn.	15	59 ^b
	6 mėn.	13	50 ^b
ARK 50	3 mėn.	4	38 ^b
	6 mėn.	4	37 ^b
ARK 70	3 mėn.	0	11 ^b
	6 mėn.	1	9 ^c
PsARK	3 mėn.	31	72 ^b
	6 mėn.	23	70 ^b

^a 25 mg etanercepto s.c. du kartus per savaitę

^b $p < 0,001$, etanerceptas, palyginti su placebo

^c $p < 0,01$, etanerceptas, palyginti su placebo

Pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, kurie vartojo etanerceptą, klinikinis poveikis buvo matomas pirmojo vizito metu (4 savaitė) ir išliko 6 vaistinio preparato vartojimo mėnesius. Etanercepto poveikis buvo daug geresnis nei placebo vertinant pagal visus kriterijus ($p < 0,001$); atsakas buvo panašus ir gydant deriniu su metotreksatu, ir be jo. Psoriaziniu artritu sergantiems pacientams gyvenimo kokybė buvo vertinta kiekvieno vizito metu naudojant sveikatos vertinimo klausimyną (SVK). Visiems psoriaziniu artritu sergantiems bei etanerceptu gydomiems pacientams, palyginti su placebo, kiekvieno vizito metu buvo užfiksuoti žymiai pagerėję negalios indekso balai ($p < 0,001$).

Psoriazinio artrito tyrimo metu buvo vertinami radiografiniai pokyčiai. Rankų ir riešų rentgenogramos buvo atliekamos tyrimo pradžioje ir 6, 12 ir 24 mėnesiais. Bendrų ryškumo balų (BRB) pokyčiai po 12 mėnesių pateikti toliau esančioje lentelėje. Vertinant tyrimo duomenis, pacientai, kurie dėl bet kurios priežasties pasitraukė iš tyrimo, buvo vertinami kaip pacientai, kuriems liga progresavo. Pacientų, kuriems liga po 12 mėnesių neprogresavo, procentinė dalis (BRB pokytis $\leq 0,5$) buvo didesnė etanercepto grupėje, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (atitinkamai 73 % ir 47 %, $p \leq 0,001$). Etanercepto poveikis pacientų, kuriems gydymas buvo tęsiamas antrus metus, radiografiniam progresavimui išliko. Simetriniu poliartritu sergantiems pacientams pastebėtas periferinių sąnarių ligų progresavimo lėtėjimas.

Vidutinis (SP) anualizuotas pokytis nuo tyrimo pradžios bendrais ryškumo balais

Laikas	Placebas (n = 104)	Etanerceptas (n = 101)
12 mėnuo	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SP = standartinė paklaida.

^a p = 0,0001.

Etanercepto vartojimas dvigubai aklo tyrimo metu pagerino fizinę funkciją, šis pagerėjimas išsilaikė vartojant ilgiau – iki 2 metų.

Etanercepto veiksmingumo įrodymų, gydant pacientus, sergančius į ankilozinį spondilitą panašia ir *arthritis mutilans* psoriazine artropatija, nepakanka dėl nedidelio tiriamųjų, dalyvavusių tyrime, skaičiaus.

Pacientų, sergančių psoriaziniu artritu, gydymo 50 mg vaistinio preparato doze vieną kartą per savaitę tyrimų nebuvo atlikta. Tokių pacientų gydymo, kai vaistinis preparatas vartojamas vieną kartą per savaitę, veiksmingumo įrodymai remiasi pacientų, sergančių ankiloziniu spondilitu, tyrimų duomenimis.

Suaugę pacientai, sergantys ankiloziniu spondilitu

Etanercepto veiksmingumas gydant pacientus, sergančius ankiloziniu spondilitu, vertintas pagal 3 atsitiktinių imčių, dvigubai aklo tyrimų rezultatus, palyginus gydymą 25 mg etanercepto doze du kartus per savaitę su placebo vartojimu. Šiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 401 pacientas, iš jų 203 buvo gydomi etanerceptu. Didžiausiame iš šių tyrimų (n = 277) dalyvavo pacientai nuo 18 iki 70 metų amžiaus, sergantys aktyviu ankiloziniu spondilitu, vizualinėje analogijų skalėje (VAS) vertintu ≥ 30 balų pagal rytinio sąstingio vidutinę trukmę ir intensyvumą plius apibūdinamu ≥ 30 VAS balų pagal bent 2 iš šių trijų kriterijų: bendrą paciento įvertinimą, vidutinį įvertinimą VAS balais pagal naktinius ir bendruosius nugaros skausmus, 10-ies atsakymų į *Bath* ankilozinio spondilito funkcinio indekso (VASFI) (angl. *BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) klausimus balų vidurkį. Pacientai, kurie vartojo ligos eigą modifikuojančius priešreumatinius preparatus, NVNU ar kortikosteroidus, galėjo tęsti vartojimą nekeisdami dozės. Tyrimuose nedalyvavo pacientai, sergantys visiška stuburo ankiloze. 138 pacientams 6 mėnesius du kartus per savaitę po oda buvo leidžiama po 25 mg etanercepto (dozė parinkta remiantis dozės nustatymo pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, tyrimais) arba placebo.

Pirminis veiksmingumo rodiklis (ASV 20) – tai ≥ 20 % pagerėjusi mažiausiai 3 iš 4 ankilozinio spondilito vertinimo (ASV) domėnų būklė (įvertinta bendra pacientų būklė, nugaros skausmas, VASFI ir uždegimas), o likusio domėno būklė nepablogėjusi. ASV 50 ir 70 atsakui buvo naudojami tie patys atitinkamai 50 % ir 70 % pagerėjimo kriterijai.

Palyginti su placebo, vartojant etanerceptą būklė pastebimai pagerėjo pagal ASV 20, ASV 50 ir ASV 70 kriterijus jau per dvi pirmąsias preparato vartojimo savaites.

Placebu kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys ankiloziniu spondilitu, rezultatai

Poveikis pacientams, kurie serga ankiloziniu spondilitu	Pacientų procentas	
	Placebas n = 139	Etanerceptas n = 138
ASV 20		
2 savaitės	22	46 ^a
3 mėnesiai	27	60 ^a
6 mėnesiai	23	58 ^a
ASV 50		
2 savaitės	7	24 ^a
3 mėnesiai	13	45 ^a
6 mėnesiai	10	42 ^a
ASV 70		
2 savaitės	2	12 ^b
3 mėnesiai	7	29 ^b
6 mėnesiai	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanerceptas, palyginti su placebo

^b p = 0,002, etanerceptas, palyginti su placebo

Pacientams, sergantiems ankiloziniu spondilitu, kurie vartojo etanerceptą, kliniškinis poveikis buvo matomas pirmojo vizito metu (2 savaitė) ir truko 6 preparato vartojimo mėnesius. Poveikis buvo panašus, nepriklausomai nuo to, ar pacientas tyrimo pradžioje vartojo kartu kitus vaistinius preparatus, ar ne.

Kitų 2 mažesnių ankilozinio spondilito tyrimų metu gauti panašūs duomenys.

Ketvirtojo dvigubai aklo, placebo kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo 356 aktyviu ankiloziniu spondilitu sergantys pacientai, metu 50 mg etanercepto (dvi 25 mg injekcijos po oda) vartojimas vieną kartą per savaitę buvo palygintas su 25 mg etanercepto vartojimu du kartus per savaitę. Saugumas ir veiksmingumas vartojant 50 mg dozę vieną kartą per savaitę ir 25 mg dozę du kartus per savaitę buvo panašūs.

Suaugę pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių

1-asis tyrimas

Etanercepto veiksmingumas gydant pacientus, sergančius ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių (nr-AxSpa), tirtas atliekant 12 savaičių atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą. Atliekant tyrimą vertinta 215 suaugusių pacientų (modifikuota ketinamų gydyti populiacija), sergančių aktyviu nr-AxSpa (18–49 m.), atitinkančių ašinio spondiloartrito ASV kriterijus, bet neatitinkančių modifikuotų Niujorko AS kriterijų. Taip pat pacientų atsakas į bent du NVNU turėjo būti nepakankamas arba jie turėjo šių vaistų netoleruoti. Atliekant dvigubai aklą tyrimą pacientams 12 savaičių buvo skiriama 50 mg etanercepto per savaitę arba placebo. Pirminis veiksmingumo rodmuo (ASV 40) – 40 % pagerėjusi bent 3 iš 4 ankilozinio spondilito vertinimo (ASV) domenu būklė ir nepablogėjusi likusio domeno būklė. Po dvigubai aklo tyrimo laikotarpio visiems pacientams atviruoju būdu skirta 50 mg etanercepto per savaitę ne ilgiau kaip dar 92 savaites. Uždegimas vertintas tyrimo pradžioje ir 12 bei 104 savaitėmis atliekant kryžmeninio klubo sąnario ir stuburo MRT.

Palyginti su placebo, etanerceptas lėmė statistiškai reikšmingą ASV 40, ASV 20 ir ASV 5/6 pagerėjimą. Taip pat smarkiai pagerėjo ASV dalinė remisija ir BASLAI 50. 12 savaitės rezultatai pateikti toliau esančioje lentelėje.

Placebu kontroliuojamojo nr-AxSpa tyrimo veiksmingumo atsakas: pacientų, pasiekusių vertinamąsias baigtis, procentinė dalis

Dvigubai aklų tyrimo kliniškinis atsakas 12 savaitę	Placebas n = 106–109*	Etanerceptas n = 103–105*
ASV** 40	15,7	32,4 ^b
ASV 20	36,1	52,4 ^c
ASV 5/6	10,4	33,0 ^a
ASV dalinė remisija	11,9	24,8 ^c
BASLAI***50	23,9	43,8 ^b

* Kai kurie pacientai nepateikė visų kiekvienos vertinamosios baigties duomenų

** ASV – Tarptautinės spondiloartrito bendrijos vertinimas

*** Bath ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas

^a: p < 0,001, ^b: < 0,01 ir ^c: < 0,05 atitinkamai tarp etanercepto ir placebo

Po 12 savaičių nustatytas statistiškai reikšmingas etanerceptą vartojančių pacientų kryžmeninio klubo sąnario SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) indekso pagerėjimas, išmatuotas MRT. Pakoreguotasis vidutinis pokytis, palyginti su tyrimo pradžia, etanercepto grupėje buvo 3,8 (n = 95), o placebo grupėje – 0,8 (n = 105) (p < 0,001). 104 savaitę MRT tyrimu nustatytas vidutinis įvertinimo pagal SPARCC skalę pokytis nuo pradinio rodmens visiems etanerceptu gydytiems tiriamiesiems buvo 4,64 vertinant kryžmeninį klubo sąnarį (n = 153) ir 1,40 vertinant stuburą (n = 154).

Vartojant etanerceptą, nuo tyrimo pradžios iki 12 savaitės nustatytas statistiškai reikšmingas daugumos su sveikata susijusių gyvenimo kokybės ir fizinių funkcinių vertinimų rezultatų pagerėjimas, įskaitant BASFI (ankilozinio spondilito funkcinį indeksą *Bath*), bendrąjį sveikatos būklės indeksą EuroQol 5D ir fizinio komponento indeksą SF-36.

Nr-AxSpa pacientų, vartojusių etanerceptą, kliniškinis atsakas buvo akivaizdus per pirmąją vizitą (po 2 savaičių) ir išliko visus 2 gydymo metus. Visą 2 metų gydymo laikotarpį išliko taip pat su sveikata susijusios gyvenimo kokybės ir fizinių funkcijų pagerėjimas. Remiantis 2 metų duomenimis naujų saugumo problemų nenustatyta. Iki 104 savaitės 8 tiriamiesiems pasireiškė stuburo rentgenologiniu tyrimu nustatytas abipusis progresavimas iki 2 laipsnio pagal modifikuotą Niujorko radiologinį laipsniavimą, rodantis ašinę spondiloartropatiją.

2-asis tyrimas

Šiuo daugiacentriu, atvirojoje, 4-osios fazės, 3 periodų tyrimu vertintas gydymo etanerceptu nutraukimas ir pakartotinis skyrimas pacientams, sergantiems aktyviu nr-AxSpa, kuriems buvo nustatytas tinkamas atsakas (neaktyvi liga, apibūdinta kaip mažesnė nei 1,3 C reaktyviojo baltymo (CRB) vertė pagal ankilozinio spondilito ligos aktyvumo skalę (angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS)) po 24 gydymo savaičių.

1-ojo periodo metu 209 suaugę (18–49 metų amžiaus) pacientai, kuriems atrankos vizito metu nustatytas aktyvus nr-AxSpa, kurie apibūdinti kaip atitinkantys tarptautinės spondiloartrito draugijos vertinimo (angl. *Assessment of SpondyloArthritis Society*, ASAS) ašinio spondiloartrito klasifikacijos kriterijus (bet neatitinkantys modifikuotų Niujorko AS kriterijų), kuriems nustatyta teigiamų MRT radinių (aktyvus uždegimas, stebimas MRT, kuris, labai tikėtina, rodo sakroilitą, susijusį su SpA) ir (arba) kurių teigiamas djCRB tyrimas (apibūdintas kaip didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo [djCRB] vertė >3 mg/l) bei kuriems pasireiškia aktyvių simptomų, apibūdintų kaip 2,1 arba didesnė CRB vertė pagal ASDAS, 24 savaites atvirojoje būdu gavo 50 mg etanercepto per savaitę kartu su stabilia bazinio NVNU optimaliai toleruojama doze uždegimui gydyti. Taip pat turėjo būti nustatytas nepakankamas pacientų atsakas į du arba daugiau NVNU arba jų netoleravimas. 24-ąją savaitę 119 (57 %) pacientų nustatyta neaktyvi liga ir pradėtas 2-asis periodas – 40 savaičių trukmės nevertinimo fazė, kurios metu tiriamieji nustojo vartoti etanerceptą, tačiau tęsė gydymą baziniu NVNU. Pirminis veiksmingumo rodmuo buvo paūmėjimo pasireiškimas (apibūdintas kaip 2,1 arba didesnis eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) pagal ASDAS) per 40 savaičių po etanercepto vartojimo nutraukimo. Pacientai, patyrę paūmėjimą, vėl gavo gydymą 50 mg etanercepto kas savaitę dar 12 savaičių (3-iasis

periodas).

2-uoju periodu pacientų, patyrusių ≥ 1 paūmėjimą, proporcinė dalis padidėjo nuo 22 % (25/112) 4-ąją savaitę iki 67 % (77/115) 40-ąją savaitę. Iš viso 75 % (86/115) pacientų bet kuriuo metu per 40 savaičių etanercepto nevartojimo laikotarpį patyrė paūmėjimą.

Pagrindinis antrinis 2-ojo tyrimo tikslas buvo įvertinti laiką iki paūmėjimo etanercepto nevartojimo laikotarpiu ir papildomai palyginti laiką iki paūmėjimo su 1-ojo tyrimo pacientų, atitikusių 2-ojo tyrimo nevartojimo fazės pradžios reikalavimus ir tęsusių gydymą etanerceptu, duomenimis.

Laiko iki paūmėjimo trukmės mediana nevartojant etanercepto buvo 16 savaičių (95 % PI: 13–24 savaitės). 1-ojo tyrimo metu mažiau kaip 25 % pacientų, nenutraukusių gydymo, patyrė paūmėjimą per 40 savaičių laikotarpį, atitinkantį 2-ojo tyrimo 2-ąjį periodą. Laikas iki paūmėjimo buvo statistiškai reikšmingai trumpesnis tiriamiesiems, nutraukusiems gydymą etanerceptu (2-ajame tyrime), palyginti su tiriamaisiais, kurie nuolat vartojo etanerceptą (1-ajame tyrime); $p < 0,0001$.

Iš 87 pacientų, pradėjusių 3-iojo periodo gydymą ir vėl kas savaitę vartojusių 50 mg etanercepto 12 savaičių, 62 % (54/87) vėl nustatyta neaktyvi liga, o 50 % iš jų ji nustatyta per 5 savaites (95 % PI: 4–8 savaitės).

Suaugę pacientai, sergantys plokšteline psoriaze

Rekomenduojama vartoti etanerceptą pacientams, kurie nurodyti 4.1 skyriuje. Pacientai, kuriems gydymas „buvo nesėkmingas“, yra tie pacientai, kuriems visų trijų pagrindinių sisteminio gydymo būdų poveikis buvo nepakankamas [psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) < 50 arba PGA mažesnis už gerą] arba liga progresavo, nors buvo gydoma tinkamomis dozėmis pakankamai ilgą laiką, kad būtų galima įvertinti atsaką bent į vieną iš trijų turimų pagrindinių sisteminio gydymo būdų.

Etanercepto veiksmingumas, palyginti su kitais sisteminio gydymo būdais pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia psoriaze (kuriai kitas sisteminis gydymas buvo veiksmingas), tiesiogiai lyginant etanerceptą ir kitą sisteminio gydymo būdą, netirtas. Vietoj to gydymo etanercepto saugumas ir veiksmingumas tirti keturiuose atsitiktinių imčių, dvigubai akluose ir placebo kontroliuojamuosiuose tyrimuose. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis visų keturių tyrimų metu buvo pacientų skaičius kiekvienoje grupėje, kuriems 12 savaitę buvo pasiektas PPSI 75 (t. y., ne mažesnis kaip 75 % pagerėjimas pagal psoriazės ploto ir sunkumo indekso rodmenį, palyginti su pradžioje buvusiu būkle).

1 tyrime, kuris buvo 2 fazės tyrimas, dalyvavo ≥ 18 metų pacientai, kuriems aktyvi, bet stabili plokštelinė psoriazė buvo apėmusi ≥ 10 % kūno paviršiaus. Šimtas dvylika (112) pacientų atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti 24 savaites du kartus per savaitę vartoti 25 mg etanercepto dozę ($n = 57$) arba placebo ($n = 55$).

2 tyrime stebėti 652 pacientai, sergantys lėtine plokšteline psoriaze, įtraukti pagal tuos pačius kriterijus, kaip ir 1 tyrime, be to, jų psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) atrankos metu buvo mažiausiai 10. Etanerceptas šiems pacientams skirtas 6 mėnesius iš eilės po 25 mg vieną kartą per savaitę, 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg du kartus per savaitę. Pirmas 12 dvigubai aklo gydymo savaičių pacientai vartojo placebo arba vieną iš trijų aukščiau minėtų etanercepto dozių. Po 12 savaičių placebo vartoję pacientai aklu būdu pradėti gydyti etanerceptu (25 mg du kartus per savaitę). Aktyvaus gydymo grupių pacientai tęsė pradžioje paskirto vaistinio preparato vartojimą iki 24 savaičių.

3 tyrime dalyvavo 583 pacientai, įtraukti pagal tuos pačius įtraukimo kriterijus, kaip ir 2 tyrime. Šiame tyrime pacientai vartojo 25 mg arba 50 mg etanercepto dozę arba placebo du kartus per savaitę 12 savaičių, o po to atviruoju būdu visi pacientai dar 24 savaites vartojo 25 mg etanercepto du kartus per savaitę.

4 tyrime buvo vertinami 142 pacientai, įtraukti pagal panašius įtraukimo kriterijus kaip ir 2 ir

3 tyrimuose. Šiame tyrime pacientai vartojo 50 mg etanercepto arba placebo dozę kartą per savaitę 12 savaitių, po to atviruoju būdu visi pacientai dar 12 savaitių vartojo 50 mg etanercepto dozę kartą per savaitę.

1 tyrime žymiai didesniai etanerceptą vartojusių pacientų skaičiui (30 %) 12 savaitę buvo PPSI 75, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) ($p < 0,0001$). 24 savaitę etanerceptą vartojusių grupėje 56 % pacientų buvo PPSI 75, palyginti su 5 % vartojusių placebo. Svarbiausi 2, 3 ir 4 tyrimų duomenys pateikti toliau.

Poveikis psoriaze sergantiems pacientams 2, 3 ir 4 tyrimuose

Atsakas (%)	2 tyrimas					3 tyrimas			4 tyrimas		
	Placebas	Etanerceptas				Placebas	Etanerceptas		Placebas	Etanerceptas	
		25 mg du kartus per savaitę	50 mg du kartus per savaitę	25 mg du kartus per savaitę	50 mg du kartus per savaitę		50 mg kartą per savaitę	50 mg kartą per savaitę			
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
12 sav.	12 sav.	24 sav. ^a	12 sav.	24 sav. ^a	12 sav.	12 sav.	12 sav.	12 sav.	12 sav.	24 sav. ^a	
PPSI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PPSI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
SBDV ^b , Aiškus arba beveik aiškus	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ palyginti su placebo

^a 2 ir 4 tyrimuose statistinis palyginimas su placebo 24 savaitę neatliktas, nes pradžioje placebo vartojusios grupės pacientai 13–24 savaitę vartojo 25 mg etanercepto du kartus per savaitę arba 50 mg etanercepto kartą per savaitę.

^b Statinis bendrasis dermatologinis vertinimas. Aiškūs arba beveik aiškūs apibrėžiami kaip 0 arba 1 skalėje nuo 0 iki 5.

Plokšteline psoriaze sergantiems pacientams, vartojusiems etanerceptą, palyginti su placebo vartojusiais pasireiškė reikšmingas pagerėjimas per pirmąjį vizitą (2 savaitės) ir išliko 24 gydymo savaites.

2 tyrime taip pat buvo gydymo nutraukimo periodas: pacientai, kurių PPSI 24 savaitę buvo ne mažesnis kaip 50 %, nutraukė preparato vartojimą. Neskyrus gydymo stebėta, ar pacientams nepasireišk atoveiksmio reakcija (PPSI \geq 150 % pradinio lygmens) ir per kiek laiko liga atsinaujins (pagerėjimo sumažėjimas mažiausiai per pusę, vertinant gydymo pradžioje ir 24 savaitę). Nutraukus preparato vartojimą, psoriazės simptomai palaipsniui atsinaujino vidutiniškai per 3 mėnesius. Ligos atoveiksminio paūmėjimo nebuvo ir sunkių su psoriaze susijusių nepageidaujamų reiškinių nepasitaikė. Yra duomenų, kad pacientams, kuriems preparatas buvo veiksmingas gydymo pradžioje, gydymo etanerceptu pakartojimas yra naudingas.

3 tyrime daugumai pacientų (77 %), kurie atsitiktinės atrankos būdu pradžioje vartojo 50 mg du kartus per savaitę dozę ir kuriems 12 savaitę etanercepto dozė buvo sumažinta iki 25 mg du kartus per savaitę, PPSI 75 išliko ir 36 savaitę. Pacientams, kurie viso tyrimo metu vartojo 25 mg du kartus per savaitę, PPSI 75 12-36 savaitėmis ir toliau gerėjo.

4 tyrime žymiai didesniai etanerceptą vartojusių pacientų skaičiui (38 %) 12 savaitę buvo PPSI

75, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) ($p < 0,0001$). 50 mg dozę vieną kartą per savaitę viso tyrimo metu vartojusių pacientų grupėje veiksmingumas toliau didėjo ir 24 savaitę 71 % pacientų buvo PPSI 75.

Ilgalaikių (iki 34 mėnesių trukmės) atvirųjų tyrimų, kuriuose etanerceptas buvo vartojamas be pertraukos, metu klinikinis atsakas buvo ilgalaikis, o saugumas buvo panašus į trumpesnės trukmės tyrimų.

Klinikinių tyrimų duomenų analizė neparodė jokių pradinės ligos savybių, kurios padėtų gydytojams parinkti tinkamiausią dozavimo variantą (su pertraukomis arba nenutrūkstama). Todėl su pertraukomis arba nenutrūkstamo gydymo variantą gydytojas turi parinkti savo nuožiūra ir remdamasis konkretaus paciento poreikiais.

Antikūnai prieš etanerceptą

Kai kurių etanerceptu gydytų tiriamųjų serume aptikta antikūnų prieš etanerceptą. Visi šie antikūnai dažniausiai nebuvo neutralizuojantieji ir buvo laikino pobūdžio. Koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako arba nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai, kuriems diagnozuotas jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Etanercepto saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti dviejų dalių tyrimo, kuriame dalyvavo 69 vaikai, kuriems buvo diagnozuotas poliartikuliarinės eigos jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas, kuriems jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas prasidėjo įvairiai (poliartritu, oligoartritu, sisteminė pradžia), metu. Į tyrimą buvo priimti vidutinio sunkumo ir sunkios aktyvios poliartikuliarinės eigos jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritu sergantys 4-17 metų pacientai, kuriems nebuvo atsako į gydymą metotreksatu arba kurie netoleravo gydymo metotreksatu. Pacientai ir toliau vartojo pastovią vienintelio nesteroidinio priešuždegiminio vaistinio preparato ir (arba) prednizono dozę ($< 0,2$ mg/kg per parą arba ne didesnę kaip 10 mg dozę). Pirmojoje tyrimo dalyje pacientams buvo leidžiama 0,4 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 25 mg) etanercepto dozė po oda du kartus per savaitę. Antrojoje tyrimo dalyje pacientams, kuriems pasireiškė atsakas, 90-ą parą atsitiktiniu būdu buvo paskirta keturis mėnesius toliau vartoti etanerceptą arba placebo ir vertinamas ligos paūmėjimas. Atsakas, kuris buvo išmatuotas naudojant ACR Pedi 30, buvo apibūdinamas ne mažiau kaip trijų iš šešių pagrindinių nustatytų JRA kriterijų, įskaitant aktyvių sąnarių skaičių, judesių ribotumą, bendrąjį būklės įvertinimą pagal gydytoją ir pacientą / paciento tėvus, funkcijos įvertinimą ir eritrocitų nusėdimo greitį (ENG), pagerėjimu 30 % ir ne daugiau kaip vieno iš šešių pagrindinių nustatytų JRA kriterijų pablogėjimu 30 %. Ligos paūmėjimas buvo apibūdinamas ne mažiau kaip trijų iš šešių pagrindinių nustatytų JRA kriterijų pablogėjimu 30 % ir ne daugiau kaip vieno iš šešių pagrindinių nustatytų JRA kriterijų pagerėjimu 30 % ir ne daugiau kaip dviem aktyviais sąnariais.

Pirmojo tyrimo dalyje klinikinis atsakas pasireiškė 51 iš 69 pacientų (74 %) ir jie perėjo į antrąją tyrimo dalį. Antroje tyrimo dalyje ligos paūmėjimas pasireiškė 6 iš 25 etanerceptą vartojusių pacientų (24 %), palyginti su 20 iš 26 (77 %), vartojusių placebo ($p = 0,007$). Laikotarpio nuo antrosios dalies pradžios iki paūmėjimo mediana buvo 116 parų pacientams, kurie vartojo etanerceptą, ir 28 paros pacientams, kurie vartojo placebo. Kelių pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas 90-tą parą ir kurie perėjo į antrąją tyrimo dalį toliau vartojo etanerceptą, būklė nuo 3-io iki 7-to mėnesio ir toliau gerėjo, o pacientų, kurie vartojo placebo, būklė negerėjo.

Atviru būdu atlikto tęstinio saugumo tyrimo duomenimis, 58 anksčiau nurodyto tyrimo vaikų populiacijos pacientai (nuo 4 metų įtraukimo į tyrimą metu) toliau vartojo etanerceptą iki 10 metų. Sunkių nepageidaujamų reiškinių ir sunkių infekcinių ligų dažnis dėl ilgalaikės ekspozicijos nepadidėjo.

Ilgalaikis monoterapijos etanerceptu ($n = 103$), gydymo etanerceptu kartu su metotreksatu ($n = 294$) arba monoterapijos metotreksatu ($n = 197$) saugumas buvo įvertintas remiantis iki 3 metų trukmės registro duomenimis apie 594 vaikus ir paauglius nuo 2 iki 18 metų, kuriems buvo diagnozuotas jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas, ir 39 nuo 2 iki 3 metų amžiaus vaikus. Bendrai, infekcinės

ligos buvo dažniau diagnozuotos pacientams, gydytiems etanerceptu, palyginti su vienu metotreksatu (3,8 %, palyginti su 2 %), ir su etanerceptu susijusios infekcinės ligos buvo sunkesnės.

Kito atviru būdu atlikto vienos grupės tyrimo (n = 127) duomenimis, 60 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs oligoartritas (IO) (15 pacientų buvo nuo 2 iki 4 metų, 23 pacientai – nuo 5 iki 11 metų ir 22 pacientai nuo 12 iki 17 metų), 38 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas su entezitu susijęs artritas (nuo 12 iki 17 metų), ir 29 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas psoriazinis artritas (nuo 12 iki 17 metų), buvo gydyti 0,8 mg/kg etanercepto doze (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), vartojama vieną kartą per savaitę 12 savaitių. Atsižvelgiant į kiekvieno JIA pogrupio duomenis, dauguma pacientų atitiko *ACR Pedi* 30 kriterijus ir, atsižvelgiant į antrines vertinamąsias baigtis, pavyzdžiui, pagal skaudamų sąnarių skaičių ir bendrąjį būklės įvertinimą pagal gydytoją, jų būklė pagerėjo. Saugumo duomenys atitiko kitų JIA tyrimų duomenis.

Iš 127 pagrindinio tyrimo pacientų 109 dalyvavo atviraime tęstiniame tyrime ir buvo stebimi dar 8 metus, iš viso iki 10 metų. Tęstinio tyrimo pabaigoje tyrimą iki galo buvo užbaigę 84/109 (77 %) pacientų; 27 (25 %) aktyviai vartojo etanerceptą, 7 (6 %) buvo nutraukę gydymą dėl nuslopusios / neaktyvios ligos; 5 (5 %) buvo vėl pradėję vartoti etanerceptą po ankstesnio gydymo nutraukimo; 45 (41 %) buvo nutraukę etanercepto vartojimą (bet buvo toliau stebimi); 25/109 (23 %) pacientų visam laikui pasitraukė iš tyrimo. Pagrindiniame tyrime pasiektas klinikinės būklės pagerėjimas iš esmės išliko pagal visas veiksmingumo vertinamąsias baigtis per visą stebėjimo laikotarpį. Aktyviai etanerceptą vartojantiems pacientams tęstinio tyrimo metu vieną kartą, remiantis tyrėjo atliktu klinikinio atsako vertinimu, galėjo būti pasirinktinai pradėtas nutraukimo ir pakartotinio skyrimo laikotarpis. Nutraukimo laikotarpis buvo pradėtas 30-čiai pacientų. Buvo pranešta, kad 17 pacientų patyrė paūmėjimą (apibrėžiamas kaip $\geq 30\%$ pablogėjimas bent 3 iš 6 *ACR Pedi* komponentų ir $\geq 30\%$ pagerėjimas ne daugiau kaip 1 iš likusių 6 komponentų bei ne mažiau kaip 2 aktyvūs sąnariai); laiko nuo etanerceptą vartojimo nutraukimo iki paūmėjimo mediana buvo 190 parų. 13 pacientų vaistinio preparato skyrimas buvo atnaujintas, o laiko nuo gydymo nutraukimo iki pakartotinio skyrimo mediana buvo 274 paros. Dėl nedidelio duomenų registravimo taškų skaičiaus šiuos rezultatus reikia interpretuoti atsargiai.

Saugumo duomenys atitiko pagrindinio tyrimo duomenis.

Tyrimų, kuriais būtų įvertintas ilgalaikio gydymo etanerceptu poveikis pacientams, kurie nereaguoja į gydymą per 3 mėnesius pradėjus gydymą etanerceptu, su pacientais, kurie serga jaunatviniu (juveniliniu) idiopatininiu artritu, neatlikta. Be to, neatlikta tyrimų, kuriais būtų įvertintas rekomenduojamos etanercepto dozės sumažinimo po ilgalaikio vartojimo poveikis pacientams, sergantiems JIA.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

Etanercepto veiksmingumas buvo įvertintas atliekant randomizuotą, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 211 vidutinio sunkumo arba sunkia plokšteline psoriaze sergančių 4–17 metų vaikų ir paauglių (kaip rodo statinio Gydytojo bendro įvertinimo (angl. *static Physicians' Global Assessment, PGA*) balas ≥ 3 , kuris apima $\geq 10\%$ kūno paviršiaus plotą bei Psoriazės ploto ir sunkumo indeksą PPSI (angl. *Psoriasis Area and Severity Index, PASI*) ≥ 12). Dalyvauti tyrime buvo atrinkti pacientai, kuriems anksčiau buvo taikoma fototerapija ar gydymas sisteminio poveikio preparatais arba kuriems nebuvo pakankamai veiksmingas vietinis gydymas.

Pacientai 12 savaitių kartą per savaitę vartojo 0,8 mg/kg (iki 50 mg) etanercepto arba placebo. 12 savaitę didesni veiksmingumo rezultatai nustatyti grupėje, kuriai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti etanercepto (pvz., PPSI 75), nei grupėje, kuriai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti placebo.

Vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės rezultatai 12 savaitę

	Etanerceptas 0,8 mg/kg kartą per savaitę (N = 106)	Placebas (N = 105)
PPSI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PPSI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „nėra“ ar „minimalus“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Santrumpa: sPGA – statinis Gydytojo bendras įvertinimas

a. $p < 0,0001$, palyginti su placebo

Po 12 savaičių dvigubai aklo gydymo laikotarpio visi pacientai dar 24 savaites kartą per savaitę vartojo 0,8 mg/kg (iki 50 mg) etanercepto. Atviro gydymo laikotarpio metu pastebėtas atsakas buvo panašus į atsaką, nustatytą dvigubai aklu laikotarpiu.

Randomizuoto nutraukimo laikotarpiu žymiai daugiau pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų vartoti placebo, patyrė ligos atkrytį (PASI 75 atsako praradimas), palyginti su pacientais, atsitiktinių imčių būdu atrinktais vartoti etanercepto. Tęsiant gydymą, atsakas išliko iki 48 savaičių.

Vieną kartą per savaitę vartojamos etanercepto 0,8 mg/kg (iki 50 mg) dozės ilgalaikis saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas 181 vaikui ir paaugliui, kuriems diagnozuota plokštelinė žvynelinė, atvirame tęsiniame iki 2 metų trukmės tyrime, kuris buvo 48 savaičių tyrimo, aptarto anksčiau, tęsinys. Ilgalaikė etanercepto vartojimo patirtis paprastai buvo panaši į pradinio 48 savaičių tyrimo ir neatskleidė naujų saugumo duomenų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Etanercepto kiekis kraujo serume buvo tiriamas imunofermenitinės analizės (ELISA) metodu, kuriuo galima nustatyti tiek pirminį junginį, tiek jo skilimo medžiagas.

Absorbcija

Etanerceptas, sušvirktas po oda, rezorbuojasi lėtai. Vaistinio preparato koncentracija po vienkartinės injekcijos pasiekia maksimalią maždaug po 48 val. Absolutus bioprieinamumas – 76 %. Manoma, kad vaistinio preparato švirktiant du kartus per savaitę pusiausvyrinė koncentracija yra maždaug du kartus didesnė nei po vienkartinės dozės. Sveikiems savanoriams sušvirktus po oda vienkartinę 25 mg etanercepto dozę didžiausios koncentracijos serume vidurkis buvo $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, o plotas po kreive – $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{val./ml}$.

Vidutinės koncentracijos gydomų RA sergančių pacientų serume esant pusiausvyrinei koncentracijai vartojant 50 mg etanercepto dozę vieną kartą per savaitę ($n = 21$), palyginti su 25 mg etanercepto dozė du kartus per savaitę ($n = 16$), buvo atitinkamai $C_{\text{max}} - 2,4 \text{ mg/l}$, palyginti su $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\text{min}} - 1,2 \text{ mg/l}$, palyginti su $1,4 \text{ mg/l}$, ir dalinis AUC – $297 \text{ mg} \times \text{val./l}$, palyginti su $316 \text{ mg} \times \text{val./l}$. Atviruoju būdu atliktas vienkartinės dozės dviejų gydymo būdų kryžminis tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, parodė, kad suleista vienkartinė 50 mg/ml etanercepto dozės injekcija yra bioekvivalentiška dviem vienu metu suleistoms 25 mg/ml dozių injekcijoms.

Ankiloziniu spondilitu sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos savybių analizės duomenimis, etanercepto AUC esant pusiausvyrinei koncentracijai, vartojant 50 mg etanercepto dozę vieną kartą per savaitę ($n = 154$) ir 25 mg dozę du kartus per savaitę ($n = 148$), buvo atitinkamai $466 \mu\text{g} \times \text{val./ml}$ ir $474 \mu\text{g} \times \text{val./ml}$.

Pasiskirstymas

Etanercepto koncentracijos kitimą laike galima aprašyti dviejų eksponenčių kreive. Etanercepto centrinis pasiskirstymo tūris yra 7,6 l, o pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai – 10,4 l.

Eliminacija

Etanerceptas iš organizmo pašalinamas lėtai. Pusinės eliminacijos laikas ilgas – maždaug 70 val. Pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, klirensas yra maždaug 0,066 l/val. ir yra šiek tiek mažesnis už tą, kuris nustatytas sveikiems savanoriams (0,11 l/val.). Pacientų, kurie serga reumatoidiniu artritu, ankiloziniu spondilitu arba plokšteline psoriaze, etanercepto farmakokinetika yra panaši.

Aiškių farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta.

Tiesinis pobūdis

Dozės proporcingumas nebuvo oficialiai įvertintas, bet akivaizdus klirenso prisotinimo skiriant dozių intervalą nepastebėta.

Specialių grupių pacientai

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nors pacientams ir savanoriams pavartojus radioaktyviu izotopu žymėtojo etanercepto, radioaktyvi medžiaga buvo eliminuojama su šlapimu, etanercepto koncentracijų padidėjimo pacientų, kuriems yra ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, organizme nepastebėta. Dozavimo dėl inkstų funkcijos sutrikimo keisti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Etanercepto koncentracijų padidėjimo pacientų, kuriems yra ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, organizme nepastebėta. Dozavimo dėl kepenų funkcijos sutrikimo keisti nereikia.

Senyvi pacientai

Senyvo amžiaus įtaka buvo tiriama atliekant populiacijos farmakokinetinį etanercepto koncentracijos kraujo serume tyrimą. 65–87 metų pacientų klirensas ir pasiskirstymo tūris buvo panašus kaip ir jaunesnių nei 65 metų.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai, sergantys idiopatinio jaunatviniu artritu

69 jaunatviniu idiopatinio poliartikuliarinės eigos artritu sergantiems 4-17 metų ligoniams tyrimo metu du kartus per savaitę tris mėnesius buvo skiriama po 0,4 mg/kg kūno svorio etanercepto dozė. Koncentracijos kraujo serume kreivė buvo panaši į tą, kuri gauta tiriant reumatoidiniu artritu sergančius suaugusius ligonius. Jauniausio vaiko (4 metų) klirensas buvo mažesnis (padidėjęs, kai buvo koreguotas pagal svorį), palyginus su vyresnių vaikų (12 metų) ir suaugusiųjų. Modeliuojant dozavimą nustatyta, kad koncentracija vyresnių vaikų ir paauglių (10-17 metų) kraujo serume bus panaši į tą, kuri būna ir suaugusiems ligoniams, jaunesnių vaikų vaistinio preparato koncentracija bus pastebimai mažesnė.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

Plokšteline psoriaze sergantiems vaikams ir paaugliams (nuo 4 iki 17 metų amžiaus) kartą per savaitę iki 48 savaičių buvo skiriama 0,8 mg/kg (iki maksimalios 50 mg savaitės dozės) etanercepto. Vidutinė pastovi koncentracija serume buvo 1,6–2,1 µg/ml 12, 24 ir 48 savaitėmis. Šios vidutinės koncentracijos plokšteline psoriaze sergantiems pacientams buvo panašios į tas, kurios buvo nustatytos jaunatviniu idiopatinio artritu sergantiems pacientams (gydytiems 0,4 mg/kg etanercepto du kartus per savaitę, iki maksimalios 50 mg savaitės dozės). Šios vidutinės koncentracijos buvo panašios į tas, kurios buvo nustatytos plokšteline psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams, gydytiems 25 mg etanercepto du kartus per savaitę.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologinių etanercepto tyrimų metu toksinio dozės ribojančio poveikio ar toksinis poveikio organui-taikiniui nenustatyta. Remiantis daugelio *in vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenimis, manoma, kad etanerceptas nėra genotoksiškas. Kancerogeniškumo ir įprastinių įtakos vaisingumui bei postnatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimų su etanerceptu neatlikta dėl graužikų organizme susidarančių neutralizuojančiųjų antikūnų.

Pelėms ir žiurkėms sušvirkštus vienkartinę 2 000 mg/kg dozę po oda ar vienkartinę 1 000 mg/kg dozę į veną, etanerceptas nesukelia žymaus toksiškumo ar gyvūnų gaišimo. *Cynomolgus* beždžionėms 4 ar 26 savaites iš eilės du kartus per savaitę švirkščiamas po oda 15 mg/kg etanerceptas nesukėlė toksinio dozės ribojančio poveikio ar toksino poveikio organui-taikiniui. Sušvirkštus tokią dozę, AUC apibrėžiančios koncentracijos serume buvo daugiau kaip 27 kartus didesnės už tas, kurios nustatytos žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą 25 mg dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Natrio chloridas
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išėmę švirkštą iš šaldytuvo palaukite maždaug 30 min., kol švirkšte esantis Benepali tirpalas sušils iki kambario temperatūros. Kitokiu būdu nešildykite. Po to rekomenduojama iš karto vartoti.

Benepali galima laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje vieną iki 31 dienos laikotarpį, po kurio jo šaldytuve laikyti nebegalima. Jei per 31 dieną nuo išėmimo iš šaldytuvo Benepali nebuvo suvartotas, jį reikia išmesti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidraus stiklo (I tipo) užpildytas švirkštas su nerūdijančio plieno adata, guminiu adatos dangteliu ir guminiu stūmokliu, švirkšte yra 0,51 ml tirpalo.

Benepali tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 4 užpildyti švirkštai, sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 8 užpildyti švirkštai (2 pakuotės po 4 užpildytus švirkštus) ir sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 24 užpildyti švirkštai (6 pakuotės po 4 užpildytus švirkštus).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Prieš injekciją vienkartinį užpildytą Benepali švirkštą reikia palaikyti (maždaug 30 min.), kad taptų kambario temperatūros. Užpildytam švirkštui šylant iki kambario temperatūros, adatos dangtelio numauti negalima. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šviesiai gelsvas, jame gali būti šiek tiek mažų permatomų ar baltų baltymo dalelių.

Išsamią vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelio 7 skyriuje „Vartojimo taisyklės“.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. sausio 14 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. lapkričio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benepali 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Benepali 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 50 mg etanercepto.

50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 50 mg etanercepto.

Etanerceptas yra žmogaus naviko nekrozės faktoriaus receptoriaus p75 Fc sulietas baltymas, pagamintas DNR rekombinantinės technologijos būdu žinduolių kininių žiurkėnų kiaušidžių (KŽK) ekspresinėje sistemoje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Tirpalas yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šviesiai geltonas ir jo pH yra $6,2 \pm 0,3$.
Tirpalo osmoliariškumas yra 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Benepali kartu su metotreksatu skirtas suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, kai ligos eigą modifikuojantys vaistai nuo reumato, įskaitant metotreksatą (išskyrus atvejus, kai jo vartoti negalima), buvo nepakankamai veiksmingi.

Galima taikyti Benepali monoterapiją tuo atveju, kai pacientas metotreksato netoleruoja arba toliau vartoti metotreksato negalima.

Benepali taip pat skirtas suaugusiems, sergantiems sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu, kurie anksčiau metotreksato neįvartojo, gydyti.

Rentgenologinio tyrimo duomenimis, vienas arba kartu su metotreksatu vartojamas Benepali mažina sąnarių ligų progresavimo greitį; taip pat preparatas gerina fizinę funkciją.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Poliartrito (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitusio oligoartrito gydymas vaikams ir paaugliams nuo 2 metų, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Psoriazinio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Su entezitu susijusio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja įprastinio gydymo.

Psoriazinis artritas

Suaugusiųjų, sergančių aktyviu ir progresuojančiu psoriaziniu artritu, gydymas, kai prieš tai ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato poveikis buvo nepakankamas. Psoriaziniu artritu sergantiems pacientams etanerceptas pagerina fizinę funkciją; rentgenologinio tyrimo duomenimis, šios ligos simetrinio poliartrito potipiais sergantiems pacientams vaistinis preparatas mažina sąnarių ligų progresavimo greitį.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas

Suaugusiųjų, sergančių sunkiu aktyviu ankiloziniu spondilitu, kuriems gydymo įprastiniais preparatais poveikis buvo nepakankamas, gydymas.

Ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Suaugusiųjų, sergančių sunkiu ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių, kuriems pasireiškia objektyvių uždegimo požymių, pavyzdžiui, C-reaktyvaus baltymo (CRB) ir (arba) magnetinio rezonanso tyrimu (MRT) nustatomas požymių sustiprėjimas, ir kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) nepakankamas, gydymas.

Plokštelinė psoriazė

Suaugusiųjų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą arba psoraleną ir A spektro ultravioletinius spindulius (PUVA) (žr. 5.1 skyrių), buvo nesėkmingas arba kuriems šių preparatų vartoti negalima, arba pacientas jų netoleruoja, gydymas.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė

6 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtine sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais arba fototerapija buvo nesėkmingas arba pacientas jų netoleruoja.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Benepali skirti ir gydymą stebėti gali tik tinkamos kvalifikacijos gydytojas – reumatoidinio artrito, jaunatvinio idiopatinio ir psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių, plokštelinės psoriazės arba vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės specialistas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant šias ligas. Benepali gydomiems pacientams reikia išduoti paciento kortelę.

Benepali tiekiamas 25 ir 50 mg stiprumais.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Rekomenduojama dozė – 50 mg etanercepto, vartojama vieną kartą per savaitę (žr. 5.1 skyrių).

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Rekomenduojama dozė – 50 mg etanercepto, vartojama vieną kartą per savaitę.

Visoms pirmiau nurodytoms indikacijoms prieinami duomenys rodo, kad paprastai klinikinis atsakas pasiekiamas per 12 gydymo savaitių. Jeigu šiuo laikotarpiu pacientui nepasireiškė atsakas į gydymą, gydymo tęsimą būtina kruopščiai apsvarstyti.

Plokštelinė psoriazė

Rekomenduojama vartoti 50 mg etanercepto dozę vieną kartą per savaitę. Iki 12 savaitių galima vartoti 50 mg du kartus per savaitę dozę, vėliau, jeigu būtina – 50 mg dozę vieną kartą per savaitę. Benepali reikia vartoti iki 24 savaitių, kol pasireiškia remisija. Kai kuriems suaugusiems pacientams gali būti taikomas nenutrūkstamas gydymas ilgiau kaip 24 savaites (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, kuriems po 12 savaitių poveikis nepasireiškia, tolesnį preparato vartojimą reikia nutraukti. Jeigu pakartotinai skiriamas Benepali, reikia laikytis aukščiau nurodytos gydymo trukmės. Vartoti 50 mg dozę vieną kartą per savaitę.

Ypatingos populiacijos

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Dozės koreguoti nereikia.

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nebūtina. Dozavimas ir vartojimas toks pat kaip 18–64 metų suaugusiesiems.

Vaikų populiacija

Benepali tiekiamas tik kaip 25 mg užpildytas švirkštas, 50 mg užpildytas švirkštas ir 50 mg užpildytas švirkštiklis.

Todėl neįmanoma skirti Benepali vaikams ir paaugliams, kuriems reikia mažiau nei visos 25 mg arba 50 mg dozės. Vaikai ir paaugliai, kuriems reikia kitokios nei visos 25 mg arba 50 mg dozės, neturėtų vartoti Benepali. Jeigu reikia kitokios dozės, reikia vartoti kitus etanercepto preparatus, turinčius tokį pasirinkimą.

Etanercepto dozė vaikams ir paaugliams nustatoma pagal kūno svorį. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 62,5 kg, reikia tiksliai nustatyti dozę pagal mg/kg, naudojant miltelius ir tirpiklį injekciniam tirpalui ar miltelius injekciniam tirpalui (žr. toliau pateiktas dozes konkrečioms indikacijoms). Pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, galima dozuoti preparatą naudojant fiksuota doze užpildytą švirkštą arba užpildytą švirkštiklį.

Etanerceptu saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirti.

Duomenų nėra.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Rekomenduojama dozė yra 0,4 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 25 mg), kurią reikia leisti po oda du kartus per savaitę kas 3-4 dienas, arba 0,8 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), kurią reikia vartoti vieną kartą per savaitę. Pacientų, kuriems nėra atsako po 4 mėnesių, gydymą apsvarsčius reikia nutraukti.

10 mg stiprumo flakonas gali būti tinkamesnis vartojimui vaikų, kurie serga JIA ir sveriantiems mažiau kaip 25 kg.

Oficialių klinikinių tyrimų su 2-3 metų vaikais neatlikta. Vis dėlto riboti saugumo duomenys iš pacientų registro rodo, kad kiekvieną savaitę suleidžiant po oda 0,8 mg/kg dozę, saugumo savybės 2-3 metų vaikams yra panašios į suaugusiųjų bei 4 metų ar vyresnių vaikų (žr. 5.1 skyrių).

Etanercepto paprastai netinka vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė (6 metų ir vyresni)

Rekomenduojama dozė yra 0,8 mg/kg (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje) kartą per savaitę ne ilgiau kaip 24 savaites. Pacientams, kuriems po 12 savaičių atsako į gydymą nepastebima, gydymą būtina nutraukti.

Jei indikuotinas pakartotinis gydymas Benepali, reikia laikytis aukščiau nurodytų rekomendacijų dėl gydymo trukmės. Reikia skirti kartą per savaitę vartoti 0,8 mg/kg dozę (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje).

Etanercepto paprastai netinka vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams plokštelinei psoriazei gydyti.

Vartojimo metodas

Benepali skirtas leisti po oda (žr. 6.6 skyrių).

Išsamią vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelio 7 skyriuje „Vartojimo taisyklės“.

Išsamios instrukcijos apie netyčinį dozavimą ar vartojimo dažnumo variacijas, įskaitant praleistas dozes, pateiktos pakuotės lapelio 3 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sepsis ar sepsio rizika.

Gydymo Benepali negalima pradėti pacientams, sergantiems aktyviomis infekcinėmis ligomis, tarp jų lėtinėmis ar lokaliomis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcinės ligos

Prieš gydymą Benepali, gydymo metu ir po gydymo reikia tikrinti, ar pacientams nėra infekcijų, atsižvelgiant į tai, kad etanercepto vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 70 val. (nuo 7 val. iki 300 val.).

Vartojant etanerceptą buvo pranešta apie sunkias infekcines ligas, sepsį, tuberkuliozę ir oportunistines infekcijas, įskaitant invazines grybelines infekcijas, listeriozę ir legioneliozę (žr. 4.8 skyrių). Šias infekcijas sukėlė bakterijos, mikobakterijos, grybeliai, virusai ir parazitai (įskaitant pirmuonis). Kai kuriais atvejais infekcijų, ypač grybelinių ir kitų oportunistinių infekcijų, nepavyko atpažinti, tai sąlygojo tinkamo gydymo uždelsimą ir kartais mirtį. Nustatant, ar pacientas serga infekcija, reikia atsižvelgti į paciento riziką sirgti atitinkamomis oportunistinėmis infekcijomis (pvz., dėl endeminių mikozių).

Pacientų, kuriems vartojant Benepali vystosi nauja infekcinė liga, būklę reikia atidžiai stebėti. Benepali vartojimą reikia nutraukti, jei pacientui prasideda sunki infekcinė liga. Etanercepto saugumas ir veiksmingumas lėtinėmis infekcinėmis ligomis sergantiems pacientams nenustatytas. Gydytojas privalo būti atsargus, jeigu Benepali skiria pacientams, anksčiau sirgusiems kartotinėmis ar lėtinėmis infekcinėmis ligomis, arba pacientai serga kitomis gretutinėmis ligomis, kurios gali sąlygoti infekcinių ligų atsiradimą, pavyzdžiui, sunkios formos ar menkai pasiduodančiu gydymui cukriniu diabetu.

Tuberkuliozė

Etanerceptu gydytiems pacientams nustatyti aktyvios tuberkuliozės atvejai, įskaitant miliarinę tuberkuliozę ir ne plaučių tuberkuliozę.

Prieš pradėdant gydymą Benepali, reikia įvertinti, ar kiekvienas pacientas serga aktyvia ir neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Šis įvertinimas turi apimti išsamią ligos istoriją su asmenine tuberkuliozės ar galimo ankstesnio kontakto su sergančiuoju tuberkulioze ir ankstesnio ir (arba) dabar taikomo imunosupresinio gydymo anamneze. Visiems pacientams reikia atlikti atitinkamus patikros tyrimus, t. y., tuberkulino odos testą ir krūtinės ląstos rentgeno tyrimą (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Atliktus tyrimus rekomenduojama įrašyti į paciento kortelę. Vaistus skiriantys asmenys turi atsižvelgti į tai, kad turberkulino odos testo rezultatai gali būti klaidingai neigiami, ypač pacientų, kurie sunkiai serga arba kurių imunitetas yra susilpnėjęs.

Jei diagnozuota aktyvi tuberkuliozė, gydymo Benepali pradėti negalima. Jei diagnozuota neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, latentinės tuberkuliozės gydymą reikia pradėti vaistais nuo tuberkuliozės prieš pradėdant skirti Benepali ir laikantis vietinių rekomendacijų. Tokiu atveju reikia labai gerai įvertinti gydymo Benepali naudos ir rizikos santykį.

Visus pacientus reikia informuoti, kad gydymo Benepali metu pastebėję tuberkuliozei būdingus požymius ir (arba) simptomus (pvz., nepraeinančią kosulį, išsekimą ir (arba) svorio kritimą, nedidelį karščiavimą), kreiptųsi į gydytojus.

Hepatito B reaktyvacija

Pranešta apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu (HBV) ir kuriems buvo skiriama kartu vartojamų TNF antagonistų, įskaitant etanerceptą. Tai apima pranešimus apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurių HBc antikūnų tyrimų rezultatai buvo teigiami, bet HBsAg tyrimų rezultatai neigiami. Prieš pradėdant gydymą Benepali pacientus reikia iširti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kurių HBV infekcijos tyrimų rezultatai teigiami, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties. Pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti HBV, Benepali reikia skirti atsargiai. Reikia stebėti, ar šiems pacientams juos gydant ir kelias savaites nutraukus gydymą nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Apie HBV infekuotų pacientų gydymą priešvirusiniais vaistiniais preparatais, vartojamais kartu su TNF antagonistais, duomenų nepakanka. Pacientams, kuriems išsivysto HBV infekcija, turi būti nutrauktas Benepali vartojimas ir skirtas veiksmingas priešvirusinis gydymas kartu su atitinkamu palaikomuoju gydymu.

Hepatito C pasunkėjimas

Etanerceptą vartojantiems pacientams nustatyti hepatito C pasunkėjimo atvejai. Pacientams, anksčiau sirgusiems hepatitu C, Benepali reikia vartoti atsargiai.

Vartojimas kartu su anakinra

Etanercepto ir anakinros vartojimas, palyginti su vien etanercepto vartojimu, buvo susijęs su padidėjusia sunkių infekcinių ligų ir neutropenijos rizika. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta. Todėl vartoti kartu Benepali ir anakinrą nerekomenduojama (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir etanerceptą kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduojamas (žr. 4.5 skyrių).

Alerginės reakcijos

Dažnai pranešta apie alergines reakcijas, atsirandančias vartojant etanerceptą. Pasireiškė alerginės reakcijos, tarp jų angioneurozinė edema ir dilgėlinė; pasitaikė sunkių reakcijų. Prasidėjus bet kuriai sunkiai alerginei ar anafilaksinei reakcijai, Benepali vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamą gydymą.

Imunosupresija

TNF antagonistai, įskaitant etanerceptą, gali bloginti organizmo apsaugą nuo infekcijų ir piktybinių procesų, nes TNF daro poveikį uždegimui ir moduliuoja ląstelinį imuninį atsaką. Tyrimo, kuriame dalyvavo 49 etanerceptą vartoję suaugę pacientai, duomenimis, nebuvo įrodymų, kad slopinama lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija, sumažėja imunoglobulinų kiekis ar pakinta efektorinių ląstelių populiacijų sudėtis.

Dviem pacientams, sergantiems idiopatininiu jaunatviniu artritu, prasidėjo vėjaraupiai ir atsirado aseptinio meningito požymių ir simptomų, kurie praėjo be pasekmių. Pacientams, kurie glaudžiai kontaktavo su asmenimis, sergančiais *varicella* viruso sukelta infekcine liga, Benepali vartojimą reikia laikinai nutraukti ir galbūt skirti profilaktinį gydymą imunoglobulinu prieš *Varicella Zoster*.

Etanercepto saugumas ir veiksmingumas, esant imunosupresijai, nenustatytas.

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Solidiniai ir kraujodaros piktybiniai navikai (išskyrus odos vėžį)

Po vaistinio preparato registracijos nustatyti įvairių piktybinių ligų (įskaitant krūties ir plaučių karcinomą bei limfomą) atvejai (žr. 4.8 skyrių).

Kontroliuojamųjų klinikinių TNF antagonistų tyrimų metu pacientai, gydyti TNF antagonistais, dažniau susirgo limfoma, palyginti su kontrolinės grupės pacientais. Vis dėlto toks sutrikimas atsirado retai, o placebo vartoję pacientai stebėti trumpiau nei TNF antagonistais gydyti pacientai. Po vaistinio preparato registracijos TNF antagonistais gydytiems pacientams nustatyta leukemijos atvejų. Ilgai trunkančiu labai aktyviu uždegiminiu reumatoidiniu artritu sergantiems žmonėms apskritai padidėja limfomos ir leukemijos atsiradimo pavojus; tai apsunkina rizikos įvertinimą.

Remiantis turimais duomenimis, negalima paneigti limfomos, leukemijos ar kitų kraujodaros ar solidinių piktybinių ligų atsiradimo pavojaus TNF antagonistais gydomiems pacientams. Gydymą TNF antagonistais reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems anksčiau nustatyta piktybinė liga arba kai svarstoma, ar reikia tęsti gydymą pacientams, kuriems atsirado piktybinė liga.

Po vaistinio preparato registracijos nustatyti piktybinių ligų (kartais mirtinų) atvejai vaikams, paaugliams ir jauniems (iki 22 metų) suaugusiesiems, gydytiems TNF antagonistais (gydymas pradėtas ≤ 18 metų amžiaus), įskaitant etanerceptą. Maždaug pusė iš šių atvejų buvo limfomos. Kiti atvejai buvo įvairios piktybinės ligos, įskaitant retas piktybines ligas, paprastai susijusias su imunosupresija. Negalima paneigti piktybinių ligų atsiradimo pavojaus TNF antagonistais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Odos vėžys

TNF antagonistais, įskaitant etanerceptą, gydytiems pacientams nustatyta melanominio ir nemelanominio odos vėžio (NMOV) atvejų. Po vaistinio preparato registracijos etanerceptu gydytiems pacientams labai nedažnai nustatyta Merkelio ląstelių karcinomos atvejų. Visiems pacientams, ypač kuriems yra odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama reguliariai atlikti odos tyrimus.

Apjungus kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų rezultatus, etanerceptą vartojusių pacientų grupėje nustatyta daugiau NMOV atvejų nei kontrolinį preparatą vartojusioje grupėje, ypač psoriaze sergantiems pacientams.

Vakcinacija

Gyvųjų vakcinų negalima skirti gydymo Benepali metu. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą gyva vakcina pacientams, vartojantiems etanerceptą. Dvigubai aklo, placebo kontroliuojamojo atsitiktinių imčių tyrimo metu 184 psoriazinio artritu sergantiems suaugusiems pacientams 4 savaitę buvo suleista polivalentinė pneumokokinė polisacharidinė vakcina. Daugumai tyrime dalyvavusių psoriazinio artritu sergusių bei etanerceptą vartojusių pacientų pasireiškė veiksmingas B ląstelių imuninis atsakas į pneumokokinę polisacharidinę vakciną, bet apskritai titrai buvo vidutiniškai mažesni, o keliems pacientams – dvigubai didesni, palyginti su nevartojusiais etanercepto. Klinikinė šio poveikio reikšmė nežinoma.

Antikūnų susidarymas

Vartojant Benepali gali susidaryti autoimuninių antikūnų (žr. 4.8 skyrių).

Hematologinės reakcijos

Pranešta, kad retai pacientams, vartojantiems etanerceptą, gali būti pancitopenija ir itin retai aplastinė anemija, kuri kartais baigiasi mirtimi. Reikia būti atsargiems, jei būtina skirti Benepali pacientui, kuriam yra buvusi kraujo diskrazija. Pacientus ir tėvus ir (arba) globėjus reikia įspėti, kad Benepali vartojimo laikotarpiu atsiradus požymių ar simptomų, rodančių kraujo diskraziją ar infekciją (pvz., nuolatinis karščiavimas, ryklės skausmas, kraujosruvos, kraujavimas ir blyškumas), būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją. Tokius pacientus reikia skubiai ištirti, atlikti išsamų kraujo tyrimą; jei nustatoma kraujo diskrazija, Benepali vartojimą reikia nutraukti.

Neurologiniai sutrikimai

Kai kuriems pacientams, vartojantiems etanerceptą, retai pasireiškė demielinizuojantys CNS sutrikimai (žr. 4.8 skyrių). Taip pat retai nustatyta demielinizuojančios polineuropatijos (įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir daugiažidininę motorinę neuropatiją) atvejų. Nors klinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas etanercepto poveikis pacientams, sergantiems išsėtine skleroze, neatlikta, tyrimų su kitais TNF antagonistais duomenimis, išsėtinės sklerozės aktyvumas, vartojant šiuos vaistinius preparatus, didėja. Jei žinoma ar įtariama, kad yra demielinizuojanti liga ar yra padidėjęs pavojus susirgti ja, rekomenduojama prieš pradėdant Benepali vartojimą atidžiai įvertinti riziką ir galimą naudą, įskaitant neurologinės būklės įvertinimą.

Vartojimas su kitais vaistiniais preparatais

Klinikiniais kontroliuojamaisiais dvejų metų trukmės reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimais nustatyta, kad etanerceptas, vartojamas kartu su metotreksatu, nesukėlė jokio nenumatyto poveikio saugumui. Etanercepto derinio su metotreksatu saugumas buvo panašus, kaip nustatyta kiekvieno atskiro vaistinio preparato tyrimais. Šiuo metu vyksta ilgalaikis šio derinio saugumą įvertinantis tyrimas. Ar saugu ilgą laiką vartoti etanerceptą kartu su kitais ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato, nenustatyta.

Etanercepto vartojimas kartu su kitais sisteminio poveikio preparatais ir fototerapija psoriaze sergantiems pacientams netirtas.

Inkstų ir kepenų nepakankamumas

Farmakokinetikos tyrimų duomenimis (žr. 5.2 skyrių), pacientams, sergantiems inkstų ar kepenų ligomis, dozės keisti nereikia; šių pacientų gydymo klinikinės patirties nepakanka.

Stazinis širdies nepakankamumas (stazinis kardialinis nepakankamumas)

Skirti Benepali pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu (SŠN), reikia atsargiai. Po vaistinio preparato registracijos gauta pranešimų, kad pacientams, vartojantiems etanerceptą, esant kitiems aiškiems ligų skatinantiems veiksniams arba jų nesant, SŠN sunkėjo. Taip pat gauta pranešimų apie retus (< 0,1 %) išsivysčiusio SŠN atvejus, įskaitant SŠN pacientams, kuriems anksčiau širdies ir kraujagyslių sistemos ligų nustatyta nebuvo. Kai kurie tų pacientų buvo jaunesni nei 50 metų amžiaus. Du dideli klinikiniai tyrimai, kurių metu pacientai, sergantys SŠN, vartojo etanerceptą, buvo nutraukti pirma laiko dėl nepakankamo vaistinio preparato veiksmingumo. Tačiau, nors ir negalutiniais duomenimis, vieno iš jų metu gauti duomenys rodo, kad vartojant etanerceptą SŠN gali turėti tendenciją blogėti.

Alkoholinis hepatitas

II fazės atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamojo tyrimo metu 48 hospitalizuotiems pacientams vartojant etanerceptą arba placebo vidutinio sunkumo arba sunkiam alkoholiniam hepatitui gydyti, etanerceptas nebuvo veiksmingas, o etanerceptu gydytų pacientų mirtingumas po 6 mėnesių buvo reikšmingai didesnis. Todėl negalima Benepali skirti pacientų alkoholiniam hepatitui gydyti. Gydytojai turi atsargiai skirti Benepali pacientams, kurie, be kitų ligų, serga vidutinio sunkumo arba sunkiu alkoholiniu hepatitu.

Vegenerio granulomatozė

Placebu kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo 89 įprastais preparatais (įskaitant ciklofosamidą ar metotreksatą bei gliukokortikoidus) gydyti bei papildomai etanerceptą vartoję suaugę pacientai (gydymo trukmės mediana – 25 mėnesiai), metu nenustatyta, kad etanerceptas veiksmingas gydant Vegenerio granulomatozę. Įvairių tipų ne odos piktybinėmis ligomis daug dažniau susirgdavo pacientai, gydyti etanerceptu negu placebo. Benepali Vegenerio granulomatozės gydyti nerekomenduojama.

Hipoglikemija pacientams, gydomiems nuo diabeto

Pacientams, vartojantiems vaistinius preparatus nuo diabeto, pradėjus vartoti etanerceptą, nustatyta hipoglikemijos atvejų; dėl to kai kuriems iš šių pacientų reikėjo sumažinti vaistinių preparatų nuo diabeto vartojimą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito ir ankilozinio spondilito 3 fazės tyrimais tarp etanerceptą vartojančių 65 metų amžiaus bei vyresnių pacientų ir jaunesnių pacientų jokių nepageidaujamų reiškinių, sunkių nepageidaujamų reiškinių ir sunkių infekcinių ligų bendrų skirtumų nenustatyta. Tačiau gydant senyvo amžiaus pacientus reikia būti atsargiems ir ypatingą dėmesį skirti infekcijų atsiradimui.

Vaikų populiacija

Vakcinacija

Rekomenduojama, kad prieš pradėdant gydymą etanerceptu, pacientams vaikams ir paaugliams, jeigu įmanoma, būtų atlikti visi reikiami skiepijimai pagal galiojančias imunizacijos rekomendacijas (žr. „Vakcinacija“ pirmiau).

Benepali sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 50 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, kitaip tariant, jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems pacientams, vartojantiems kartu etanerceptą ir anakinrą, sunkios infekcinės ligos pasireiškė dažniau, nei pacientams, kurie vartojo vien etanerceptą ar vien anakinrą (ankstesni duomenys).

Be to, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamojo tyrimo, kurio metu suaugę pacientai vartojo metotreksatą kaip foninį vaistinį preparatą, duomenys rodo, kad pacientai, gydomi etanerceptu ir anakinra, sirgo sunkiomis infekcinėmis ligomis (7 %) ir neutropenija dažniau negu tie, kurie buvo gydomi vien etanerceptu (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Nenustatyta, kad vartojant kartu etanerceptą ir anakinrą būtų didesnė klinikinė nauda, todėl toks vaistinių preparatų derinys nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir etanerceptą kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas kartu su sulfasalazinu

Klinikinio tyrimo metu suaugusiems pacientams, vartojantiems pastovią sulfasalazino dozę, papildomai skirta etanercepto; pacientų, kurie vartojo abu vaistinius preparatus, vidutinis leukocitų skaičius sumažėjo statistiškai reikšmingai, palyginti su vartojusiais tik etanerceptą arba sulfasalaziną. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Gydytojai turi atsargiai apsvarstyti, ar skirti preparatą kartu su sulfasalazinu.

Sąveikos nebuvimas

Klinikinių tyrimų duomenimis, etanerceptas nesąveikauja su gliukokortikoidais, salicilatais (išskyrus sulfasalaziną), nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), skausmą malšinančiais vaistais ar metotreksatu (apie vakcinaciją žr. 4.4 skyriuje).

Atliekant tyrimus su metotreksatu, digoksinu ar varfarinu, kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nepastebėta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims reikia apsvarstyti tinkamos kontracepcijos naudojimo galimybę gydymo Benepali metu ir 3 savaites po gydymo pabaigos, kad nepastotų.

Nėštumas

Su žiurkėmis ir triušiais atlikti toksinio poveikio vystymuisi tyrimai jokio kenksmingo etanercepto poveikio vaisiams ir atsivestiems žiurkiukams neparodė. Etanercepto poveikis nėštumo baigtims tirtas dviem stebimaisiais kohortų tyrimais. Buvo stebimas didesnis sunkių apsigimimų dažnis atliekant vieną stebėjimo tyrimą, kurio metu palyginti duomenys apie visus nėštumus, kurių pirmuoju trimestru buvo ekspozicija etanerceptu su nėštumais, kurių metu ekspozicijos etanerceptu ($n = 370$) ar kitais TNF antagonistais nebuvo ($n = 164$) (nustatytas nelyginis santykis 2,4, 95 % PI: 1,0–5,5). Didžiųjų sklaidos trūkumų rūšys atitiko dažniausiai bendrojoje populiacijoje nustatomus sklaidos trūkumus; ypatingo anomalijų pobūdžio nebuvo nustatyta. Tyrimo metu nebuvo pastebėtas savaiminio persileidimo, negyvagimių, priešlaikinio gimimo ar mažųjų sklaidos trūkumų atvejų

dažnio pokyčių. Kitame stebėjimo daugelyje šalių registro tyrime, kuriame lyginta nepageidaujamų nėštumo baigčių rizika per pirmąsias 90 nėštumo parų etanercepto (n = 425) ir nebiologinių vaistinių preparatų (n = 3 497) vartojusioms moterims, nenustatyta padidėjusios didžiųjų sklaidos trūkumų rizikos (patikslinta atsižvelgiant į šalį, motinos ligas, paritetą, motinos amžių ir rūkymą ankstyvuojant nėštumo laikotarpiu, pakoreguotas šansų santykis [ŠS] = 1,22; 95 % PI: 0.79-1.90; patikslintas ŠS = 0.96, 95% PI: 0,58–1,60). Šis tyrimas taip pat parodė, kad kūdikiams per pirmuosius gyvenimo metus, kurių motinos nėštumo metu vartojo etanercepto, nebuvo padidėjusi smulkių sklaidos trūkumų priešlaikinio gimimo, negyvagimystės arba infekcijos rizika. Benepali nėštumo metu galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina.

Etanerceptas įveikia placentos barjerą ir, jei motina nėštumo metu buvo gydyta etanerceptu, jo aptinkama kūdikio serume. Nors klinikinis šių duomenų poveikis nežinomas, tačiau kūdikiams gali būti padidėjęs infekcijos pavojus. Kūdikių gyvosiomis vakcinomis skiepyti paprastai nerekomenduojama 16 savaičių po motinos suvartotos paskutinės Benepali dozės.

Žindymas

Žindančioms žiurkėms vaistinio preparato sušvirktus po oda, etanercepto išsiskyrė į žiurkių pieną. Be to, etanercepto aptikta žiurkiukų serume. Iš ribotos informacijos, paskelbtos literatūroje, matyti, kad į motinos pieną patenka nedidelis etanercepto kiekis. Galima apsvarstyti galimybę skirti etanerceptą žindymo metu, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai.

Nors manoma, kad sisteminis poveikis žindomam kūdikiui bus nedidelis, nes etanerceptas virškinimo trakte daugiausia yra suskaidomas, duomenų apie sisteminį poveikį žindomam kūdikiui yra nedaug. Todėl gyvųjų vakcinų (pvz., BCG) skyrimas žindomam kūdikiui, kai motina vartoja etanerceptą, gali būti svarstomas praėjus 16 savaičių po žindymo nutraukimo (arba anksčiau, jei etanercepto koncentracija kūdikio serume per maža, kad ją būtų galima nustatyti).

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie perinatalinį ir postnatalinį etanercepto toksiškumą bei etanercepto poveikį vaisingumui ir bendrajai reprodukcijai nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Etanerceptas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo reakcijos injekcijos vietoje (pvz., skausmas, patinimas, niežulys, paraudimas ir kraujavimas įdūrimo vietoje), infekcinės ligos (pvz., viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, bronchitas, šlapimo pūslės infekcinės ligos ir odos infekcinės ligos), galvos skausmas, alerginės reakcijos, autoantikūnų atsiradimas, niežulys ir karščiavimas.

Be to, vartojant etanerceptą, pranešta apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. TNF antagonistai, pavyzdžiui, etanerceptas, veikia imuninę sistemą ir jų vartojimas gali paveikti organizmo atsparumą infekcijoms ir vėžiui. Sunkiomis infekcinėmis ligomis sirgo mažiau kaip 1 iš 100 pacientų, gydytų etanerceptu. Buvo ir pranešimų apie mirtinus atvejus ir gyvybei pavojingas infekcines ligas bei sepsį. Be to, vartojant etanerceptą, pranešta apie įvairius piktybinius navikus, įskaitant krūties, plaučių, odos ir limfmazgių vėžį (limfomą).

Be to, pranešta apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimunines reakcijas. Tarp jų buvo retų pranešimų apie pancitopeniją ir labai retų pranešimų apie aplazinę anemiją. Vartojant etanerceptą,

retais ir labai retais atvejais pasireiškė atitinkamai centrinės ir periferinės demielinizacijos reiškiniai. Gauta retų pranešimų apie raudonąją vilkligę, su raudonąja vilklige susijusias būkles ir vaskulitą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Šis nepageidaujamų reakcijų sąrašas sudarytas remiantis klinikiniais tyrimais ir pranešimais po vaistinio preparato registracijos.

Nepageidaujamos reakcijos, pateiktos pagal organų sistemų klases, suskirstytos į grupes pagal pasireiškimo dažnį (pacientų, kuriems gali pasireikšti reakcija, skaičių): labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas $\geq 1/10$	Dažnas nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažnas \geq nuo $1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Retas nuo ≥ 1 iš $10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$	Labai retas $< 1/10\ 000$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (įskaitant viršutinių kvėpavimo takų infekciją, bronchitą, cistitą, odos infekciją)*		Sunkios infekcijos (įskaitant plaučių uždegimą, celiulitą, bakterinį artritą, sepsį ir parazitinę infekciją)*	Tuberkuliozė, oportunistinės infekcijos (įskaitant invazines grybelių, pirmuonių, bakterijų sukeltas infekcijas, atipines mikobakterijų sukeltas infekcijas, virusines infekcijas ir <i>Legionella</i> bakterijų sukeltas infekcijas)*		Hepatito B paūmėjimas, listeriozė
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Nemelanominis odos vėžys* (žr. 4.4 skyrių)	Piktybinė melanoma (žr. 4.4 skyrių), limfoma, leukemija		Merkelio ląstelių karcinoma (žr. 4.4 skyrių), Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplazinė anemija*	Hematofaginė histiocitozė (makrofagų aktyvacijos sindromas)*
Imuninės sistemos sutrikimai		Alerginės reakcijos (žr. „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“), autoantikūnų susidarymas*	Vaskulitas (įskaitant vaskulitą su teigiamais antikūnais prieš neutrofilų citoplazmos antigenus)	Sunki alergija/anafilaksinės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, bronchų spazmą), sarkoidozė		Pasunkėję dermatomiozito simptomai

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥1/10	Dažnas nuo ≥1/100 iki <1/10	Nedažnas ≥nuo 1/1 000 iki <1/100	Retas nuo ≥1 iš 10 000 iki <1/1 000	Labai retas <1/10 000	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas			CNS demielinizacijos atvejai, leidžiantys įtarti išsėtinę sklerozę ar lokali demielinizuojanti būklė, pavyzdžiui, optinio nervo neuritas ir skersinis mielitas (žr. 4.4 skyrių); periferinės demielinizacijos pasireiškimas, įskaitant <i>Guillain-Barré</i> sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir daugiažidininę motorinę neuropatiją (žr. 4.4 skyrių), traukuliai		
Akių sutrikimai			Uveitas, skleritas			
Širdies sutrikimai			Stazinioo kardialinio nepakankamumo pablogėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Naujai prasidėjęs stazinis kardialinis nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių)		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				Intersticinė plaučių liga (įskaitant plaučių uždegimą ir plaučių fibrozę)*		
Virškinimo trakto sutrikimai			Uždegiminė žarnyno liga			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Padidėjusi kepenų fermentų koncentracija*	Autoimuninis hepatitas*		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežulys, išbėrimas	Angioneurozinė edema, psoriazė (įskaitant naujai prasidėjusią arba pasunkėjusią ir pustulinę, visų pirma delnų ir padų, psoriazė), dilgėlinė, į psoriazę panašus išbėrimas	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, odos vaskulitas (įskaitant padidėjusio jautrumo vaskulitą), daugiaformė eritema, lichenoidinės reakcijos.	Toksinė epidermio nekrolizė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Odos raudonoji vilkligė, poūmė odos raudonoji vilkligė, į vilkligę panašus sindromas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai						Glomerulonefritas

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥1/10	Dažnas nuo ≥1/100 iki <1/10	Nedažnas ≥nuo 1/1 000 iki <1/100	Retas nuo ≥1 iš 10 000 iki <1/1 000	Labai retas <1/10 000	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Reakcija injekcijos vietoje (įskaitant kraujavimą, kraujosruvas, paraudimą, niežėjimą, skausmą, patinimą)*	Pireksija				

*žr. toliau esantį skyrelį „Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 4 114 reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, maždaug iki 6 metų vartojusių etanerceptą, įskaitant 231 pacientą, gydytą etanercepto ir metotreksato deriniu dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamojo tyrimo metu, užregistruoti 129 nauji susirgimai įvairiomis piktybinėmis ligomis. Klinikinių tyrimų metu nustatytas dažnis ir sergamumas buvo panašus į tą, kuris galimas tiriamojame populiacijoje. Maždaug 2 metus trukusių tyrimų, kuriuose dalyvavo 240 etanerceptą vartojančių psoriazinio artritu sergančių pacientų, duomenimis, iš viso 2 pacientams prasidėjo piktybinė liga. Klinikinių tyrimų, kurie truko daugiau nei 2 metus ir kuriuose dalyvavo 351 ankiloziniu spondilitu sergantis pacientas, 6 etanerceptu gydytiems pacientams nustatyta piktybinė liga. Iki 2,5 metų trukusių dvigubai aklų ir atvirųjų tyrimų metu 2 711 plokšteline psoriaze sirgusių ir etanerceptą vartojusių pacientų grupėje nustatyti 30 piktybinių ligų ir 43 nemelanominio odos vėžio atvejai.

Reumatoidinio bei psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito bei psoriazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 7 416 pacientų, vartojusių etanerceptą, grupė, metu nustatyta 18 limfomos atvejų.

Apie kai kuriuos piktybinius navikus (tarp jų krūties ir plaučių vėžį bei limfomą) pranešta po vaistinio preparato registracijos (žr. 4.4 skyrių).

Reakcijos injekcijos vietoje

Palyginti su placebo, pacientams, sirgusiems reumatine liga ir vartojusiems etanerceptą, daug dažniau pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje (atitinkamai 9 % ir 36 %). Reakcijos injekcijos vietoje paprastai pasireiškė pirmą mėnesį. Vidutinė trukmė buvo maždaug 3–5 dienos. Daugumai etanercepto grupės pacientų, kuriems pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje, gydymas nebuvo paskirtas, o daugumai tų, kuriems buvo skirtas gydymas, injekcijos vieta buvo tepama vietoje veikiančiais preparatais, pavyzdžiui, kortikosteroidais, ar paskirti geriamieji antihistamininiai preparatai. Be to, kai kuriems pacientams atsinaujino reakcijos injekcijos vietoje, t. y., kartu su odos reakcija paskutinės injekcijos vietoje pasireiškė reakcijos ankstesnių injekcijų vietose. Šios reakcijos dažniausiai buvo laikinos ir gydant nesikartojo.

Kontroliuojamųjų tyrimų metu pacientams, sirgusiems plokšteline psoriaze, per pirmas 12 gydymo savaitių maždaug 13,6 % etanerceptu gydytų pacientų, palyginti su 3,4 % vartojusiųjų placebo, pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje.

Sunkios infekcinės ligos

Placebu kontroliuojamaisiais tyrimais nebuvo nustatyta sunkių infekcijų (mirtinų, pavojingų gyvybei, reikalaujančių stacionarinio gydymo ar gydymo intraveniniais antibiotikais) padažnėjimo. Sunkios infekcinės ligos pasireiškė 6,3 % pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, iki 48 mėnesių vartojusių etanerceptą. Nustatytos šios infekcijos: abscesas (įvairiose vietose), bakteriemija, bronchitas, bursitas,

celiulitas, cholecistitas, viduriavimas, divertikulitas, endokarditas (įtariamas), gastroenteritas, B hepatitas, *herpes zoster*, kojų opos, burnos infekcija, osteomielitas, otitas, peritonitas, pneumonija, pielonefritas, sepsis, pūlinis artritas, sinusitas, odos infekcija, odos opos, šlapimo takų infekcija, vaskulitas ir žaizdų infekcija. Dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamojo tyrimo metu nustatyta, kad visose trijose grupėse – vien etanercepto, vien metotreksato arba etanercepto ir metotreksato derinio – sunkių infekcijų pasireiškimo dažnis buvo panašus. Tačiau negalima atmesti tikimybės, kad etanercepto ir metotreksato derinys infekciją galėtų sukelti dažniau.

Iki 24 savaičių trukusių placebo kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, plokšteline psoriaze sergančių pacientų infekcijų dažnis etanerceptu ir placebo gydytų pacientų grupėse nesiskyrė. Etanerceptą vartojusiems pacientams pasitaikė sunkių infekcijų – celiulitas, gastroenteritas, pneumonija, cholecistitas, osteomielitas, gastritas, apendicitas, *streptokokinis* fasciitas, miozitas, sepsinis šokas, divertikulitas ir abscesas. Dvigubai aklų ir atvirųjų tyrimų metu 1 pacientui, sirgusiam psoriaziniu artritu, atsirado sunki infekcija (plaučių uždegimas).

Vartojant etanerceptą buvo pranešta apie sunkias ir mirtinas infekcijas, kurias galėjo sukelti šie patogenai: bakterijos, mikobakterijos (tarp jų tuberkuliozės), virusai ir grybeliai. Kai kuriems pacientams, kurie, be reumatoidinio artrito, sirgo kitomis gretutinėmis ligomis (pavyzdžiui, diabetu, staziniu širdies nepakankamumu, anksčiau buvusia aktyvia ar lėtine infekcija), infekcinės ligos prasidėjo per keletą pirmųjų etanercepto vartojimo savaičių (žr. 4.4 skyrių). Gydytas Benepali gali padidinti pacientų, kuriems nustatytas sepsis, mirštamumą.

Vartojant etanerceptą nustatyta oportunistinių infekcijų, įskaitant invazines grybelių, parazitų (įskaitant pirmuonis), virusų sukeliamas infekcijas (įskaitant *herpes zoster*), bakterijų (tarp jų *Listeria* ir *Legionella*) sukeliamas infekcijas bei atipines mikobakterijų sukeliamas infekcijas. Apibendrintais klinikinių tyrimų duomenimis, bendras oportunistinių infekcijų dažnis ištyrus 15 402 tiriamųjų, vartojusių etanerceptą, sudarė 0,09 %. Pagal ekspoziciją įvertintas dažnis buvo 0,06 atvejo 100 paciento metų. Po vaistinio preparato registracijos maždaug pusę iš visų pasaulyje nustatytų oportunistinių infekcijų atvejų sudarė invazinės grybelinės infekcijos. Dažniausiai nustatytos invazinės grybelinės infekcijos, įskaitant *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ir *Histoplasma*. Invazinės grybelinės infekcijos sudarė daugiau kaip pusę pacientų, kuriems pasireiškė oportunistinių infekcijų, mirties atvejų. Dažniausiai infekcijos mirtimi baigėsi pacientams, sirgusiems *Pneumocystis* pneumonija, nepatikslintomis sisteminėmis grybelinėmis infekcijomis ir aspergiloze (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

Suaugusių pacientų kraujo serume įvairiais laiko momentais buvo tirti autoantikūnai. Iš visų reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, kuriems buvo atliktas antinuklearinių antikūnų (ANA) tyrimas, jų naujai atsirado ($\geq 1:40$) dažniau etanercepto (11 %) nei placebo (5 %) grupėse. Pacientų, kuriems naujai susidarė antikūnų prieš dvigrandę DNR, procentas taip pat buvo didesnis tiriant radioimuninės analizės (15 % pacientų, vartojusių etanerceptą, ir 4 % – placebo) ir *Crithidia luciliae* (3 % pacientų, vartojusių etanerceptą, ir nė vieno – placebo grupėje) metodais. Pacientams, gydytiems etanerceptu, antikūnų prieš kardiolipiną atsirado taip pat panašiai dažniau, palyginti su placebo grupe. Ar ilgalaikis etanercepto vartojimas daro įtaką autoimuninių ligų vystymuisi, nežinoma.

Retai pacientams, įskaitant ir tuos, kuriems nustatytas reumatoidinis faktorius, atsirado kitų autoantikūnų; tai buvo susiję su į vilkligę panašiu sindromu ar bėrimu, klinikiniais simptomais ir biopsijos rezultatais atitinkančiu poūmę odos vilkligės formą ar diskoidinę vilkligę.

Pancitopenija ir aplastinė anemija

Po vaistinio preparato registracijos buvo pranešimų apie pancitopenijos ir aplastinės anemijos atvejus, kai kurie iš jų baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

Kontroliuojamuose visoms indikacijoms vartojamo etanercepto klinikiniuose tyrimuose intersticinės plaučių ligos dažnis (sergamumo santykis) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,06 % (dažnio apibūdinimas – reti). Kontroliuojamuose

klinikiniuose tyrimuose, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, intersticinės plaučių ligos dažnis (sergamumo santykis) siekė 0,47 % (dažnio apibūdinimas – nedažni). Po vaistinio preparato registracijos nustatyti intersticinės plaučių ligos atvejai (įskaitant plaučių uždegimą ir plaučių fibrozę), kai kurie iš jų baigėsi mirtimi.

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems pacientams, vartojantiems etanerceptą ir anakinrą kartu, sunkios infekcinės ligos pasireiškė dažniau nei pacientams, kurie vartojo vien etanerceptą, o 2 % (3 iš 139) pacientų pasireiškė neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius < 1 000/mm³). Vienam pacientui su neutropenija prasidėjo celiulitas, kuris praėjo atsigulus į lignoninę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas

Visoms indikacijoms vartojamo etanercepto kontroliuojamų klinikinių tyrimų dvigubai aklaiais periodais nepageidaujamo poveikio, susijusio su kepenų fermentų koncentracijos padidėjimu, dažnis (paplitimas) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,54 % (dažnio apibūdinimas – nedažni). Kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, dvigubai aklaiais periodais nepageidaujamo poveikio kepenų fermentų koncentracijos padidėjimo dažnis (paplitimas) siekė 4,18 % (dažnio apibūdinimas – dažni).

Autoimuninis hepatitas

Kontroliuojamuose visoms indikacijoms vartojamo etanercepto klinikiniuose tyrimuose autoimuninio hepatito dažnis (sergamumo santykis) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,02 % (dažnio apibūdinimas – reti). Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, autoimuninio hepatito dažnis (sergamumo santykis) siekė 0,24 % (dažnio apibūdinimas – nedažni).

Vaikų populiacija

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems idiopatinium jaunatviniu artritu

Apskritai nepageidaujami reiškiniai jaunatviniu idiopatinium artritu sergantiems vaikams savo dažniu ir pobūdžiu yra panašūs į tuos, kurie būna suaugusiesiems. Šiame skyriuje aptariami skirtumai nuo suaugusiųjų ir kitos specialios aplinkybės.

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo idiopatinium jaunatviniu artritu sergantys 2-18 metų pacientai, nustatytos infekcinės ligos dažniausiai buvo lengvos ir atitiko tas, kurios dažnai nustatomos ambulatorinėms vaikų populiacijoms. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai buvo vėjaraupiai su aseptinio meningito, kuris neturėjo pasekmių, požymiais ir simptomais (taip pat žr. 4.4 skyrių), apendicitas, gastroenteritas, depresija/asmenybės sutrikimai, odos opos, ezofagitas/gastritas, A grupės streptokoko sukeltas sepsinis šokas, 1 tipo cukrinis diabetas, minkštųjų audinių ir pooperacinės žaizdų infekcijos.

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo idiopatinium jaunatviniu artritu sergantys 4–17 metų vaikai ir paaugliai, 43 iš 69 (62 %) vaikų ir paauglių, kurie tyrimo metu 3 mėnesius vartojo etanerceptą (1 atvirojo tyrimo dalis), pasireiškė infekcijos; jų dažnis ir sunkumas buvo panašus, kaip ir 58 pacientams, kuriems vaistinio preparato vartojimas pratęstas iki 12 mėnesių. Nepageidujamų reiškinų, vartojant etanerceptą, pobūdis ir dažnis pacientams, sergantiems idiopatinium jaunatviniu artritu, buvo panašus kaip ir suaugusiesiems, sergantiems reumatoidiniu artritu; dauguma šių reiškinų buvo lengvi. Kai kurie nepageidujami reiškiniai dažniau pasireiškė 69 idiopatinium jaunatviniu artritu sergančių pacientų, 3 mėnesius gydytų etanerceptu, grupėje nei 349 reumatoidiniu artritu sergančių suaugusių pacientų grupėje: galvos skausmas (19 % pacientų; 1,7 atvejų per paciento metus), pykinimas (9 %; 1,0 atvejo per paciento metus), pilvo skausmas (19 %; 0,74 atvejo per paciento metus) ir vėmimas (13 %; 0,74 atvejo per paciento metus).

Klinikiniais idiopatinium jaunatviniu artritu sergančių pacientų tyrimais nustatyti 4 makrofagu aktyvacijos sindromo atvejai.

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems plokšteline psoriaze

Atliekant 48 savaičių klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 211 plokšteline psoriaze sergančių 4–17 metų vaikų ir paauglių, nustatyti nepageidaujami reiškiniai buvo panašūs į tuos, kurie buvo nustatyti atliekant ankstesnius plokšteline psoriaze sergančių suaugusiųjų tyrimus.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikiniais reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimais nebuvo pastebėta dozė ribojančio toksiškumo. Didžiausia tiriamoji dozė buvo prisotinamoji 32 mg/m² dozė, leidžiama į veną, paskui – 16 mg/m² dozės po oda du kartus per savaitę. Vienam reumatoidiniu artritu sergančiam pacientui, per klaidą susileidusiam po 62 mg etanercepto po oda dukart per savaitę 3 savaites, nepasireiškė joks nepageidaujamas poveikis. Žinomo priešnuodžio etanerceptui nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB01

Benepali yra biologiškai panašus vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

Naviko nekrozės faktorius (TNF) yra reumatoidinio artrito sukulto uždegimo metu vyraujantis citokinas. TNF kiekis taip pat padidėja pacientų, sergančių psoriaziniu artritu, sinovijoje ir psoriazės plokštelėse bei pacientų, sergančių ankiloziniu spondilitu, serume ir sinoviniame audinyje. Sergant plokšteline psoriaze, dėl uždegimo ląstelių, įskaitant T ląsteles, infiltracijos psoriazės pažeistame audinyje susidaro didesnė TNF koncentracija, palyginti su koncentracija nepažeistoje odoje. Etanerceptas konkurenciniu būdu slopina TNF jungimąsi prie ląstelės paviršiaus receptorių ir tokiu būdu mažina TNF biologinį aktyvumą. Uždegimo citokinai TNF ir limfotoksinas jungiasi prie dviejų skirtingų ląstelės paviršiaus receptorių: 55 kilodaltonų (p55) ir 75 kilodaltonų (p75) naviko nekrozės faktoriaus receptorių (TNFR). Natūraliai abu TNFR gali būti susijungusios su membrana ir tirpios formos. Manoma, kad tirpieji TNFR reguliuoja TNF biologinį aktyvumą.

TNF ir limfotoksinas daugiausia yra homotrimerai ir jų biologinis aktyvumas priklauso nuo kovalentinio jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR. Tirpiųjų dimerinių receptorių, tokių kaip etanerceptas, afiniškumas TNF yra didesnis negu monomerinių receptorių, todėl jie daug stipriau konkurenciniu būdu slopina TNF jungimąsi prie jo ląstelės receptorių. Be to, imunoglobulino Fc srities kaip suliejimo elemento naudojimas konstruojant dimerinį receptorių pailgina preparato pusinės eliminacijos laiką kraujyje serume.

Veikimo mechanizmas

Didelę dalį sąnarių patologijos sergant reumatoidiniu artritu ir ankiloziniu spondilitu bei odos patologijos sergant plokšteline psoriaze sukelia prouždegiminės molekulės, tarpusavyje susijusios ir kontroliuojamos TNF. Manoma, kad etanercepto veikimo būdas yra konkurencinis TNF jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR blokavimas ir TNF sukeltų ląstelės biologinių reakcijų slopinimas. Etanerceptas taip pat gali keisti kitų molekulių (pvz., citokinių, adhezijos molekulių ar proteinazių), kurias TNF indukuoja ar reguliuoja, biologinį aktyvumą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šiame skyriuje pateikti keturių atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų suaugusiųjų reumatoidinio artrito tyrimų, vieno suaugusiųjų psoriazinio artrito, vieno suaugusiųjų ankilozinio spondilito, dviejų suaugusiųjų ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių, keturių suaugusiųjų plokštelinės psoriazės, trijų jaunatvinio (juvenilinio) idiopatinio artrito bei vieno vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės, tyrimų duomenys.

Suaugę pacientai, sergantys reumatoidiniu artritu

Etanercepto veiksmingumas tirtas atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamuoju tyrimu. Tyrime dalyvavo 234 suaugę aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, kurių gydymas bent vienu, tačiau ne daugiau kaip keturiais ligos eigą modifikuojančiais priešreumatiniais vaistais buvo neveiksmingas. 6 mėnesius iš eilės du kartus per savaitę pacientams į poodį buvo leidžiama 10 mg ar 25 mg etanercepto arba placebo. Šio kontroliuojamojo tyrimo rezultatai išreikšti reumatoidinio artrito pagerėjimo procentu pagal Amerikos reumatologų kolegijos (ARK) kriterijus.

Po 3 ir 6 mėnesių ARK 20 ir 50 atsakas buvo didesnis tų pacientų, kurie buvo gydyti etanerceptu, palyginti su gydytais placebo (ARK 20: etanerceptas 62 % ir 59 %, placebo 23 % ir 11 % atitinkamai po 3 ir 6 mėnesių; ARK 50: etanerceptas 41 % ir 40 %, placebo 8 % ir 5 % atitinkamai po 3 ir 6 mėnesių; palyginus etanerceptą su placebo pagal ARK 20 bei ARK 50 atsaką visais mėnesiais $p < 0,01$).

Po 3 ir 6 mėnesių ARK 70 atsakas pasiektas maždaug 15 % pacientų, gydytų etanerceptu, ir mažiau kaip 5 %, kurie vartojo placebo. Pacientams, gydytiems etanerceptu, klinikinis atsakas paprastai pasireiškė 1-2 savaitę nuo gydymo pradžios ir beveik visada – po 3 mėnesių. Atsakas priklausė nuo dozės; 10 mg vartojusių pacientų rezultatai buvo tarpiniai tarp tų, kurie vartojo placebo ir 25 mg. Etanerceptą gavusių pacientų visi ARK kriterijai, taip pat kiti reumatoidinio artrito aktyvumo požymiai, neįtraukti į ARK atsako kriterijus, pvz., rytinis sąstingis, buvo žymiai geresni nei tų, kurie vartojo placebo. Sveikatos vertinimo klausimynas (SVK), į kurį įtraukti negalios, gyvybingumo, psichikos, bendros sveikatos būklės ir su artritu susijusios būklės vertinimai, buvo pildomas tyrimo metu kas tris mėnesius. Visi SVK vertinimo rezultatai 3 ir 6 mėnesių buvo geresni etanercepto grupėje nei kontrolinėje grupėje.

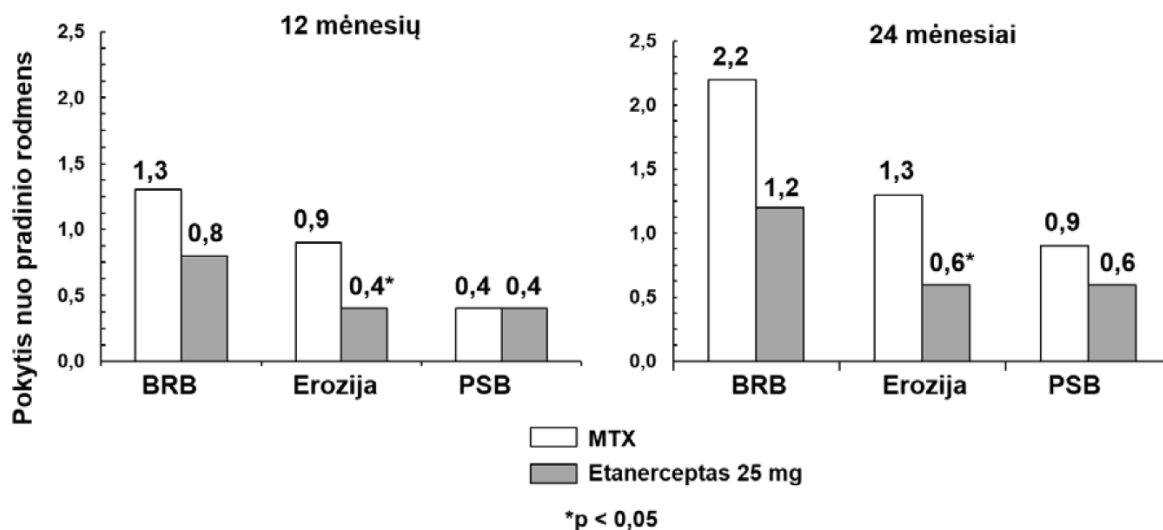
Nutraukus etanercepto vartojimą, artrito simptomai paprastai atsinaujindavo per mėnesį. Atvirojo tyrimo duomenimis, po pertraukos iki 24 mėnesių atnaujinus gydymą etanerceptu atsako stiprumas buvo toks pat, kaip ir nenutraukus jo. Atvirųjų tęstinio gydymo tyrimų duomenimis, be pertraukos vartojant etanerceptą, ilgalaikis tvirtas atsakas tęsėsi iki 10 metų.

Etanercepto ir metotreksato veiksmingumas lygintas trečiu atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuojamuoju tyrimu, kurio pagrindinė vertinamoji baigtis buvo įvertinti 632 suaugusiųjų, sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu (< 3 metus), kurie niekada nevartojo metotreksato, būklę aklų radiografiniu tyrimu. Pacientams iki 24 mėnesių du kartus per savaitę po oda buvo leidžiama 10 mg arba 25 mg etanercepto. Pirmąsias 8 tyrimo savaites metotreksato dozė buvo didinama nuo 7,5 mg per savaitę iki didžiausios 20 mg per savaitę ir tokia dozė buvo vartojama iki 24 mėnesių. Būklės pagerėjimas, įskaitant veikimo pradžią 2 savaitių laikotarpiu vartojant 25 mg etanercepto, buvo panašus kaip ir ankstesnių tyrimų metu ir išsilaikė iki 24 mėnesių. Tyrimo pradžioje pacientų negalia buvo vidutinio laipsnio, o vidutinis SVK balas – 1,4-1,5. Vartojant 25 mg etanercepto 12 mėnesių būklė ryškiai pagerėjo, maždaug 44 % pacientų SVK balas tapo normalus (mažesnis nei 0,5). Toks pagerėjimas išsilaikė antraisiais šio tyrimo metais.

Šio tyrimo metu struktūrinis sąnarių pažeidimas buvo nustatomas radiografiniu būdu ir vertinamas bendrais ryškumo balais (BRB) ir jo sudedamosiomis dalimis – erozijos bei sąnarių plyšio susiaurėjimo balais (PSB). Rankos/riešo ir pėdos rentgenogramos buvo vertinamos tyrimo pradžioje ir 6, 12 ir 24 mėnesiais. Vartojant 10 mg etanercepto poveikis struktūriniam sąnarių pažeidimui buvo dėsningai mažiau veiksmingas nei vartojant 25 mg. Tiek 12, tiek 24 mėnesių 25 mg etanercepto poveikis sąnarių erozijai buvo daug geresnis nei metotreksato. BRB ir PSB skirtumai, vartojant metotreksatą ir 25 mg etanercepto, nebuvo statistiškai reikšmingi. Rezultatai pateikiami toliau

paveikslėlyje.

Progresavimo radiografinis vertinimas: mažiau nei 3 metus reumatoidiniu artritu sirgusių ir etanerceptą arba metotreksatą vartojusių pacientų palyginimas



Kitu atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamuoju dvigubai aklu veiksmingumo, saugumo ir radiografinio progresavimo tyrimu buvo lygintas gydymas 682 suaugusių pacientų, nuo 6 mėnesių iki 20 metų (mediana – 5 metai), sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems bent 1 ligos eigą modifikuojančio vaisto nuo reumato, išskyrus metotreksatą, poveikis buvo nepakankamas. Pacientai gydyti tik etanerceptu (25 mg du kartus per savaitę), metotreksatu (7,5–20 mg per savaitę, dozės mediana – 20 mg) arba šių vaistinių preparatų deriniu.

Etanerceptą kartu su metotreksatu vartojusių pacientų ARK 20, ARK 50, ARK 70 atsakas ir ligos aktyvumo skalės (LAS) bei SVK balų skaičius buvo žymiai geresnis tiek 24, tiek 52 savaitę, palyginti su atskirai kiekvieną vaistinių preparatą vartojusių grupių tiriamaisiais (rezultatai pateikti lentelėje toliau). Gydymas etanerceptu kartu su metotreksatu, palyginti su etanercepto monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnis ir po 24 mėnesių.

Klinikinio veiksmingumo rezultatai po 12 mėnesių: etanercepto, metotreksato bei etanercepto ir metotreksato derinio vartojimo palyginimas pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu nuo 6 mėn. iki 20 metų

Vertinamoji baigtis		Metotreksatas (n = 228)	Etanerceptas (n = 223)	Etanerceptas + metotreksatas (n = 231)
Atsakas pagal ARK ^a	ARK 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†, Φ}
	ARK 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†, Φ}
	ARK 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†, Φ}
LAS	(Balų skaičius ^b) Pradinis balų skaičius	5,5	5,7	5,5
	(Balų skaičius ^b) 52 savaitė	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remisija ^c	14 %	18 %	37 % ^{†, Φ}
SVK	Pradinis balų skaičius	1,7	1,7	1,8
	52 savaitė	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Pacientai, kurie nebaigė viso 12 mėnesių trukmės tyrimo, buvo vertinami kaip asmenys, kurių organizmas į gydymą nereagavo.

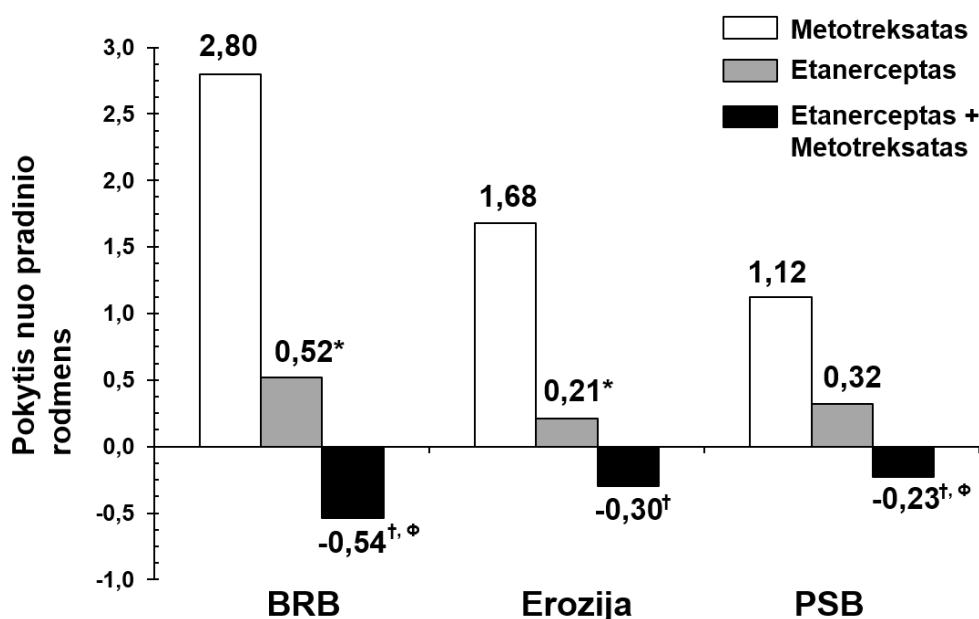
^b Ligos aktyvumo skalės (LAS) vertės yra vidurkiai.

^c Remisija nustatyta, kai LAS < 1,6.

Porinis p verčių palyginimas: † = p < 0,05, palyginti etanerceptas + metotreksatas su metotreksatu ir Φ = p < 0,05 etanerceptas + metotreksatas, palyginti su etanerceptu.

Radiografinis progresavimas 12-tą mėnesį buvo daug mažesnis etanerceptą vartojusių grupėje, palyginti su metotreksatą vartojusių grupe, tačiau šių vaistinių preparatų derinys daug veiksmingiau lėtino radiografinį progresavimą nei monoterapija vienu ar kitu vaistiniu preparatu (žr. paveikslėlį toliau).

Radiografinis progresavimas: etanercepto, metotreksato bei etanercepto ir metotreksato derinio palyginimas pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu nuo 6 mėn. iki 20 metų (12 mėnesių rezultatai)



Porinis p verčių palyginimas: * = p < 0,05 lyginant etanerceptą su metotreksatu, † = p < 0,05 lyginant etanerceptą + metotreksatą su metotreksatu ir Φ = p < 0,05 lyginant etanerceptą + metotreksatą su etanerceptu.

Gydymas etanerceptu kartu su metotreksatu, palyginti su etanercepto monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnis ir po 24 mėnesių. Panašiai ir etanercepto monoterapija, palyginti su metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnė ir po 24 mėnesių.

Vertinant tyrimo duomenis, pacientai, kurie dėl bet kurios priežasties pasitraukė iš tyrimo, buvo vertinami kaip pacientai, kuriems liga progresavo. Pacientų, kuriems liga po 24 mėnesių neprogresavo, procentinė dalis (BRB pokytis ≤ 0,5) buvo didesnė etanercepto ir metotreksato derinio grupėje, palyginti su vien etanerceptą ir vien metotreksatą vartojusių pacientų grupėmis (atitinkamai 62 %, 50 % ir 36 %; p < 0,05). Skirtumas tarp vien etanercepto ir vien metotreksato vartojimo irgi buvo statistiškai reikšmingas (p < 0,05). Pacientų, tyrimo metu baigusį visą 24 mėnesių gydymą, liga neprogresavo atitinkamai 78 %, 70 % ir 61 % atvejų.

50 mg etanercepto vieną kartą per savaitę (dviejų 25 mg injekcijų po oda) dozės saugumas ir veiksmingumas tirtas dvigubai aklų placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 420 aktyviu reumatoidiniu artritu sergančių pacientų. 53 pacientai vartojo placebo, 214 pacientų – 50 mg etanercepto vieną kartą per savaitę ir 153 pacientų – 25 mg etanercepto du kartus per savaitę. 8 gydymo savaitę įvertinus reumatoidinio artrito požymius ir simptomus, paaiškėjo, kad abiejų etanercepto vartojimo būdų saugumas ir veiksmingumas panašūs; 16 gydymo savaitę abiejų gydymo būdų panašumo (nemažesnio poveikio) nenustatyta. Nustatyta, kad vienos 50 mg/ml dozės injekcija

yra bioekvivalentiška dviem tuo pačiu metu suleistoms 25 mg/ml etanercepto dozėms.

Suaugę pacientai, sergantys psoriaziniu artritu

Etanercepto veiksmingumas vertintas atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamojo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 205 pacientai, sergantys psoriaziniu artritu. 18–70 metų amžiaus pacientai sirgo aktyviu psoriaziniu artritu (≥ 3 ištintusių sąnarių ir ≥ 3 skausmingų sąnarių), kuris pasireiškė mažiausiai viena iš minimų formų: 1) distaline interfalangine (DIF); 2) poliartikulinio artrito (nėra reumatoidinių mazgelių, yra psoriazė); 3) *arthritis mutilans*; 4) asimetrinio psoriazinio artrito; 5) panašios į spondilitą ankilozės. Pacientai taip pat sirgo plokšteline psoriaze, kuriai buvo būdingi ≥ 2 cm skersmens dydžio pažeidimo židiniai.

Pacientai prieš tai vartojo nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (86 %), ligos eigą modifikuojančiuosius vaistus nuo reumato (80 %) ir kortikosteroidus (24 %). Pacientai, gydomi metotreksatu (pastoviai ≥ 2 mėnesius), galėjo ir toliau vartoti tokią pat, tačiau ne didesnę kaip 25 mg per savaitę metotreksato dozę. 25 mg etanercepto (dozė parinkta remiantis dozės nustatymo pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, tyrimais) arba placebo dozės buvo leidžiamos po oda 6 mėnesius du kartus per savaitę. Pasibaigus dvigubai aklam tyrimui, pacientai galėjo dalyvauti iki dvejų metų bendros trukmės ilgalaikiame atvirajame išplėstiniame tyrime.

Klinikinis atsakas pateikiamas procentais pacientų, kuriems pasireiškė ARK 20, 50 ir 70 atsakas ir psoriazinio artrito atsako kriterijų (PsARK) pagerėjimas. Rezultatai pateikiami lentelėje.

Placebu kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys psoriaziniu artritu, atsakas

Psoriazinio artrito atsakas		Pacientų procentas	
		Placebas n = 104	Etanerceptas ^a n = 101
ARK20	3 mėn.	15	59 ^b
	6 mėn.	13	50 ^b
ARK 50	3 mėn.	4	38 ^b
	6 mėn.	4	37 ^b
ARK 70	3 mėn.	0	11 ^b
	6 mėn.	1	9 ^c
PsARK	3 mėn.	31	72 ^b
	6 mėn.	23	70 ^b

^a 25 mg etanercepto s.c. du kartus per savaitę

^b $p < 0,001$, etanerceptas, palyginti su placebo

^c $p < 0,01$, etanerceptas, palyginti su placebo

Pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, kurie vartojo etanerceptą, klinikinis poveikis buvo matomas pirmojo vizito metu (4 savaitė) ir išliko 6 vaistinio preparato vartojimo mėnesius. Etanercepto poveikis buvo daug geresnis nei placebo vertinant pagal visus kriterijus ($p < 0,001$); atsakas buvo panašus ir gydant deriniu su metotreksatu, ir be jo. Psoriaziniu artritu sergantiems pacientams gyvenimo kokybė buvo vertinta kiekvieno vizito metu naudojant sveikatos vertinimo klausimyną (SVK). Visiems psoriaziniu artritu sergantiems bei etanerceptu gydomiems pacientams, palyginti su placebo, kiekvieno vizito metu buvo užfiksuoti žymiai pagerėję negalios indekso balai ($p < 0,001$).

Psoriazinio artrito tyrimo metu buvo vertinami radiografiniai pokyčiai. Rankų ir riešų rentgenogramos buvo atliekamos tyrimo pradžioje ir 6, 12 ir 24 mėnesiais. Bendrų ryškumo balų (BRB) pokyčiai po 12 mėnesių pateikti toliau esančioje lentelėje. Vertinant tyrimo duomenis, pacientai, kurie dėl bet kurios priežasties pasitraukė iš tyrimo, buvo vertinami kaip pacientai, kuriems liga progresavo. Pacientų, kuriems liga po 12 mėnesių neprogresavo, procentinė dalis (BRB pokytis $\leq 0,5$) buvo didesnė etanercepto grupėje, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (atitinkamai 73 % ir 47 %, $p \leq 0,001$). Etanercepto poveikis pacientų, kuriems gydymas buvo tęsiamas antrus metus, radiografiniam progresavimui išliko. Simetriniu poliartritu sergantiems pacientams pastebėtas periferinių sąnarių ligų

progresavimo lėtėjimas.

Vidutinis (SP) anualizuotas pokytis nuo tyrimo pradžios bendrais ryškumo balais

Laikas	Placebas (n = 104)	Etanerceptas (n = 101)
12 mėnuo	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SP = standartinė paklaida.

^a p = 0,0001.

Etanercepto vartojimas dvigubai aklo tyrimo metu pagerino fizinę funkciją, šis pagerėjimas išsilaikė vartojant ilgiau – iki 2 metų.

Etanercepto veiksmingumo įrodymų, gydant pacientus, sergančius į ankilozinį spondilitą panašia ir *arthritis mutilans* psoriazine artropatija, nepakanka dėl nedidelio tiriamųjų, dalyvavusių tyrime, skaičiaus.

Pacientų, sergančių psoriaziniu artritu, gydymo 50 mg vaistinio preparato doze vieną kartą per savaitę tyrimų nebuvo atlikta. Tokių pacientų gydymo, kai vaistinis preparatas vartojamas vieną kartą per savaitę, veiksmingumo įrodymai remiasi pacientų, sergančių ankiloziniu spondilitu, tyrimų duomenimis.

Suaugę pacientai, sergantys ankiloziniu spondilitu

Etanercepto veiksmingumas gydant pacientus, sergančius ankiloziniu spondilitu, vertintas pagal 3 atsitiktinių imčių, dvigubai aklo tyrimų rezultatus, palyginus gydymą 25 mg etanercepto doze du kartus per savaitę su placebo vartojimu. Šiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 401 pacientas, iš jų 203 buvo gydomi etanerceptu. Didžiausiame iš šių tyrimų (n = 277) dalyvavo pacientai nuo 18 iki 70 metų amžiaus, sergantys aktyviu ankiloziniu spondilitu, vizualinėje analogijoje (VAS) vertintu ≥ 30 balų pagal rytinio sąstingio vidutinę trukmę ir intensyvumą plius apibūdinamu ≥ 30 VAS balų pagal bent 2 iš šių trijų kriterijų: bendrą paciento įvertinimą, vidutinį įvertinimą VAS balais pagal naktinius ir bendruosius nugaros skausmus, 10-ies atsakymų į *Bath* ankilozinio spondilito funkcinio indekso (VASFI) (angl. *BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) klausimus balų vidurkį. Pacientai, kurie vartojo ligos eigą modifikuojančius priešreumatinius preparatus, NVNU ar kortikosteroidus, galėjo tęsti vartojimą nekeisdami dozės. Tyrimuose nedalyvavo pacientai, sergantys visiška stuburo ankiloze. 138 pacientams 6 mėnesius du kartus per savaitę po oda buvo suleidžiama po 25 mg etanercepto (dozė parinkta remiantis dozės nustatymo pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, tyrimais) arba placebo.

Pirminis veiksmingumo rodiklis (ASV 20) – tai ≥ 20 % pagerėjusi mažiausiai 3 iš 4 ankilozinio spondilito vertinimo (ASV) domenų būklė (įvertinta bendra pacientų būklė, nugaros skausmas, VASFI ir uždegimas), o likusio domeno būklė nepablogėjusi. ASV 50 ir 70 atsakui buvo naudojami tie patys atitinkamai 50 % ir 70 % pagerėjimo kriterijai.

Palyginti su placebo, vartojant etanerceptą būklė pastebimai pagerėjo pagal ASV 20, ASV 50 ir ASV 70 kriterijus jau per dvi pirmąsias preparato vartojimo savaites.

Placebu kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys ankiloziniu spondilitu, rezultatai

Poveikis pacientams, kurie serga ankiloziniu spondilitu	Pacientų procentas	
	Placebas n = 139	Etanerceptas n = 138
ASV 20		
2 savaitės	22	46 ^a
3 mėnesiai	27	60 ^a
6 mėnesiai	23	58 ^a
ASV 50		
2 savaitės	7	24 ^a
3 mėnesiai	13	45 ^a
6 mėnesiai	10	42 ^a
ASV 70		
2 savaitės	2	12 ^b
3 mėnesiai	7	29 ^b
6 mėnesiai	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanerceptas, palyginti su placebo

^b p = 0,002, etanerceptas, palyginti su placebo

Pacientams, sergantiems ankiloziniu spondilitu, kurie vartojo etanerceptą, klinikinis poveikis buvo matomas pirmojo vizito metu (2 savaitė) ir truko 6 preparato vartojimo mėnesius. Poveikis buvo panašus, nepriklausomai nuo to, ar pacientas tyrimo pradžioje vartojo kartu kitus vaistinius preparatus, ar ne.

Kitų 2 mažesnių ankilozinio spondilito tyrimų metu gauti panašūs duomenys.

Ketvirtojo dvigubai aklo, placebo kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo 356 aktyviu ankiloziniu spondilitu sergantys pacientai, metu 50 mg etanercepto (dvi 25 mg injekcijos po oda) vartojimas vieną kartą per savaitę buvo palygintas su 25 mg etanercepto vartojimu du kartus per savaitę. Saugumas ir veiksmingumas vartojant 50 mg dozę vieną kartą per savaitę ir 25 mg dozę du kartus per savaitę buvo panašūs.

Suaugę pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių

1-asis tyrimas

Etanercepto veiksmingumas gydant pacientus, sergančius ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių (nr-AxSpa), tirtas atliekant 12 savaičių atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą. Atliekant tyrimą vertinta 215 suaugusių pacientų (modifikuota ketinamų gydyti populiacija), sergančių aktyviu nr-AxSpa (18–49 m.), atitinkančių ašinio spondiloartrito ASV kriterijus, bet neatitinkančių modifikuotų Niujorko AS kriterijų. Taip pat pacientų atsakas į bent du NVNU turėjo būti nepakankamas arba jie turėjo šių vaistų netoleruoti. Atliekant dvigubai aklą tyrimą pacientams 12 savaičių buvo skiriama 50 mg etanercepto per savaitę arba placebo. Pirminis veiksmingumo rodmuo (ASV 40) – 40 % pagerėjusi bent 3 iš 4 ankilozinio spondilito vertinimo (ASV) domenų būklė ir nepablogėjusi likusio domeno būklė. Po dvigubai aklo tyrimo laikotarpio visiems pacientams atvirojo būdu skirta 50 mg etanercepto per savaitę ne ilgiau kaip dar 92 savaites. Uždegimas vertintas tyrimo pradžioje ir 12 bei 104 savaitėmis atliekant kryžmeninio klubo sąnario ir stuburo MRT.

Palyginti su placebo, etanerceptas lėmė statistiškai reikšmingą ASV 40, ASV 20 ir ASV 5/6 pagerėjimą. Taip pat smarkiai pagerėjo ASV dalinė remisija ir BASLAI 50. 12 savaitės rezultatai pateikti toliau esančioje lentelėje.

Placebu kontroliuojamojo nr-AxSpa tyrimo veiksmingumo atsakas: pacientų, pasiekusių vertinamąsias baigtis, procentinė dalis

Dvigubai aklo tyrimo klinikinis atsakas 12 savaitę	Placebas n = 106–109*	Etanerceptas n = 103–105*
ASV** 40	15,7	32,4 ^b
ASV 20	36,1	52,4 ^c
ASV 5/6	10,4	33,0 ^a
ASV dalinė remisija	11,9	24,8 ^c
BASLAI***50	23,9	43,8 ^b

* Kai kurie pacientai nepateikė visų kiekvienos vertinamosios baigties duomenų

** ASV – Tarptautinės spondiloartrito bendrijos vertinimas

*** Bath ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas

^a: p < 0,001, ^b: < 0,01 ir ^c: < 0,05 atitinkamai tarp etanercepto ir placebo

Po 12 savaičių nustatytas statistiškai reikšmingas etanerceptą vartojančių pacientų kryžmeninio klubo sąnario SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) indekso pagerėjimas, išmatuotas MRT. Pakoreguotasis vidutinis pokytis, palyginti su tyrimo pradžia, etanercepto grupėje buvo 3,8 (n = 95), o placebo grupėje – 0,8 (n = 105) (p < 0,001). 104 savaitę MRT tyrimu nustatytas vidutinis įvertinimo pagal SPARCC skalę pokytis nuo pradinio rodmens visiems etanerceptu gydytiems tiriamiesiems buvo 4,64 vertinant kryžmeninį klubo sąnarį (n = 153) ir 1,40 vertinant stuburą (n = 154).

Vartojant etanerceptą, nuo tyrimo pradžios iki 12 savaitės nustatytas statistiškai reikšmingas daugumos su sveikata susijusių gyvenimo kokybės ir fizinių funkcinių vertinimų rezultatų pagerėjimas, įskaitant BASFI (ankilozinio spondilito funkcinį indeksą *Bath*), bendrąjį sveikatos būklės indeksą EuroQol 5D ir fizinio komponento indeksą SF-36.

Nr-AxSpa pacientų, vartojusių etanerceptą, klinikinis atsakas buvo akivaizdus per pirmąją vizitą (po 2 savaičių) ir išliko visus 2 gydymo metus. Visą 2 metų gydymo laikotarpį išliko taip pat su sveikata susijusios gyvenimo kokybės ir fizinių funkcijų pagerėjimas. Remiantis 2 metų duomenimis naujų saugumo problemų nenustatyta. Iki 104 savaitės 8 tiriamiesiems pasireiškė stuburo rentgenologiniu tyrimu nustatytas abipusis progresavimas iki 2 laipsnio pagal modifikuotą Niujorko radiologinį laipsniavimą, rodantis ašinę spondiloartropatiją.

2-asis tyrimas

Šiuo daugiacentriu, atvirojoje, 4-osios fazės, 3 periodų tyrimu vertintas gydymo etanerceptu nutraukimas ir pakartotinis skyrimas pacientams, sergantiems aktyviu nr-AxSpa, kuriems buvo nustatytas tinkamas atsakas (neaktyvi liga, apibūdinta kaip mažesnė nei 1,3 C reaktyviojo baltymo (CRB) vertė pagal ankilozinio spondilito ligos aktyvumo skalę (angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS)) po 24 gydymo savaičių.

1-ojo periodo metu 209 suaugę (18–49 metų amžiaus) pacientai, kuriems atrankos vizito metu nustatytas aktyvus nr-AxSpa, kurie apibūdinti kaip atitinkantys tarptautinės spondiloartrito draugijos vertinimo (angl. *Assessment of SpondyloArthritis Society*, ASAS) ašinio spondiloartrito klasifikacijos kriterijus (bet neatitinkantys modifikuotų Niujorko AS kriterijų), kuriems nustatyta teigiamų MRT radinių (aktyvus uždegimas, stebimas MRT, kuris, labai tikėtina, rodo sakroilitą, susijusį su SpA) ir (arba) kurių teigiamas djCRB tyrimas (apibūdintas kaip didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo [djCRB] vertė >3 mg/l) bei kuriems pasireiškia aktyvių simptomų, apibūdintų kaip 2,1 arba didesnė CRB vertė pagal ASDAS, 24 savaites atvirojoje būdu gavo 50 mg etanercepto per savaitę kartu su stabilia bazinio NVNU optimaliai toleruojama doze uždegimui gydyti. Taip pat turėjo būti nustatytas nepakankamas pacientų atsakas į du arba daugiau NVNU arba jų netoleravimas. 24-ąją savaitę 119 (57 %) pacientų nustatyta neaktyvi liga ir pradėtas 2-asis periodas – 40 savaičių trukmės nevertinimo fazė, kurios metu tiriamieji nustojo vartoti etanerceptą, tačiau tęsė gydymą baziniu NVNU. Pirminis veiksmingumo rodmuo buvo paūmėjimo pasireiškimas (apibūdintas kaip 2,1 arba didesnis eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) pagal ASDAS) per 40 savaičių po etanercepto vartojimo nutraukimo. Pacientai, patyrę paūmėjimą, vėl gavo gydymą 50 mg etanercepto kas savaitę dar 12 savaičių (3-iasis

periodas).

2-uoju periodu pacientų, patyrusių ≥ 1 paūmėjimą, proporcinė dalis padidėjo nuo 22 % (25/112) 4-ąją savaitę iki 67 % (77/115) 40-ąją savaitę. Iš viso 75 % (86/115) pacientų bet kuriuo metu per 40 savaičių etanercepto nevartojimo laikotarpį patyrė paūmėjimą.

Pagrindinis antrinis 2-ojo tyrimo tikslas buvo įvertinti laiką iki paūmėjimo etanercepto nevartojimo laikotarpiu ir papildomai palyginti laiką iki paūmėjimo su 1-ojo tyrimo pacientų, atitikusių 2-ojo tyrimo nevartojimo fazės pradžios reikalavimus ir tęsusių gydymą etanerceptu, duomenimis.

Laiko iki paūmėjimo trukmės mediana nevartojant etanercepto buvo 16 savaičių (95 % PI: 13–24 savaitės). 1-ojo tyrimo metu mažiau kaip 25 % pacientų, nenutraukusių gydymo, patyrė paūmėjimą per 40 savaičių laikotarpį, atitinkantį 2-ojo tyrimo 2-ąjį periodą. Laikas iki paūmėjimo buvo statistiškai reikšmingai trumpesnis tiriamiesiems, nutraukusiems gydymą etanerceptu (2-ajame tyrime), palyginti su tiriamaisiais, kurie nuolat vartojo etanerceptą (1-ajame tyrime); $p < 0,0001$.

Iš 87 pacientų, pradėjusių 3-iojo periodo gydymą ir vėl kas savaitę vartojusių 50 mg etanercepto 12 savaičių, 62 % (54/87) vėl nustatyta neaktyvi liga, o 50 % iš jų ji nustatyta per 5 savaites (95 % PI: 4–8 savaitės).

Suaugę pacientai, sergantys plokšteline psoriaze

Rekomenduojama vartoti etanerceptą pacientams, kurie nurodyti 4.1 skyriuje. Pacientai, kuriems gydymas „buvo nesėkmingas“, yra tie pacientai, kuriems visų trijų pagrindinių sisteminio gydymo būdų poveikis buvo nepakankamas [psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) < 50 arba PGA mažesnis už gerą] arba liga progresavo, nors buvo gydoma tinkamomis dozėmis pakankamai ilgą laiką, kad būtų galima įvertinti atsaką bent į vieną iš trijų turimų pagrindinių sisteminio gydymo būdų.

Etanercepto veiksmingumas, palyginti su kitais sisteminio gydymo būdais pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia psoriaze (kuriai kitas sisteminis gydymas buvo veiksmingas), tiesiogiai lyginant etanerceptą ir kitą sisteminio gydymo būdą, netirtas. Vietoj to gydymo etanercepto saugumas ir veiksmingumas tirti keturiuose atsitiktinių imčių, dvigubai akluose ir placebo kontroliuojamuosiuose tyrimuose. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis visų keturių tyrimų metu buvo pacientų skaičius kiekvienoje grupėje, kuriems 12 savaitę buvo pasiektas PPSI 75 (t. y., ne mažesnis kaip 75 % pagerėjimas pagal psoriazės ploto ir sunkumo indekso rodmenį, palyginti su pradžioje buvusiu būkle).

1 tyrime, kuris buvo 2 fazės tyrimas, dalyvavo ≥ 18 metų pacientai, kuriems aktyvi, bet stabili plokštelinė psoriazė buvo apėmusi ≥ 10 % kūno paviršiaus. Šimtas dvylika (112) pacientų atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti 24 savaites du kartus per savaitę vartoti 25 mg etanercepto dozę ($n = 57$) arba placebo ($n = 55$).

2 tyrime stebėti 652 pacientai, sergantys lėtine plokšteline psoriaze, įtraukti pagal tuos pačius kriterijus, kaip ir 1 tyrime, be to, jų psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) atrankos metu buvo mažiausiai 10. Etanerceptas šiems pacientams skirtas 6 mėnesius iš eilės po 25 mg vieną kartą per savaitę, 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg du kartus per savaitę. Pirmas 12 dvigubai aklo gydymo savaičių pacientai vartojo placebo arba vieną iš trijų aukščiau minėtų etanercepto dozių. Po 12 savaičių placebo vartoję pacientai aklu būdu pradėti gydyti etanerceptu (25 mg du kartus per savaitę). Aktyvaus gydymo grupių pacientai tęsė pradžioje paskirto vaistinio preparato vartojimą iki 24 savaičių.

3 tyrime dalyvavo 583 pacientai, įtraukti pagal tuos pačius įtraukimo kriterijus, kaip ir 2 tyrime. Šiame tyrime pacientai vartojo 25 mg arba 50 mg etanercepto dozę arba placebo du kartus per savaitę 12 savaičių, o po to atviruoju būdu visi pacientai dar 24 savaites vartojo 25 mg etanercepto du kartus per savaitę.

4 tyrime buvo vertinami 142 pacientai, įtraukti pagal panašius įtraukimo kriterijus kaip ir 2 ir

3 tyrimuose. Šiame tyrime pacientai vartojo 50 mg etanercepto arba placebo dozę kartą per savaitę 12 savaitių, po to atviruoju būdu visi pacientai dar 12 savaitių vartojo 50 mg etanercepto dozę kartą per savaitę.

1 tyrime žymiai didesniai etanerceptą vartojusių pacientų skaičiui (30 %) 12 savaitę buvo PPSI 75, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) ($p < 0,0001$). 24 savaitę etanerceptą vartojusių grupėje 56 % pacientų buvo PPSI 75, palyginti su 5 % vartojusių placebo. Svarbiausi 2, 3 ir 4 tyrimų duomenys pateikti toliau.

Poveikis psoriaze sergantiems pacientams 2, 3 ir 4 tyrimuose

Atsakas (%)	2 tyrimas					3 tyrimas			4 tyrimas		
	Placebas	Etanerceptas				Placebas	Etanerceptas		Placebas	Etanerceptas	
		25 mg du kartus per savaitę	50 mg du kartus per savaitę	25 mg du kartus per savaitę	50 mg du kartus per savaitę		50 mg kartą per savaitę	50 mg kartą per savaitę			
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
12 sav.	12 sav.	24 sav. ^a	12 sav.	24 sav. ^a	12 sav.	12 sav.	12 sav.	12 sav.	12 sav.	24 sav. ^a	
PPSI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PPSI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
SBDV ^b , Aiškus arba beveik aiškus	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ palyginti su placebo

^a 2 ir 4 tyrimuose statistinis palyginimas su placebo 24 savaitę neatliktas, nes pradžioje placebo vartojusios grupės pacientai 13–24 savaitę vartojo 25 mg etanercepto du kartus per savaitę arba 50 mg etanercepto kartą per savaitę.

^b Statinis bendrasis dermatologinis vertinimas. Aiškūs arba beveik aiškūs apibrėžiami kaip 0 arba 1 skalėje nuo 0 iki 5.

Plokšteline psoriaze sergantiems pacientams, vartojusiems etanerceptą, palyginti su placebo vartojusiais pasireiškė reikšmingas pagerėjimas per pirmąjį vizitą (2 savaitės) ir išliko 24 gydymo savaites.

2 tyrime taip pat buvo gydymo nutraukimo periodas: pacientai, kurių PPSI 24 savaitę buvo ne mažesnis kaip 50 %, nutraukė preparato vartojimą. Neskyrus gydymo stebėta, ar pacientams nepasireiškė atoveiksmio reakcija (PPSI \geq 150 % pradinio lygmens) ir per kiek laiko liga atsinaujins (pagerėjimo sumažėjimas mažiausiai per pusę, vertinant gydymo pradžioje ir 24 savaitę). Nutraukus preparato vartojimą, psoriazės simptomai palapsniui atsinaujino vidutiniškai per 3 mėnesius. Ligos atoveiksminio paūmėjimo nebuvo ir sunkių su psoriaze susijusių nepageidaujamų reiškinių nepasitaikė. Yra duomenų, kad pacientams, kuriems preparatas buvo veiksmingas gydymo pradžioje, gydymo etanerceptu pakartojimas yra naudingas.

3 tyrime daugumai pacientų (77 %), kurie atsitiktinės atrankos būdu pradžioje vartojo 50 mg du kartus per savaitę dozę ir kuriems 12 savaitę etanercepto dozė buvo sumažinta iki 25 mg du kartus per savaitę, PPSI 75 išliko ir 36 savaitę. Pacientams, kurie viso tyrimo metu vartojo 25 mg du kartus per savaitę, PPSI 75 12-36 savaitėmis ir toliau gerėjo.

4 tyrime žymiai didesniai etanerceptą vartojusių pacientų skaičiui (38 %) 12 savaitę buvo PPSI 75, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) ($p < 0,0001$). 50 mg dozę vieną kartą per savaitę viso tyrimo metu vartojusių pacientų grupėje veiksmingumas toliau didėjo ir 24 savaitę

71 % pacientų buvo PPSI 75.

Ilgalaikių (iki 34 mėnesių trukmės) atvirųjų tyrimų, kuriuose etanerceptas buvo vartojamas be pertraukos, metu klinikinis atsakas buvo ilgalaikis, o saugumas buvo panašus į trumpesnės trukmės tyrimų.

Klinikinių tyrimų duomenų analizė neparodė jokių pradinės ligos savybių, kurios padėtų gydytojams parinkti tinkamiausią dozavimo variantą (su pertraukomis arba nenutrūkstama). Todėl su pertraukomis arba nenutrūkstamo gydymo variantą gydytojas turi parinkti savo nuožiūra ir remdamasis konkretaus paciento poreikiais.

Antikūnai prieš etanerceptą

Kai kurių etanerceptu gydytų tiriamųjų serume aptikta antikūnų prieš etanerceptą. Visi šie antikūnai dažniausiai nebuvo neutralizuojantieji ir buvo laikino pobūdžio. Koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako arba nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai, kuriems diagnozuotas jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Etanercepto saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti dviejų dalių tyrimo, kuriame dalyvavo 69 vaikai, kuriems buvo diagnozuotas poliartikuliarinės eigos jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas, kuriems jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas prasidėjo įvairiai (poliartritu, oligoartritu, sisteminė pradžia), metu. Į tyrimą buvo priimti vidutinio sunkumo ir sunkios aktyvios poliartikuliarinės eigos jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritu sergantys 4-17 metų pacientai, kuriems nebuvo atsako į gydymą metotreksatu arba kurie netoleravo gydymo metotreksatu. Pacientai ir toliau vartojo pastovią vienintelio nesteroidinio priešūždegiminio vaistinio preparato ir (arba) prednizono dozę (< 0,2 mg/kg per parą arba ne didesnę kaip 10 mg dozę). Pirmojoje tyrimo dalyje pacientams buvo leidžiama 0,4 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 25 mg) etanercepto dozė po oda du kartus per savaitę. Antrojoje tyrimo dalyje pacientams, kuriems pasireiškė atsakas, 90-ą parą atsitiktiniu būdu buvo paskirta keturis mėnesius toliau vartoti etanerceptą arba placebo ir vertinamas ligos paūmėjimas. Atsakas, kuris buvo išmatuotas naudojant ACR Pedi 30, buvo apibūdinamas ne mažiau kaip trijų iš šešių pagrindinių nustatytų JRA kriterijų, įskaitant aktyvių sąnarių skaičių, judesių ribotumą, bendrąjį būklės įvertinimą pagal gydytoją ir pacientą / paciento tėvus, funkcijos įvertinimą ir eritrocitų nusėdimo greitį (ENG), pagerėjimu 30 % ir ne daugiau kaip vieno iš šešių pagrindinių nustatytų JRA kriterijų pablogėjimu 30 %. Ligos paūmėjimas buvo apibūdinamas ne mažiau kaip trijų iš šešių pagrindinių nustatytų JRA kriterijų pablogėjimu 30 % ir ne daugiau kaip vieno iš šešių pagrindinių nustatytų JRA kriterijų pagerėjimu 30 % ir ne daugiau kaip dviem aktyviais sąnariais.

Pirmoje tyrimo dalyje klinikinis atsakas pasireiškė 51 iš 69 pacientų (74 %) ir jie perėjo į antrąją tyrimo dalį. Antroje tyrimo dalyje ligos paūmėjimas pasireiškė 6 iš 25 etanerceptą vartojusių pacientų (24 %), palyginti su 20 iš 26 (77 %), vartojusių placebo (p = 0,007). Laikotarpio nuo antrosios dalies pradžios iki paūmėjimo mediana buvo 116 parų pacientams, kurie vartojo etanerceptą, ir 28 paros pacientams, kurie vartojo placebo. Kelių pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas 90-tą parą ir kurie perėję į antrąją tyrimo dalį toliau vartojo etanerceptą, būklė nuo 3-io iki 7-to mėnesio ir toliau gerėjo, o pacientų, kurie vartojo placebo, būklė negerėjo.

Atviru būdu atlikto tęstinio saugumo tyrimo duomenimis, 58 anksčiau nurodyto tyrimo vaikų populiacijos pacientai (nuo 4 metų įtraukimo į tyrimą metu) toliau vartojo etanerceptą iki 10 metų. Sunkių nepageidaujamų reiškinių ir sunkių infekcinių ligų dažnis dėl ilgalaikės ekspozicijos nepadidėjo.

Ilgalaikis monoterapijos etanerceptu (n = 103), gydymo etanerceptu kartu su metotreksatu (n = 294) arba monoterapijos metotreksatu (n = 197) saugumas buvo įvertintas remiantis iki 3 metų trukmės registro duomenimis apie 594 vaikus ir paauglius nuo 2 iki 18 metų, kuriems buvo diagnozuotas jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas, ir 39 nuo 2 iki 3 metų amžiaus vaikus. Bendrai, infekcinės ligos buvo dažniau diagnozuotos pacientams, gydytiems etanerceptu, palyginti su vienu metotreksatu (3,8 %, palyginti su 2 %), ir su etanerceptu susijusios infekcinės ligos buvo sunkesnės.

Kito atviru būdu atlikto vienos grupės tyrimo (n = 127) duomenimis, 60 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs oligoartritas (IO) (15 pacientų buvo nuo 2 iki 4 metų, 23 pacientai – nuo 5 iki 11 metų ir 22 pacientai nuo 12 iki 17 metų), 38 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas su entezitu susijęs artritas (nuo 12 iki 17 metų), ir 29 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas psoriazinis artritas (nuo 12 iki 17 metų), buvo gydyti 0,8 mg/kg etanercepto doze (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), vartojama vieną kartą per savaitę 12 savaitių. Atsižvelgiant į kiekvieno JIA pogrupio duomenis, dauguma pacientų atitiko *ACR Pedi* 30 kriterijus ir, atsižvelgiant į antrines vertinamąsias baigtis, pavyzdžiui, pagal skaudamų sąnarių skaičių ir bendrąjį būklės įvertinimą pagal gydytoją, jų būklė pagerėjo. Saugumo duomenys atitiko kitų JIA tyrimų duomenis.

Iš 127 pagrindinio tyrimo pacientų 109 dalyvavo atviraime tęstiniame tyrime ir buvo stebimi dar 8 metus, iš viso iki 10 metų. Tęstinio tyrimo pabaigoje tyrimą iki galo buvo užbaigę 84/109 (77 %) pacientų; 27 (25 %) aktyviai vartojo etanerceptą, 7 (6 %) buvo nutraukę gydymą dėl nuslopusios / neaktyvios ligos; 5 (5 %) buvo vėl pradėję vartoti etanerceptą po ankstesnio gydymo nutraukimo; 45 (41 %) buvo nutraukę etanercepto vartojimą (bet buvo toliau stebimi); 25/109 (23 %) pacientų visam laikui pasitraukė iš tyrimo. Pagrindiniame tyrime pasiektas klinikinės būklės pagerėjimas iš esmės išliko pagal visas veiksmingumo vertinamąsias baigtis per visą stebėjimo laikotarpį. Aktyviai etanerceptą vartojantiems pacientams tęstinio tyrimo metu vieną kartą, remiantis tyrėjo atliktu klinikinio atsako vertinimu, galėjo būti pasirinktinai pradėtas nutraukimo ir pakartotinio skyrimo laikotarpis. Nutraukimo laikotarpis buvo pradėtas 30-čiai pacientų. Buvo pranešta, kad 17 pacientų patyrė paūmėjimą (apibrėžiamas kaip $\geq 30\%$ pablogėjimas bent 3 iš 6 *ACR Pedi* komponentų ir $\geq 30\%$ pagerėjimas ne daugiau kaip 1 iš likusių 6 komponentų bei ne mažiau kaip 2 aktyvūs sąnariai); laiko nuo etanercepto vartojimo nutraukimo iki paūmėjimo mediana buvo 190 parų. 13 pacientų vaistinio preparato skyrimas buvo atnaujintas, o laiko nuo gydymo nutraukimo iki pakartotinio skyrimo mediana buvo 274 paros. Dėl nedidelio duomenų registravimo taškų skaičiaus šiuos rezultatus reikia interpretuoti atsargiai.

Saugumo duomenys atitiko pagrindinio tyrimo duomenis.

Tyrimų, kuriais būtų įvertintas ilgalaikio gydymo etanerceptu poveikis pacientams, kurie nereaguoja į gydymą per 3 mėnesius pradėjus gydymą etanerceptu, su pacientais, kurie serga jaunatviniu (juveniliniu) idiopatininiu artritu, neatlikta. Be to, neatlikta tyrimų, kuriais būtų įvertintas rekomenduojamos etanercepto dozės sumažinimo po ilgalaikio vartojimo poveikis pacientams, sergantiems JIA.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

Etanercepto veiksmingumas buvo įvertintas atliekant randomizuotą, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 211 vidutinio sunkumo arba sunkia plokšteline psoriaze sergančių 4–17 metų vaikų ir paauglių (kaip rodo statinio Gydytojo bendro įvertinimo (angl. *static Physicians' Global Assessment, PGA*) balas ≥ 3 , kuris apima $\geq 10\%$ kūno paviršiaus plotą bei Psoriazės ploto ir sunkumo indeksą PPSI (angl. *Psoriasis Area and Severity Index, PASI*) ≥ 12). Dalyvauti tyrime buvo atrinkti pacientai, kuriems anksčiau buvo taikoma fototerapija ar gydymas sisteminiu poveikio preparatais arba kuriems nebuvo pakankamai veiksmingas vietinis gydymas.

Pacientai 12 savaitių kartą per savaitę vartojo 0,8 mg/kg (iki 50 mg) etanercepto arba placebo. 12 savaitę didesni veiksmingumo rezultatai nustatyti grupėje, kuriai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti etanercepto (pvz., PPSI 75), nei grupėje, kuriai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti placebo.

Vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės rezultatai 12 savaitę

	Etanerceptas 0,8 mg/kg kartą per savaitę (N = 106)	Placebas (N = 105)
PPSI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PPSI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „nėra“ ar „minimalus“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Santrumpa: sPGA – statinis Gydytojo bendras įvertinimas

a. $p < 0,0001$, palyginti su placebo

Po 12 savaičių dvigubai aklo gydymo laikotarpio visi pacientai dar 24 savaites kartą per savaitę vartojo 0,8 mg/kg (iki 50 mg) etanercepto. Atviro gydymo laikotarpio metu pastebėtas atsakas buvo panašus į atsaką, nustatytą dvigubai aklu laikotarpiu.

Randomizuoto nutraukimo laikotarpiu žymiai daugiau pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų vartoti placebo, patyrė ligos atkrytį (PASI 75 atsako praradimas), palyginti su pacientais, atsitiktinių imčių būdu atrinktais vartoti etanercepto. Tęsiant gydymą, atsakas išliko iki 48 savaičių.

Vieną kartą per savaitę vartojamos etanercepto 0,8 mg/kg (iki 50 mg) dozės ilgalaikis saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas 181 vaikui ir paaugliui, kuriems diagnozuota plokštelinė žvynelinė, atvirame tęsiniame iki 2 metų trukmės tyrime, kuris buvo 48 savaičių tyrimo, aptarto anksčiau, tęsinys. Ilgalaikė etanercepto vartojimo patirtis paprastai buvo panaši į pradinio 48 savaičių tyrimo ir neatskleidė naujų saugumo duomenų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Etanercepto kiekis kraujo serume buvo tiriamas imunofermentinės analizės (ELISA) metodu, kuriuo galima nustatyti tiek pirminį junginį, tiek jo skilimo medžiagas.

Absorbcija

Etanerceptas, sušvirškintas po oda, rezorbuojasi lėtai. Vaistinio preparato koncentracija po vienkartinės injekcijos pasiekia maksimalią maždaug po 48 val. Absoliutus bioprieinamumas – 76 %. Manoma, kad vaistinio preparato švirškiant du kartus per savaitę pusiausvyrinė koncentracija yra maždaug du kartus didesnė nei po vienkartinės dozės. Sveikiems savanoriams sušvirškintus po oda vienkartinę 25 mg etanercepto dozę didžiausios koncentracijos serume vidurkis buvo $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, o plotas po kreive – $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{val./ml}$.

Vidutinės koncentracijos gydomų RA sergančių pacientų serume esant pusiausvyrinei koncentracijai vartojant 50 mg etanercepto dozę vieną kartą per savaitę ($n = 21$), palyginti su 25 mg etanercepto dozė du kartus per savaitę ($n = 16$), buvo atitinkamai $C_{\text{max}} - 2,4 \text{ mg/l}$, palyginti su $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\text{min}} - 1,2 \text{ mg/l}$, palyginti su $1,4 \text{ mg/l}$, ir dalinis AUC – $297 \text{ mg} \times \text{val./l}$, palyginti su $316 \text{ mg} \times \text{val./l}$. Atviruoju būdu atliktas vienkartinės dozės dviejų gydymo būdų kryžminis tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, parodė, kad suleista vienkartinė 50 mg/ml etanercepto dozės injekcija yra bioekvivalentiška dviem vienu metu suleistoms 25 mg/ml dozių injekcijoms.

Ankiloziniu spondilitu sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos savybių analizės duomenimis, etanercepto AUC esant pusiausvyrinei koncentracijai, vartojant 50 mg etanercepto dozę vieną kartą per savaitę ($n = 154$) ir 25 mg dozę du kartus per savaitę ($n = 148$), buvo atitinkamai $466 \mu\text{g} \times \text{val./ml}$ ir $474 \mu\text{g} \times \text{val./ml}$.

Pasiskirstymas

Etanercepto koncentracijos kitimą laike galima aprašyti dviejų eksponenčių kreive. Etanercepto centrinis pasiskirstymo tūris yra 7,6 l, o pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai – 10,4 l.

Eliminacija

Etanerceptas iš organizmo pašalinamas lėtai. Pusinės eliminacijos laikas ilgas – maždaug 70 val. Pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, klirensas yra maždaug 0,066 l/val. ir yra šiek tiek mažesnis už tą, kuris nustatytas sveikiems savanoriams (0,11 l/val.). Pacientų, kurie serga reumatoidiniu artritu, ankiloziniu spondilitu arba plokšteline psoriaze, etanercepto farmakokinetika yra panaši.

Aiškių farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta.

Tiesinis pobūdis

Dozės proporcingumas nebuvo oficialiai įvertintas, bet akivaizdus klirenso prisotinimo skiriant dozių intervalą nepastebėta.

Specialių grupių pacientai

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nors pacientams ir savanoriams pavartojus radioaktyviu izotopu žymėtojo etanercepto, radioaktyvi medžiaga buvo eliminuojama su šlapimu, etanercepto koncentracijų padidėjimo pacientų, kuriems yra ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, organizme nepastebėta. Dozavimo dėl inkstų funkcijos sutrikimo keisti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Etanercepto koncentracijų padidėjimo pacientų, kuriems yra ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, organizme nepastebėta. Dozavimo dėl kepenų funkcijos sutrikimo keisti nereikia.

Senyvi pacientai

Senyvo amžiaus įtaka buvo tiriama atliekant populiacijos farmakokinetinį etanercepto koncentracijos kraujo serume tyrimą. 65–87 metų pacientų klirensas ir pasiskirstymo tūris buvo panašus kaip ir jaunesnių nei 65 metų.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai, sergantys idiopatinio jaunatviniu artritu

69 jaunatviniu idiopatinio poliartikuliarinės eigos artritu sergantiems 4-17 metų ligoniams tyrimo metu du kartus per savaitę tris mėnesius buvo skiriama po 0,4 mg/kg kūno svorio etanercepto dozė. Koncentracijos kraujo serume kreivė buvo panaši į tą, kuri gauta tiriant reumatoidiniu artritu sergančius suaugusius ligonius. Jauniausio vaiko (4 metų) klirensas buvo mažesnis (padidėjęs, kai buvo koreguotas pagal svorį), palyginus su vyresnių vaikų (12 metų) ir suaugusiųjų. Modeliuojant dozavimą nustatyta, kad koncentracija vyresnių vaikų ir paauglių (10-17 metų) kraujo serume bus panaši į tą, kuri būna ir suaugusiems ligoniams, jaunesnių vaikų vaistinio preparato koncentracija bus pastebimai mažesnė.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

Plokšteline psoriaze sergantiems vaikams ir paaugliams (nuo 4 iki 17 metų amžiaus) kartą per savaitę iki 48 savaičių buvo skiriama 0,8 mg/kg (iki maksimalios 50 mg savaitės dozės) etanercepto. Vidutinė pastovi koncentracija serume buvo 1,6–2,1 µg/ml 12, 24 ir 48 savaitėmis. Šios vidutinės koncentracijos plokšteline psoriaze sergantiems pacientams buvo panašios į tas, kurios buvo nustatytos jaunatviniu idiopatinio artritu sergantiems pacientams (gydytiems 0,4 mg/kg etanercepto du kartus per savaitę, iki maksimalios 50 mg savaitės dozės). Šios vidutinės koncentracijos buvo panašios į tas, kurios buvo nustatytos plokšteline psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams, gydytiems 25 mg etanercepto du kartus per savaitę.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologinių etanercepto tyrimų metu toksinio dozės ribojančio poveikio ar toksinis poveikio organui-taikiniui nenustatyta. Remiantis daugelio *in vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenimis, manoma, kad etanerceptas nėra genotoksiškas. Kancerogeniškumo ir įprastinių įtakos vaisingumui bei postnatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimų su etanerceptu neatlikta dėl graužikų organizme susidarančių neutralizuojančiųjų antikūnų.

Pelėms ir žiurkėms sušvirkštus vienkartinę 2 000 mg/kg dozę po oda ar vienkartinę 1 000 mg/kg dozę į veną, etanerceptas nesukelia žymaus toksiškumo ar gyvūnų gaišimo. *Cynomolgus* beždžionėms 4 ar 26 savaites iš eilės du kartus per savaitę švirkščiamas po oda 15 mg/kg etanerceptas nesukėlė toksinio dozės ribojančio poveikio ar toksino poveikio organui-taikiniui. Sušvirkštus tokią dozę, AUC apibrėžiančios koncentracijos serume buvo daugiau kaip 27 kartus didesnės už tas, kurios nustatytos žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą 25 mg dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Natrio chloridas
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus arba švirkštikius laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išėmę švirkštą arba švirkštiklį iš šaldytuvo palaukite maždaug 30 min., kol švirkšte arba švirkštiklyje esantis Benepali tirpalas sušils iki kambario temperatūros. Kitokiu būdu nešildykite. Po to rekomenduojama iš karto vartoti.

Benepali galima laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje vieną iki 31 dienos laikotarpį, po kurio jo šaldytuve laikyti nebegalima. Jei per 31 dieną nuo išėmimo iš šaldytuvo Benepali nebuvo suvartotas, jį reikia išmesti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Skaidraus stiklo (I tipo) užpildytas švirkštas su nerūdijančio plieno adata, guminiu adatos dangteliu ir guminiu stūmokliu, švirkšte yra 0,98 ml tirpalo. Kiekvienoje dėžutėje yra 4 užpildyti švirkštai. Benepali tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 4 užpildyti švirkštai ir sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra

12 užpildytų švirkštų (3 pakuotės po 4 užpildytus švirkštus). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Užpildytas švirkštiklis, kuriame yra užpildytas Benepali švirkštas. Švirkštiklio viduje esantis švirkštas pagamintas iš skaidraus 1 tipo stiklo su nerūdijančio plieno 27 dydžio adata, guminiu adatos dangteliu ir guminiu stūmokliu. Kiekvienoje dėžutėje yra 4 užpildyti švirkštikliai. Benepali tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 4 užpildyti švirkštikliai ir sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 12 užpildytų švirkštiklių (3 pakuotės po 4 užpildytus švirkštiklius). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Prieš injekciją vienkartinį užpildytą Benepali švirkštą reikia palaikyti (maždaug 30 min.), kad taptų kambario temperatūros. Užpildytam švirkštui šylant iki kambario temperatūros, adatos dangtelio numauti negalima. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šviesiai gelsvas, jame gali būti šiek tiek mažų permatomų ar baltų baltymo dalelių.

Išsamią vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelio 7 skyriuje „Vartojimo taisyklės“.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Prieš injekciją vienkartinį užpildytą Benepali švirkštiklį reikia palaikyti (maždaug 30 min.), kad taptų kambario temperatūros. Užpildytam švirkštikliui šylant iki kambario temperatūros, adatos dangtelio numauti negalima. Žiūrint pro kontrolinį langelį, tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šviesiai gelsvas, jame gali būti šiek tiek mažų permatomų ar baltų baltymo dalelių.

Išsamią vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelio 7 skyriuje „Vartojimo taisyklės“.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. sausio 14 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. lapkričio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-iu) veikliosios (-iuju) medžiagos (-u) gamintojo (-u) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Gamintojo (-u), atsakingo (-u) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš skiriant vartoti etanerceptą kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi susitarti dėl mokomosios programos turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus, su nacionaline kompetentingąja tarnyba.

Mokomoji programa skirta sunkių infekcijų ir stazinio širdies nepakankamumo rizikai sumažinti.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje platinamas etanerceptas, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, tikėtina, gali skirti etanerceptą, gautų prieigą prie mokomosios medžiagos arba pačią mokomąją medžiagą, kurią sudaro:

Paciento kortelė

- nuoroda, kad gydymas etanerceptu gali padidinti infekcijos ir stazinio širdies nepakankamumo riziką suaugusiesiems;
- šių saugumo pavojų požymiai bei simptomai ir nuoroda, kada kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą;
- etanerceptą skyrusio gydytojo kontaktinė informacija.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ (25 mg UŽPILDYTAS ŠVIEKŠTAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benepali 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 25 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

4 užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Patraukite, norėdami atidaryti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

Išmetimo data: _____

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1074/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Benepali 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

8 IR 24 VNT. SUDĖTINIŲ PAKUOČIŲ IŠORINĖ DĖŽUTĖ (SU MĒLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benepali 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 25 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 8 (2 pakuotės po 4 vnt.) užpildyti švirkštai

Sudėtinė pakuotė: 24 (6 pakuotės po 4 vnt.) užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1074/006 sudėtinė pakuotė, kurioje yra 8 užpildyti švirkštai (2 pakuotės po 4)

EU/1/15/1074/007 sudėtinė pakuotė, kurioje yra 24 užpildyti švirkštai (6 pakuotės po 4)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Benepali 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS VIDUJE (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benepali 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 25 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

4 užpildyti švirkštai
Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Patraukite, norėdami atidaryti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

Išmetimo data: _____

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1074/006 sudėtinė pakuotė, kurioje yra 8 užpildyti švirkštai (2 pakuotės po 4)

EU/1/15/1074/007 sudėtinė pakuotė, kurioje yra 24 užpildyti švirkštai (6 pakuotės po 4)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Benepali 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**VIDINĖ DĖŽUTĖ (2 UŽPILDYTI ŠVIRKŠTAI PO 25 mg) BE MĖLYNOJO LANGELIO****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Benepali 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 25 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

2 užpildyti švirkštai
Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Atidaryti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Benepali 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ (25 mg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Benepali 25 mg injekcija
etanerceptas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

25 mg/0,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ (50 mg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benepali 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 50 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

4 užpildyti švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Patraukite, norėdami atidaryti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

Išmetimo data: _____

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1074/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Benepali 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

12 VNT. SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benepali 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 50 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 12 (3 pakuotės po 4 vnt.) užpildytų švirkštų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)

EU/1/15/1074/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Benepali 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS VIDUJE (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benepali 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 50 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

4 užpildyti švirkštai
Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Patraukite, norėdami atidaryti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

Išmetimo data: _____

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1074/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Benepali 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ DĖŽUTĖ (2 UŽPILDYTI ŠVIRKŠTAI PO 50 mg) BE MĖLYNOJO LANGELIO

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benepali 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 50 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

2 užpildyti švirkštai
Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Atidaryti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Benepali 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ (50 mg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Benepali 50 mg injekcija
etanerceptas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

50 mg/1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ (50 mg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benepali 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 50 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

4 užpildyti švirkštikliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Patraukite, norėdami atidaryti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštikius laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

Išmetimo data: _____

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1074/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Benepali 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

12 VNT. SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benepali 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 50 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 12 (3 pakuotės po 4 vnt.) užpildytų švirkštiklių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštikius laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)

EU/1/15/1074/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Benepali 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS VIDUJE (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Benepali 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 50 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

4 užpildyti švirkštikliai
Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Patraukite, norėdami atidaryti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštikius laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

Išmetimo data: _____

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1074/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Benepali 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**VIDINĖ DĖŽUTĖ (2 UŽPILDYTI ŠVIRKŠTIKLIAI PO 50 mg) BE MĖLYNOJO LANGELIO****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Benepali 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 50 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

2 užpildyti švirkštikliai
Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Atidaryti

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Benepali 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ (50 mg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS)

1. VAISTNIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Benepali 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
etanerceptas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

50 mg/1 ml

6. KITA

Paciento kortelė
Benepali
etanerceptas

Šioje kortelėje yra svarbi saugumo informacija, kurią Jums reikia žinoti prieš Jums skiriant Benepali ir gydymo Benepali metu. Jeigu nesuprantate šios informacijos, paprašykite savo gydytojo Jums ją paaiškinti.

- Parodykite šią kortelę bet kuriam Jus ar Jūsų vaiką gydančiam gydytojui.

Infekcijos

Benepali gali padidinti susirgimo infekcijomis, kurios gali būti sunkios, riziką.

- Turite nevartoti Benepali, jeigu sergate infekcija. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu Jums pasireiškia į infekciją panašūs simptomai, pavyzdžiui, karščiavimas, nepaliaujamas kosulys, svorio netekimas arba vangumas, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.
- Jus reikia patikrinti, ar nesergate tuberkulioze (TB). Paprašykite gydytojo užrašyti toliau paskutinių Jūsų TB patikrų datas ir rezultatus:

Tyrimas: _____ Tyrimas: _____

Data: _____ Data: _____

Rezultatai: _____ Rezultatai: _____

- Paprašykite gydytojo surašyti kitus Jūsų vartojamus vaistus, kurie gali padidinti riziką susirgti infekcija.

Stazinis širdies nepakankamumas

- Jeigu sergate staziniu širdies nepakankamumu ir manote, kad simptomai (pvz., dusulys arba pėdų tinimas) blogėja arba pradeda reikštis nauji tokie simptomai, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Kita informacija (prašome užpildyti)

Paciento vardas, pavardė: _____

Gydytojo vardas, pavardė: _____

Gydytojo tel.: _____

- Nešiokitės šią kortelę su savimi 2 mėnesius po paskutinės Benepali dozės, nes šalutinis poveikis gali pasireikšti po paskutinės Benepali dozės pavartojimo.

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Benepali 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte etanerceptas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas taip pat Jums duos paciento kortelę su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš gydymą Benepali ir gydymo metu.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų slaugomam vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų arba Jūsų slaugomo vaiko).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Benepali ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Benepali
3. Kaip vartoti Benepali
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Benepali
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija (žr. antroje lapo pusėje)

1. Kas yra Benepali ir kam jis vartojamas

Benepali sudėtyje yra veikliosios medžiagos etanercepto.

Benepali yra vaistas, gaminamas iš dviejų žmogaus baltymų. Organizme jis slopina kito baltymo, kuris sukelia uždegimą, aktyvumą. Benepali slopina su tam tikromis ligomis susijusį uždegimą.

Suaugusiesiems (vyresniems negu 18 metų) Benepali galima vartoti:

- vidutinio sunkumo arba sunkiam **reumatoidiniam artritui**;
- **psoriaziniam artritui**;
- sunkiam **ašiniam spondiloartritui**, įskaitant **ankilozinį spondilitą**;
- vidutinio sunkumo arba sunkiai **plokštelinei psoriazei** gydyti.

Kiekvienu atveju Benepali paprastai vartojamas, jeigu kiti plačiai vartojami preparatai buvo nepakankamai veiksmingi arba Jums netinka.

Reumatoidiniam artritui gydyti Benepali paprastai vartojamas kartu su metotreksatu, tačiau tuo atveju, jeigu metotreksatas Jums netinka, galima gydyti vien Benepali. Tiek gydant vien Benepali, tiek juo kartu su metotreksatu, gali lėčiau progresuoti reumatoidinio artrito sukeliamas sąnarių pažeidimas ir pagerėti gebėjimas užsiimti įprasta kasdiene veikla.

Psoriaziniu artritu su kelių sąnarių pažeidimais sergantiems pacientams Benepali gali pagerinti gebėjimą užsiimti įprasta kasdiene veikla.

Pacientams su keliais **dėl simetrinio artrito skaudančiais ar ištinusiais sąnariais** (pvz., rankų, riešų ir pėdų) Benepali gali sulėtinti ligos sukeltą struktūrinį šių sąnarių pažeidimą.

Benepali taip pat skiriamas šioms vaikų ir paauglių ligoms gydyti:

- Šių rūšių jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti, jeigu gydymas metotreksatu buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko:
 - poliartritas (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitęs oligoartritas pacientams nuo 2 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau.
 - psoriazinis artritas pacientams nuo 12 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau.
- su entezitu susijęs artritas pacientams nuo 12 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, jeigu gydymas kitais plačiai vartojamais vaistais buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko.
- sunki plokštelinė psoriazė 6 metų ir vyresniems pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, kurių organizmo reakcija į gydymą fototerapija arba kitais sisteminio poveikio preparatais buvo nepakankama (arba jie jo negalėjo vartoti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Benepali

Benepali vartoti negalima

- jeigu Jums ar Jūsų slaugomam vaikui yra **alergija etanerceptui** arba bet kuriai **pagalbinei šio vaisto medžiagai** (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Benepali injekcijas nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jums ar vaikui prasidėjo **sunki kraujo infekcija**, vadinama sepsiu, arba yra jos rizika. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jums ar vaikui yra **kokia nors infekcija**. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Benepali.

- **Alerginės reakcijos:** jeigu vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Benepali vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Infekcija ar operacija:** jeigu Jums ar vaikui atsiranda nauja infekcija arba bus atliekama kokia nors didelė operacija, gydytojas gali norėti stebėti gydymo Benepali eigą.
- **Infekcija ar diabetas:** jeigu Jums ar vaikui praėjusioje kartoje infekcijos arba yra cukrinis diabetas ar kitos būklės, didinančios infekcijos riziką, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Infekcijos ar stebėjimas:** jeigu neseniai buvote išvykę už Europos ribų, pasakykite gydytojui. Jeigu Jums arba vaikui pasireiškė infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, drebulys ar kosulys, nedelsdami praneškite gydytojui. Jums ar vaikui nustojus vartoti Benepali, gydytojas gali nuspręsti toliau stebėti, ar Jums neatsiras infekcijų.
- **Tuberkuliozė:** kadangi pranešta apie Benepali vartojusiems pacientams pasireiškusias tuberkuliozės atvejus, prieš pradėdami gydymą Benepali gydytojas patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Šis patikrinimas gali apimti išsamią ligos istoriją, krūtinės ląstos rentgeno tyrimą ir tuberkulino tyrimą. Atliktus tyrimus reikia įrašyti į paciento kortelę. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei Jūs ar vaikas esate sirgę tuberkulioze arba glaudžiai kontaktavote su tuberkulioze sirgusiu asmeniu. Jeigu gydymo metu arba po gydymo pasireiškė tuberkuliozės simptomai (pvz., nepraeinantis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelis karščiavimas) arba kitos infekcijos simptomai, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- **Hepatitis B:** jeigu Jūs arba vaikas sergate arba esate sirgę hepatitu B, apie tai pasakykite gydytojui. Prieš pradėdami Jūsų ar vaiko gydymą Benepali, gydytojas turi patikrinti, ar nėra

hepatito B infekcijos. Gydant Benepali pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu, gali pakartotinai suaktyvėti hepatitas B. Jei taip atsitiks, nutraukite Benepali vartojimą.

- **Hepatitis C:** jeigu Jūs ar vaikas sergate hepatitu C, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti gydymą Benepali, jei infekcija pasunkės.
- **Kraujo sutrikimai:** reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei vartojant šį vaistą Jums ar vaikui atsiranda tokių požymių ar simptomų, pavyzdžiui, pastovus karščiavimas, ryklės skausmas, mėlynės, kraujavimas ar blyškumas. Tokie simptomai gali rodyti gyvybei potencialiai pavojingus kraujo sutrikimus, dėl kurių gali tekti nutraukti Benepali vartojimą.
- **Nervų sistemos ir akių sutrikimai:** jeigu Jūs arba vaikas sergate išsėtine skleroze, akių nervų uždegimu (optiniu neuritu) ar skersiniu mielitu (nugaros smegenų uždegimu), apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar gydymas Benepali tinka.
- **Stazinis širdies nepakankamumas:** jeigu Jums ar vaikui yra buvęs stazinis širdies nepakankamumas, apie tai pasakykite gydytojui, nes tokiu atveju Benepali reikia vartoti atsargiai.
- **Vėžys:** jeigu sergate arba kada nors sirgote limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžiu) arba kitos rūšies vėžiu, prieš pradėdant gydymą Benepali apie tai pasakykite gydytojui. Sunkių reumatoidinių artritu sergantiems pacientams, kurių liga trunka ilgą laiką, gali būti didesnis už vidutinį limfomos atsiradimo pavojus. Benepali vartojantiems vaikams ir suaugusiesiems gali būti padidėjęs limfomos arba kitos rūšies vėžio atsiradimo pavojus. Kai kuriems vaikams ir paaugliams, vartojusiems etanerceptą arba kitų vaistų, veikiančių taip pat kaip etanerceptas, atsirado vėžys, įskaitant neįprastų rūšių vėžį, kuris kartais baigėsi mirtimi. Kai kuriems Benepali vartojantiems pacientams atsirado odos vėžys. Jeigu Jums ar vaikui atsirado odos išvaizdos pokyčių arba darinių ant odos, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Vėjaraupiai:** jeigu gydydamiesi Benepali Jūs arba vaikas galėjote apsikrėsti vėjaraupiais, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar tinka profilaktinis vėjaraupių gydymas.
- **Piktnaudžiavimas alkoholiu:** Benepali negalima vartoti hepatitui, kurį sukėlė piktnaudžiavimas alkoholiu, gydyti. Jeigu Jūs arba Jūsų globojamas vaikas anksčiau piktnaudžiavo alkoholiu, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Vegenerio granulomatozė:** Benepali nerekomenduojama vartoti retai uždegiminei ligai Vegenerio granulomatozei gydyti. Jeigu Jūs arba Jūsų globojamas vaikas sergate šia liga, pasitarkite su gydytoju.
- **Vaistai nuo diabeto:** jeigu Jūs arba vaikas sergate diabetu arba vartojate vaistus diabetui gydyti, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar gydymo Benepali metu Jums arba vaikui reikia vartoti mažiau vaistų nuo diabeto.
- **Skiepai:** kai kurių vakcinų, pavyzdžiui, geriamosios vakcinės nuo poliomielite, negalima skirti gydymo Benepali metu. Pasitarkite su gydytoju prieš Jums ar vaikui skiriant bet kokias vakcinas.

Vaikams ir paaugliams

Benepali negalima vartoti vaikams ir jaunesniems paaugliams, sveriantiems mažiau nei 62,5 kg.

- **Skiepijimas.** Jeigu įmanoma, prieš pradėdant vartoti Benepali, vaikas turi būti paskiepytas visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis. Kai kurių vakcinų, pavyzdžiui, geriamosios poliomielite vakcinės, gydantis Benepali vartoti negalima. Pasikonsultuokite su vaiko gydytoju prieš skiepijant vaiką kokiomis nors vakcinomis.

Benepali paprastai negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams arba sveriantiems mažiau nei 62,5 kg, kurie serga poliartritu arba išplitusiu oligoartritu, arba jaunesniems kaip 12 metų vaikams ar sveriantiems mažiau nei 62,5 kg, kurie serga su entezitu susijusiu artritu arba psoriaziniu artritu, arba jaunesniems kaip 6 metų vaikams ar sveriantiems mažiau nei 62,5 kg, kurie serga psoriaze.

Kiti vaistai ir Benepali

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant anakinrą, abataceptą arba sulfasalaziną) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jums ar Jūsų vaikui **negalima** vartoti Benepali kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos anakinros arba abatacepto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti tinkamas kontracepcijos priemones, kad nepastotų gydymo Benepali metu ir tris savaites gydymui pasibaigus.

Nėštumo laikotarpiu Benepali galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina.

Jei Jūs nėštumo metu vartojote Benepali, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus. Vieno tyrimo duomenys rodo, kad apsigimimo atvejų pasitaikė daugiau, jei motina nėštumo metu vartojo etanercepto, palyginti su tomis motinomis, kurios nevarėjo etanercepto ar panašių vaistų (TNF antagonistų), tačiau ypatingų apsigimimo rūšių nebuvo nustatyta. Kitu tyrimu nenustatyta padidėjusios apsigimimų rizikos, jeigu motina nėštumo laikotarpiu vartojo etanerceptą. Gydytojas padės nuspręsti, ar gydymo nauda Jums didesnė nei galima žala kūdikiui. Pasitarkite su gydytoju, jei norite žindyti gydymo Benepali metu. Svarbu, kad prieš kūdikio skiepijimą kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams pasakytumėte, kad nėštumo ir žindymo metu vartojote Benepali.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra informacijos, kad Benepali veikia gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Benepali sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 25 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, kitaip tariant, jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Benepali

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu manote, kad Benepali veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartojimas suaugusiesiems (18 metų ir vyresniems)

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą

Įprastinė dozė – vartoti 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę, sušvirkščijama po oda.

Visgi gydytojas gali nurodyti švirkšti Benepali kitokiu dažnumu.

Plokštelinė psoriazė

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Taip pat galima skirti iki 12 savaičių vartoti po 50 mg dozę du kartus per savaitę, o po to vartoti 25 mg dozę du kartus per savaitę arba 50 mg dozę kartą per savaitę.

Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į vaistą, gydytojas nuspręs, kiek laiko vartoti Benepali ir ar reikia atnaujinti gydymą. Jeigu po 12 savaičių Jūsų būklė nepagerėja, gydytojas gali nurodyti nutraukti šio vaisto vartojimą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dozė ir vartojimo dažnumas priklauso nuo vaiko ar paauglio kūno svorio ir ligos. Jūsų gydytojas nustatys tinkamą dozę Jūsų vaikui ir paskirs tinkamo stiprumo etanercepto dozę.

Vaikams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, galima skirti 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę, naudojant fiksuotos dozės užpildytą švirkštą arba užpildytą švirkštiklį.

Tiekiami kiti etanercepto vaistiniai preparatai tinkamomis vaikams dozėmis.

Gydant poliartritą arba išplitusį oligoartritą vyresniems kaip 2 metų pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, arba su entezitu susijusį artritą ar psoriazinį artritą pacientams nuo 12 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, įprastinė dozė yra 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Psoriaze sergantiems 6 metų ir vyresniems pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, įprastinė dozė yra 50 mg kartą per savaitę. Jei po 12 savaičių Benepali neturi įtakos vaiko būklei, gydytojas gali nurodyti Jums nutraukti šio vaisto vartojimą.

Gydytojas tiksliai nurodys Jums, kaip paruošti ir nustatyti reikiamą dozę.

Benepali vartojimo metodas ir būdas

Benepali švirškiamas po oda (leisti po oda).

Išsamią instrukciją, kaip sušvirškinti Benepali tirpalą žr. 7 skyriuje „Vartojimo instrukcija“.

Benepali tirpalą maišyti su kokiais nors kitais vaistais negalima.

Kad būtų lengviau atsiminti, užsirašykite dienoraštyje, kuriomis savaitės dienomis Benepali reikės vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Benepali dozę?

Jei atsitiktinai sušvirškėtė didesnę vaisto dozę negu reikėjo (nesvarbu, ar vieną kartą sušvirškėtė per didelę dozę, ar vartojote vaistą per dažnai), **nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.**

Visada turėkite su savimi išorinę vaisto dėžutę, net jei ji yra tuščia.

Pamiršus pavartoti Benepali

Jei dozę pavartoti pamiršote įprastu laiku, švirškite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, išskyrus tą atvejį, jeigu Jūsų kitos dozės vartojimo laikas yra kita diena. Tokiu atveju pamirštosios dozės švirškinti nereikia. Toliau vaistą švirškite įprastinėmis dienomis. Jeigu jo pavartoti neprisiminsite iki kitos dozės vartojimo dienos, dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) vartoti negalima.

Nustojus vartoti Benepali

Nutraukus vartojimą, simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Jeigu atsiranda toliau išvardytų sutrikimų, Benepali toliau leisti negalima. **Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba nuvykite į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.**

- Sunku ryti arba kvėpuoti
- Veido, ryklės, rankų ar kojų patinimas
- Nervingumas ar nerimas, jaučiamas širdies plakimas, staigus odos paraudimas ir (arba) šilumos pojūtis
- Sunkus išbėrimas, niežulys, dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai)

Retai būna sunkių alerginių reakcijų. Bet kuris pirmiau išvardytų simptomų gali rodyti alerginę reakciją į Benepali, taigi nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau išvardytą poveikį, Jums arba Jūsų vaikui gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

- **Sunkios infekcijos** (įskaitant pneumoniją, galias odos infekcijas, sąnarių infekcijas ir kraujo infekciją), požymiai, pavyzdžiui, karščiavimas, kuris gali pasireikšti kartu su kosuliu, dusuliu, šalčio krėtimu, silpnumu arba odos ar sąnarių srities karščiu, paraudimu, jautrumu, skausmu.
- **Kraujo sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, kraujavimas, mėlynės ar blyškumas.
- **Nervų sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, tirpimas ar dilgčiojimas, regos pokyčiai, akies skausmas arba pradedamas jausti kojų ar rankų silpnumas.
- **Širdies nepakankamumo** arba **širdies nepakankamumo pablogėjimo** požymiai, pavyzdžiui, nuovargis arba dusulys judant, kulkšnių patinimas, kaklo ir pilvo pilnumo pojūtis, dusulys ar kosulys naktį, melsvas nagų ir lūpų atspalvis.
- **Vėžio** požymiai: vėžys gali pažeisti bet kurią kūno vietą, įskaitant odą ir kraują, o galimi požymiai priklauso nuo vėžio rūšies ir vietos. Tokie požymiai gali būti kūno masės mažėjimas, karščiavimas, patinimas (su skausmu arba be skausmo), nuolatinis kosulys, odos gumbai arba augliai.
- **Autoimuninių reakcijų** (kai organizme gaminami antikūnai, kurie gali pažeisti normalius organizmo audinius) požymiai, pavyzdžiui: skausmas, niežulys, silpnumas ir sutrikęs kvėpavimas, mąstymas, jutimai arba regėjimas.
- Į sisteminę raudonąją vilkligę panašūs požymiai, pavyzdžiui: kūno masės pokyčiai, nuolatinis išbėrimas, karščiavimas, sąnarių ar raumenų skausmas arba nuovargis.
- **Kraujagyslių uždegimo** požymiai, pavyzdžiui: skausmas, karščiavimas, odos paraudimas ar šiltumas arba niežulys.

Minėtas šalutinis poveikis pasireiškia retai arba nedažnai, bet yra sunkus (kai kuris retai gali būti mirtinas). Jeigu atsiranda minėtas poveikis, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

Kitas šalutinis poveikis

Toliau išvardytas galimo Benepali šalutinio poveikio pasireiškimo dažnis nurodomas mažėjimo tvarka:

- **Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
Infekcijos (įskaitant peršalimą, sinusitą, bronchitą, šlapimo takų infekcijas, odos infekcijas), vaisto suleidimo vietoje reakcijos (įskaitant kraujavimą, mėlynės, paraudimą, niežulį, skausmą ir patinimą) (jų atsiranda po pirmojo gydymo mėnesio rečiau; kai kuriems pacientams pasireiškė reakcija vietoje, į kurią vaisto buvo leidžiama neseniai) ir galvos skausmas.
- **Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
Alerginės reakcijos; karščiavimas; išbėrimas; niežulys; antikūnai prieš normalų audinį (autoantikūnų susidarymas).
- **Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
Sunkios infekcijos (įskaitant pneumoniją, galias odos infekcijas, sąnarių infekcijas, kraujo infekciją ir įvairių organizmo vietų infekcijas); stazinio širdies nepakankamumo pablogėjimas; eritrocitų kiekio sumažėjimas, leukocitų kiekio sumažėjimas, neutrofilų (leukocitų rūšis) kiekio sumažėjimas; trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje; odos vėžys (išskyrus melanomą); lokalus odos patinimas (angioneurozinė edema); dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai); akių uždegimas; psoriazė (naujai prasidėjusi arba pasunkėjusi); kraujagyslių uždegimas, kuris pažeidžia daug organų; kraujo tyrimų, rodančių kepenų veiklą, rodmenų padidėjimas (pacientams, taip pat gydomiems metotreksatu, kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų rodmenys būna padidėję dažnai); pilvo spazmai ir skausmas, viduriavimas, svorio netekimas arba kraujo atsiradimas išmatose (žarnyno problemų požymiai).
- **Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

sunkios alerginės reakcijos (įskaitant sunkų lokalų odos patinimą ir švokščiantį dusulį); limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžys); leukemija (kraujo vėžys, pažeidžiantis kaulų čiulpus); melanoma (tam tikros rūšies odos vėžys); melanoma (tam tikros rūšies odos vėžys); mišrus trombocitų, eritrocitų ir leukocitų kiekio sumažėjimas; nervų sistemos sutrikimai (pasireiškia žymus raumenų silpnumas ir į išsėtinės sklerozės, regos nervo uždegimo ar nugaros smegenų uždegimą panašūs požymiai ir simptomai); tuberkuliozė; naujai prasidėjęs stazinis širdies nepakankamumas; traukuliai; vilkligė arba į vilkligę panašus sindromas (gali būti tokių simptomų: pastovus išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas, nuovargis); odos išbėrimas, galintis sukelti sunkų odos pūslėtumą ir lupimąsi; uždegiminė kepenų liga, sukelta paties organizmo imuninės sistemos (autoimuninis hepatitas; pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, šis sutrikimas yra nedžnas); imuninės sistemos sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (sarkoidozė); plaučių uždegimas arba randėjimas (pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, plaučių uždegimas arba randėjimas yra nedžnas); lichenoidinės reakcijos (niežintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje; oportunistinės infekcijos (apimančios tuberkuliozė ir kitas infekcijas, kurios pasireiškia sumažėjus atsparumui ligai); daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas); odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas); nervų pažeidimas, įskaitant *Guillain-Barré* sindromą (sunkią būklę, kuri gali paveikti kvėpavimą ir pažeisti kūno organus).

- **Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)
Svarbiausių kraujo ląstelių gamybos kaulų čiulpuose nepakankamumas; toksinė epidermio nekrolizė (gyvybei pavojinga odos būklė).
- **Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikros rūšies odos vėžys); Kapoši sarkoma (retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai); per didelė leukocitų aktyvacija, susijusi su uždegimu (makrofagų aktyvacijos sindromas); hepatito B paūmėjimas (kepenų infekcija); būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (raumenų uždegimas ir silpnumas, kartu su odos bėrimu); listeriozė (bakterinė infekcija); inkstuose esančių smulkių filtrų pažeidimas, dėl kurio sutrinka inkstų veikla (glomerulonefritas).

Šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis ir jo dažnis vaikams ir paaugliams buvo panašus į aprašytą pirmiau.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Benepali

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant užpildyto švirkšto dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išėmę švirkštą iš šaldytuvo **palaukite maždaug 30 min., kol švirkšte esantis Benepali tirpalas sušils iki kambario temperatūros**. Kitokiu būdu nešildykite. Po to rekomenduojama iš karto vartoti.

Prieš ruošiant Benepali tirpalą, Benepali galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje vieną iki 31 dienos laikotarpį, po kurio jo šaldytuve laikyti nebegalima. Jei per 31 dieną nuo išėmimo iš šaldytuvo Benepali nebuvo suvartotas, jį reikia išmesti. Rekomenduojama užrašyti išėmimo iš šaldytuvo datą ir datą, po kurios Benepali reikia išmesti (ne vėliau kaip praėjus 31 dienai po išėmimo iš šaldytuvo).

Patikrinkite švirkšte esantį tirpalą. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas, jame gali būti šiek tiek mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių. Tokia išvaizda yra įprasta Benepali. Pastebėjus, kad tirpalo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei dalelės kitokios, nei nurodyta pirmiau, šio vaisto vartoti negalima. Jei esate susirūpinęs dėl tirpalo išvaizdos, kreipkitės pagalbos į vaistininką.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Benepali sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra etanerceptas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 25 mg etanercepto.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyriuje „Benepali sudėtyje yra natrio“).

Benepali išvaizda ir kiekis pakuotėje

Benepali tiekiamas kaip užpildytas švirkštas, kuriame yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šviesiai geltonas injekcinis tirpalas (injekcija).

Benepali tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 4 užpildyti švirkštai, sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 2 dėžutės, kurių kiekvienoje yra 4 užpildyti švirkštai ir sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 6 dėžutės, kurių kiekvienoje yra 4 užpildyti švirkštai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

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

Ewopharma AG Representative Office
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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Vartojimo instrukcijos

Prieš vartodami Benepali ir kiekvieną kartą gaudami vaistinį preparatą pagal receptą, perskaitykite vartojimo instrukciją, nes joje gali būti pateikiama nauja informacija.

- **Nebandykite** susišvirkšti patys, nebent gydytojas arba slaugytoja parodė, kaip atlikti injekciją.

Vienkartiniame užpildytame švirkšte yra viena **25 mg Benepali dozė**.

Pasirinkite gerai apšviestą, švarų paviršių ir susirinkite visą reikiamą įrangą:

- **Naujas Benepali užpildytas švirkštas**



- **Nekratykite** užpildyto švirkšto.

Pakuotėje nėra:

- **1 alkoholiu suvilgyto tampono, marlės tampono ir pleistro**



- **Aštrių atliekų talpyklės**



A. Prieš pradėdami

1. Patikrinkite užpildytą švirkštą:

Patikrinkite tinkamumo laiką ant užpildyto švirkšto etiketės.

- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto pasibaigus jo tinkamumo laikui.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jeigu jis buvo nukritęs ant kieto paviršiaus. Užpildyto švirkšto viduje esančios dalys gali būti sulūžusios.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jeigu trūksta adatos dangtelio arba jis nesaugiai uždėtas.

2. Patikrinkite tirpalą:

Pažiūrėkite į užpildytame švirkšte esantį vaistą.

Vaistas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas, jame gali būti šiek tiek mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių.

- **Nevartokite** tirpalo, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei dalelės kitokios, nei nurodyta anksčiau.

3. Leiskite vaistui sušilti iki kambario temperatūros:

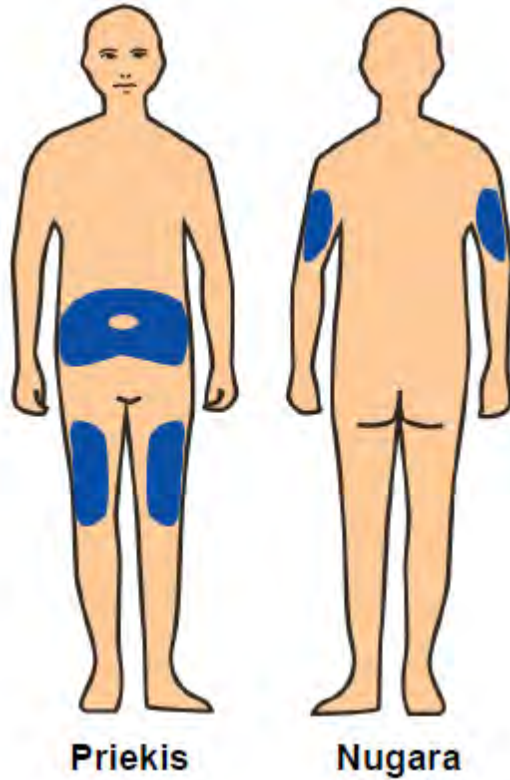
Išimkite vieną užpildytą švirkštą iš šaldytuvo ir palikite jį kambario temperatūroje ne mažiau

kaip 30 minučių prieš švirkštimą.

Tai svarbu, kad vaistą būtų lengviau ir patogiau sušvirkšti.

- **Nenuimkite** adatos dangtelio, kol nebūssite pasiruošę sušvirkšti.
- **Nenaudokite** šildymo šaltinių, pavyzdžiui, mikrobangų krosnelės arba karšto vandens, norėdami sušildyti Benepali.

4. Pasirinkite injekcijos vietą:



Benepali užpildytas švirkštas skirtas injekcijai po oda. Injekciją reikia atlikti į šlaunį, pilvą arba išorinę žasto dalį (žr. paveikslėlį kairėje).

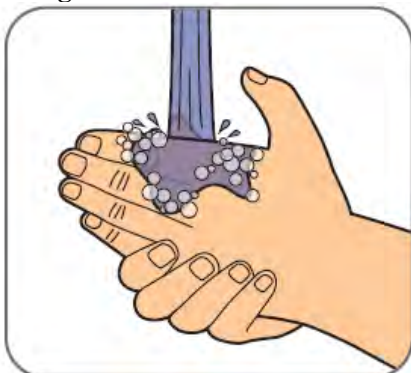
Keiskite kiekvienos injekcijos vietą.

Jeigu injekciją atliekate į pilvą, pasirinkite ne arčiau kaip 5 cm nuo bambos esančią vietą.

- **Neleiskite** į paraudusią, sukietėjusią, sumuštą ar skausmingą vietą.
- **Neleiskite** į randus arba strijas (tempimo žymes).
- Jeigu sergate žvyneline, **neleiskite** į pakeltos, sustorėjusios, raudonos ar pleiskanotos odos lopinėlius arba pažeistas vietas.

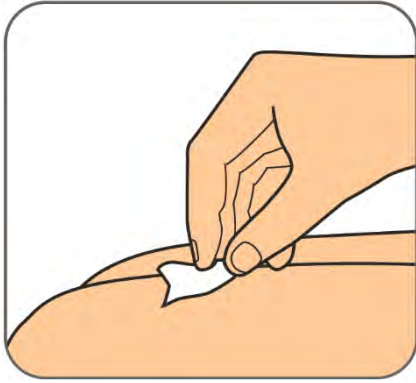
B. Injekcijos žingsniai

1 žingsnis:



Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

2 žingsnis:

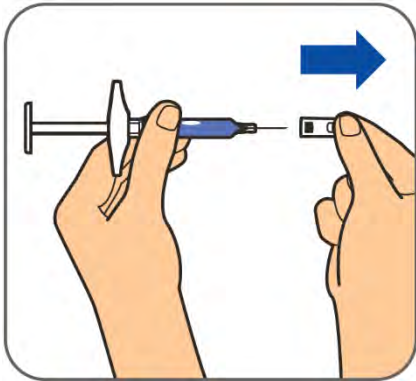


Nuvalykite injekcijos vietos odą alkoholyje suvilgytu tamponu.

Patarimų, kur pasirinkti injekcijos vietą, žr. skyrelyje „Pasirinkite injekcijos vietą“.

- Daugiau iki injekcijos šios vietos **nelieskite**.

3 žingsnis:

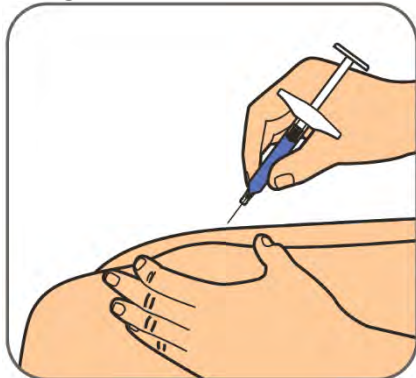


Tiesiu judesiu nuimkite adatos dangtelį ir išmeskite į šiukšlių dėžę arba aštrių atliekų talpyklę.

Kaip pasirinkti injekcijos vietą žr. „Pasirinkite injekcijos vietą“.

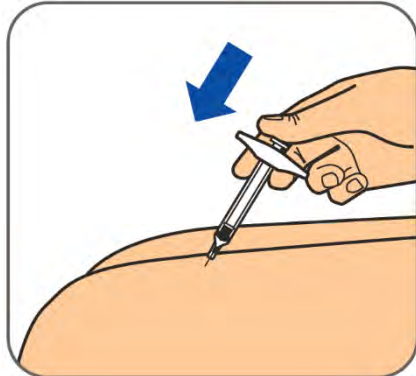
- **Nesukite ir nelenkite** adatos dantelio jį nuimdami, nes tai gali sugadinti adatą.
- **Nelieskite** stūmoklio koto nuimdami adatos dangtelį.
- **Niekada vėl neuždėkite dangtelio ant adatos.**

4 žingsnis:



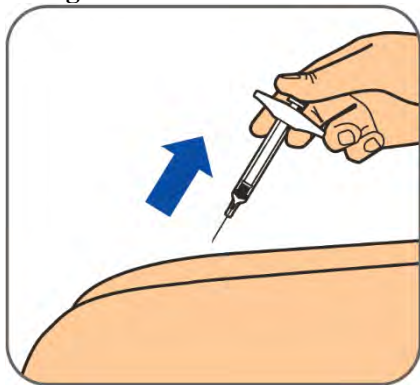
Švelniai suimkite odą į raukšlę išvalytoje injekcijos vietoje. Užpildytą švirkštą laikykite 45 laipsnių kampu odos atžvilgiu. Greitu kaip metant strėlytę judesiu įveskite visą adatą į odą. Kai visa adata įvesta po oda, galite laikomą odą atleisti.

5 žingsnis:



Stumdami stūmoklį lėtai sušvirkškite visą Benepali tirpalą.

6 žingsnis:



Kai švirkštas bus tuščias, atsargiai ištraukite adatą iš odos tuo pačiu kampu, kuriuo buvo įdurta.

- Ant adatos vėl uždėti apsauginio dangtelio **negalima**. Adata gali sužaloti, jeigu dangtelis bus uždėtas pakartotinai.

Tvarkymas:



Visą švirkštą išmeskite į tam skirtą aštrių atliekų talpyklę.

Pasitarkite su savo sveikatos priežiūros specialistu, kaip tinkamai išmesti pripildytą aštrių atliekų talpyklę. Aštrių atliekų talpyklę galima nusipirkti vietos vaistinėje.

- **Neišmeskite** aštrių atliekų talpyklės su buitinėmis atliekomis.
- **Neperdirbkite.**
- **Nenaudokite** pakartotinai Benepali užpildyto švirkšto.
- **Visuomet talpyklę laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.**

C. Injekcijos vietos priežiūra

Jeigu injekcijos vieta kraujuoja, prie injekcijos vietos prispauskite marlės tamponą.

- **Netrinkite** injekcijos vietos.

Prireikus injekcijos vietą galite uždengti pleistru.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Benepali 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte etanerceptas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas taip pat Jums duos paciento kortelę su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš gydymą Benepali ir gydymo metu.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų slaugomam vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų arba Jūsų slaugomo vaiko).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Benepali ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Benepali
3. Kaip vartoti Benepali
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Benepali
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija (žr. antroje lapo pusėje)

1. Kas yra Benepali ir kam jis vartojamas

Benepali sudėtyje yra veikliosios medžiagos etanercepto.

Benepali yra vaistas, gaminamas iš dviejų žmogaus baltymų. Organizme jis slopina kito baltymo, kuris sukelia uždegimą, aktyvumą. Benepali slopina su tam tikromis ligomis susijusį uždegimą.

Suaugusiesiems (vyresniems negu 18 metų) Benepali galima vartoti:

- vidutinio sunkumo arba sunkiam **reumatoidiniam artritui**;
- **psoriaziniam artritui**;
- sunkiam **ašiniam spondiloartritui**, įskaitant **ankilozinį spondilitą**;
- vidutinio sunkumo arba sunkiai **plokštelinei psoriazei** gydyti.

Kiekvienu atveju Benepali paprastai vartojamas, jeigu kiti plačiai vartojami preparatai buvo nepakankamai veiksmingi arba Jums netinka.

Reumatoidiniam artritui gydyti Benepali paprastai vartojamas kartu su metotreksatu, tačiau tuo atveju, jeigu metotreksatas Jums netinka, galima gydyti vien Benepali. Tiek gydant vien Benepali, tiek juo kartu su metotreksatu, gali lėčiau progresuoti reumatoidinio artrito sukeliamas sąnarių pažeidimas ir pagerėti gebėjimas užsiimti įprasta kasdiene veikla.

Psoriaziniu artritu su kelių sąnarių pažeidimais sergantiems pacientams Benepali gali pagerinti gebėjimą užsiimti įprasta kasdiene veikla.

Pacientams su keliais **dėl simetrinio artrito skaudančiais ar ištinusiais sąnariais** (pvz., rankų, riešų ir pėdų) Benepali gali sulėtinti ligos sukeltą struktūrinį šių sąnarių pažeidimą.

Benepali taip pat skiriamas šioms vaikų ir paauglių ligoms gydyti:

- Šių rūšių jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti, jeigu gydymas metotreksatu buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko:
 - poliartritas (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitęs oligoartritas pacientams nuo 2 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau.
 - psoriazinis artritas pacientams nuo 12 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau.
- su entezitu susijęs artritas pacientams nuo 12 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, jeigu gydymas kitais plačiai vartojamais vaistais buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko.
- sunki plokštelinė psoriazė 6 metų ir vyresniems pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, kurių organizmo reakcija į gydymą fototerapija arba kitais sisteminio poveikio preparatais buvo nepakankama (arba jie jo negalėjo vartoti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Benepali

Benepali vartoti negalima

- jeigu Jums ar Jūsų slaugomam vaikui yra **alergija etanerceptui** arba bet kuriai **pagalbinei šio vaisto medžiagai** (jos išvardytos 6 skyriuje); Jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Benepali injekcijas nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jums ar vaikui prasidėjo **sunki kraujo infekcija**, vadinama sepsiu, arba yra jos rizika. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jums ar vaikui yra **kokia nors infekcija**. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Benepali.

- **Alerginės reakcijos:** jeigu vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Benepali vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Infekcija ar operacija:** jeigu Jums ar vaikui atsiranda nauja infekcija arba bus atliekama kokia nors didelė operacija, gydytojas gali norėti stebėti gydymo Benepali eigą.
- **Infekcija ar diabetas:** jeigu Jums ar vaikui praeityje kartojosi infekcijos arba yra cukrinis diabetas ar kitos būklės, didinančios infekcijos riziką, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Infekcijos ar stebėjimas:** jeigu neseniai buvote išvykę už Europos ribų, pasakykite gydytojui. Jeigu Jums arba vaikui pasireiškė infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, drebulys ar kosulys, nedelsdami praneškite gydytojui. Jums ar vaikui nustojus vartoti Benepali, gydytojas gali nuspręsti toliau stebėti, ar Jums neatsiras infekcijų.
- **Tuberkuliozė:** kadangi pranešta apie Benepali vartojusiems pacientams pasireiškusios tuberkuliozės atvejus, prieš pradėdami gydymą Benepali gydytojas patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Šis patikrinimas gali apimti išsamią ligos istoriją, krūtinės ląstos rentgeno tyrimą ir tuberkulino tyrimą. Atliktus tyrimus reikia įrašyti į paciento kortelę. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei Jūs ar vaikas esate sirgę tuberkulioze arba glaudžiai kontaktavote su tuberkulioze sirgusiu asmeniu. Jeigu gydymo metu arba po gydymo pasireiškė tuberkuliozės simptomai (pvz., nepraeinantis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelis karščiavimas) arba kitos infekcijos simptomai, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- **Hepatitis B:** jeigu Jūs arba vaikas sergate arba esate sirgę hepatitu B, apie tai pasakykite gydytojui. Prieš pradėdami Jūsų ar vaiko gydymą Benepali, gydytojas turi patikrinti, ar nėra

hepatito B infekcijos. Gydant Benepali pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu, gali pakartotinai suaktyvėti hepatitas B. Jei taip atsitiks, nutraukite Benepali vartojimą.

- **Hepatitis C:** jeigu Jūs ar vaikas sergate hepatitu C, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti gydymą Benepali, jei infekcija pasunkės.
- **Kraujo sutrikimai:** reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei vartojant šį vaistą Jums ar vaikui atsiranda tokių požymių ar simptomų, pavyzdžiui, pastovus karščiavimas, ryklės skausmas, mėlynės, kraujavimas ar blyškumas. Tokie simptomai gali rodyti gyvybei potencialiai pavojingus kraujo sutrikimus, dėl kurių gali tekti nutraukti Benepali vartojimą.
- **Nervų sistemos ir akių sutrikimai:** jeigu Jūs arba vaikas sergate išsėtine skleroze, akių nervų uždegimu (optiniu neuritu) ar skersiniu mielitu (nugaros smegenų uždegimu), apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar gydymas Benepali tinka.
- **Stazinis širdies nepakankamumas:** jeigu Jums ar vaikui yra buvęs stazinis širdies nepakankamumas, apie tai pasakykite gydytojui, nes tokiu atveju Benepali reikia vartoti atsargiai.
- **Vėžys:** jeigu sergate arba kada nors sirgote limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžiu) arba kitos rūšies vėžiu, prieš pradėdant gydymą Benepali apie tai pasakykite gydytojui. Sunki reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kurių liga trunka ilgą laiką, gali būti didesnis už vidutinį limfomos atsiradimo pavojus. Benepali vartojantiems vaikams ir suaugusiesiems gali būti padidėjęs limfomos arba kitos rūšies vėžio atsiradimo pavojus. Kai kuriems vaikams ir paaugliams, vartojusiems etanerceptą arba kitų vaistų, veikiančių taip pat kaip etanerceptas, atsirado vėžys, įskaitant neįprastų rūšių vėžį, kuris kartais baigėsi mirtimi. Kai kuriems Benepali vartojantiems pacientams atsirado odos vėžys. Jeigu Jums ar vaikui atsirado odos išvaizdos pokyčių arba darinių ant odos, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Vėjaraupiai:** jeigu gydydamiesi Benepali Jūs arba vaikas galėjote apsikrėsti vėjaraupiais, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar tinka profilaktinis vėjaraupių gydymas.
- **Piktnaudžiavimas alkoholiu:** Benepali negalima vartoti hepatitui, kurį sukėlė piktnaudžiavimas alkoholiu, gydyti. Jeigu Jūs arba Jūsų globojamas vaikas anksčiau piktnaudžiavo alkoholiu, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Vegenerio granulomatozė:** Benepali nerekomenduojama vartoti retai uždegiminei ligai Vegenerio granulomatozei gydyti. Jeigu Jūs arba Jūsų globojamas vaikas sergate šia liga, pasitarkite su gydytoju.
- **Vaistai nuo diabeto:** jeigu Jūs arba vaikas sergate diabetu arba vartojate vaistus diabetui gydyti, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar gydymo Benepali metu Jums arba vaikui reikia vartoti mažiau vaistų nuo diabeto.
- **Skiepai:** kai kurių vakcinų, pavyzdžiui, geriamosios vakcinos nuo poliomielite, negalima skirti gydymo Benepali metu. Pasitarkite su gydytoju prieš Jums ar vaikui skiriant bet kokias vakcinas.

Vaikams ir paaugliams

Benepali negalima vartoti vaikams ir jaunesniems paaugliams, sveriantiems mažiau nei 62,5 kg.

- **Skiepijimas.** Jeigu įmanoma, prieš pradėdant vartoti Benepali, vaikas turi būti paskiepytas visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis. Kai kurių vakcinų, pavyzdžiui, geriamosios poliomielite vakcinos, gydantis Benepali vartoti negalima. Pasikonsultuokite su vaiko gydytoju prieš skiepijant vaiką kokiomis nors vakcinomis.

Benepali paprastai negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams arba sveriantiems mažiau nei 62,5 kg, kurie serga poliartritu arba išplitusiu oligoartritu, arba jaunesniems kaip 12 metų vaikams ar sveriantiems mažiau nei 62,5 kg, kurie serga su entezitu susijusiu artritu arba psoriazininiu artritu, arba jaunesniems kaip 6 metų vaikams ar sveriantiems mažiau nei 62,5 kg, kurie serga psoriaze.

Kiti vaistai ir Benepali

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant anakinrą, abataceptą arba sulfasalaziną), arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jums ar Jūsų vaikui **negalima** vartoti Benepali kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos anakinros arba abatacepto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti tinkamas kontracepcijos priemones, kad nepastotų gydymo Benepali metu ir tris savaites gydymui pasibaigus.

Nėštumo laikotarpiu Benepali galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina.

Jei Jūs nėštumo metu vartojote Benepali, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus. Vieno tyrimo duomenys rodo, kad apsigimimo atvejų pasitaikė daugiau, jei motina nėštumo metu vartojo etanercepto, palyginti su tomis motinomis, kurios nevarėjo etanercepto ar panašių vaistų (TNF antagonistų), tačiau ypatingų apsigimimo rūšių nebuvo nustatyta. Kitu tyrimu nenustatyta padidėjusios apsigimimų rizikos, jeigu motina nėštumo laikotarpiu vartojo etanerceptą. Gydytojas padės nuspręsti, ar gydymo nauda Jums didesnė nei galima žala kūdikiui. Pasitarkite su gydytoju, jei norite žindyti gydymo Benepali metu. Svarbu, kad prieš kūdikio skiepijimą kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams pasakytumėte, kad nėštumo ir žindymo metu vartojote Benepali.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra informacijos, kad Benepali veikia gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Benepali sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 50 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, kitaip tariant, jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Benepali

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu manote, kad Benepali veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartojimas suaugusiesiems (18 metų ir vyresniems)

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą

Įprastinė dozė – 50 mg vieną kartą per savaitę, sušvirksčiama po oda.

Visgi gydytojas gali nurodyti švirksšti Benepali kitokiu dažnumu.

Plokštelinė psoriazė

Įprastinė dozė – 50 mg vieną kartą per savaitę.

Taip pat galima skirti iki 12 savaitių vartoti po 50 mg dozę du kartus per savaitę, o po to vartoti 50 mg dozę kartą per savaitę.

Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į vaistą, gydytojas nuspręs, kiek laiko vartoti Benepali ir ar reikia atnaujinti gydymą. Jeigu po 12 savaitių Jūsų būklė nepagerėja, gydytojas gali nurodyti nutraukti šio vaisto vartojimą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dozė ir vartojimo dažnumas priklauso nuo vaiko ar paauglio kūno svorio ir ligos. Jūsų gydytojas nustatys tinkamą dozę Jūsų vaikui ir paskirs tinkamo stiprumo etanercepto dozę.

Vaikams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, galima skirti 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę, naudojant fiksuotos dozės užpildytą švirksštą arba užpildytą švirksitiklį.

Tiekiami kiti etanercepto vaistiniai preparatai tinkamomis vaikams dozėmis.

Gydant poliartritą arba išplitusį oligoartritą vyresniems kaip 2 metų pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, arba su entezitu susijusį artritą ar psoriazinį artritą pacientams nuo 12 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, įprastinė dozė yra 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Psoriaze sergantiems 6 metų ir vyresniems pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, įprastinė dozė yra 50 mg kartą per savaitę. Jei po 12 savaičių Benepali neturi įtakos vaiko būklei, gydytojas gali nurodyti Jums nutraukti šio vaisto vartojimą.

Gydytojas tiksliai nurodys Jums, kaip paruošti ir nustatyti reikiamą dozę.

Benepali vartojimo metodas ir būdas

Benepali švirkščiamas po oda (leisti po oda).

Išsamią instrukciją, kaip sušvirkšti Benepali tirpalą žr. 7 skyriuje „Vartojimo instrukcija“.

Benepali tirpalą maišyti su kokiais nors kitais vaistais negalima.

Kad būtų lengviau atsiminti, užsirašykite dienoraštyje, kuriomis savaitės dienomis Benepali reikės vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Benepali dozę?

Jei atsitiktinai sušvirkštėte didesnę vaisto dozę negu reikėjo (nesvarbu, ar vieną kartą sušvirkštėte per didelę dozę, ar vartojote vaistą per dažnai), **nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.**

Visada turėkite su savimi išorinę vaisto dėžutę, net jei ji yra tuščia.

Pamiršus pavartoti Benepali

Jei dozę pavartoti pamiršote įprastu laiku, švirkškite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, išskyrus tą atvejį, jeigu Jūsų kitos dozės vartojimo laikas yra kita diena. Tokiu atveju pamirštosios dozės švirkšti nereikia. Toliau vaistą švirkškite įprastinėmis dienomis. Jeigu jo pavartoti neprisiminsite iki kitos dozės vartojimo dienos, dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) vartoti negalima.

Nustojus vartoti Benepali

Nutraukus vartojimą, simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Jeigu atsiranda toliau išvardytų sutrikimų, Benepali toliau leisti negalima. **Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba nuvykite į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.**

- Sunku ryti arba kvėpuoti
- Veido, ryklės, rankų ar kojų patinimas
- Nervingumas ar nerimas, jaučiamas širdies plakimas, staigus odos paraudimas ir (arba) šilumos pojūtis
- Sunkus išbėrimas, niežulys, dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai)

Retai būna sunkių alerginių reakcijų. Bet kuris pirmiau išvardytų simptomų gali rodyti alerginę reakciją į Benepali, taigi nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pastebėjote bet kuri toliau išvardytą poveikį, Jums arba Jūsų vaikui gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

- **Sunkios infekcijos** (įskaitant pneumoniją, galias odos infekcijas, sąnarių infekcijas ir kraujo infekciją), požymiai, pavyzdžiui, karščiavimas, kuris gali pasireikšti kartu su kosuliu, dusuliu, šalčio krėtimu, silpnumu arba odos ar sąnarių srities karščiu, paraudimu, jautrumu, skausmu.
- **Kraujo sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, kraujavimas, mėlynės ar blyškumas.
- **Nervų sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, tirpimas ar dilgčiojimas, regos pokyčiai, akies skausmas arba pradedamas jausti kojų ar rankų silpnumas.
- **Širdies nepakankamumo** arba **širdies nepakankamumo pablogėjimo** požymiai, pavyzdžiui, nuovargis arba dusulys judant, kulkšnių patinimas, kaklo ir pilvo pilnumo pojūtis, dusulys ar kosulys naktį, melsvas nagų ir lūpų atspalvis.
- **Vėžio** požymiai: vėžys gali pažeisti bet kurią kūno vietą, įskaitant odą ir kraują, o galimi požymiai priklauso nuo vėžio rūšies ir vietos. Tokie požymiai gali būti kūno masės mažėjimas, karščiavimas, patinimas (su skausmu arba be skausmo), nuolatinis kosulys, odos gumbai arba augliai.
- **Autoimuninių reakcijų** (kai organizme gaminami antikūnai, kurie gali pažeisti normalius organizmo audinius) požymiai, pavyzdžiui: skausmas, niežulys, silpnumas ir sutrikęs kvėpavimas, mąstymas, jutimai arba regėjimas.
- Į sisteminę raudonąją vilkligę panašūs požymiai, pavyzdžiui: kūno masės pokyčiai, nuolatinis išbėrimas, karščiavimas, sąnarių ar raumenų skausmas arba nuovargis.
- **Kraujagyslių uždegimo** požymiai, pavyzdžiui: skausmas, karščiavimas, odos paraudimas ar šiltumas arba niežulys.

Minėtas šalutinis poveikis pasireiškia retai arba nedažnai, bet yra sunkus (kai kuris retai gali būti mirtinas). Jeigu atsiranda minėtas poveikis, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

Kitas šalutinis poveikis

Toliau išvardytas galimo Benepali šalutinio poveikio pasireiškimo dažnis nurodomas mažėjimo tvarka:

- **Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
Infekcijos (įskaitant peršalimą, sinusitą, bronchitą, šlapimo takų infekcijas, odos infekcijas), vaisto švirkštimo vietoje reakcijos (įskaitant kraujavimą, mėlynės, paraudimą, niežulį, skausmą ir patinimą) (jų atsiranda po pirmojo gydymo mėnesio rečiau; kai kuriems ligoniams pasireiškė reakcija vietoje, į kurią vaisto buvo leidžiama neseniai) ir galvos skausmas.
- **Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
Alerginės reakcijos; karščiavimas; išbėrimas; niežulys; antikūnai prieš normalų audinį (autoantikūnų susidarymas).
- **Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
Sunkios infekcijos (įskaitant pneumoniją, galias odos infekcijas, sąnarių infekcijas, kraujo infekciją ir įvairių organizmo vietų infekcijas); stazinio širdies nepakankamumo pablogėjimas; eritrocitų kiekio sumažėjimas, leukocitų kiekio sumažėjimas, neutrofilų (leukocitų rūšis) kiekio sumažėjimas; trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje; odos vėžys (išskyrus melanomą); lokalus odos patinimas (angioneurozinė edema); dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai); akių uždegimas; psoriazė (naujai prasidėjusi arba pasunkėjusi); kraujagyslių uždegimas, kuris pažeidžia daug organų; kraujo tyrimų, rodančių kepenų veiklą, rodmenų padidėjimas (pacientams, taip pat gydomiems metotreksatu, kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų rodmenys būna padidėję dažnai); pilvo spazmai ir skausmas, viduriavimas, svorio netekimas arba kraujo atsiradimas išmatose (žarnyno problemų požymiai).
- **Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)
sunkios alerginės reakcijos (įskaitant sunkų lokalų odos patinimą ir švokščiantį dusulį); limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžys); leukemija (kraujo vėžys, pažeidžiantis kaulų čiulpus); melanoma

(tam tikros rūšies odos vėžys); mišrus trombocitų, eritrocitų ir leukocitų kiekio sumažėjimas; nervų sistemos sutrikimai (pasireiškia žymus raumenų silpnumas ir į išsėtinės sklerozės, regos nervo uždegimo ar nugaros smegenų uždegimą panašūs požymiai ir simptomai); tuberkuliozė; naujai prasidėjęs stazinis širdies nepakankamumas; traukuliai; vilkligė arba į vilkligę panašus sindromas (gali būti tokių simptomų: pastovus išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas, nuovargis); odos išbėrimas, galintis sukelti sunkų odos pūslėtumą ir lupimąsi; uždegiminė kepenų liga, sukelta paties organizmo imuninės sistemos (autoimuninis hepatitas; pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, šis sutrikimas yra nedžnas); imuninės sistemos sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (sarkoidozė); plaučių uždegimas arba randėjimas (pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, plaučių uždegimas arba randėjimas yra nedžnas); lichenoidinės reakcijos (niežintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje; oportunistinės infekcijos (apimančios tuberkuliozė ir kitas infekcijas, kurios pasireiškia sumažėjus atsparumui ligai); daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas); odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas); nervų pažeidimas, įskaitant *Guillain-Barré* sindromą (sunkią būklę, kuri gali paveikti kvėpavimą ir pažeisti kūno organus).

- **Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)
Svarbiausių kraujo ląstelių gamybos kaulų čiulpuose nepakankamumas; toksinė epidermio nekrolizė (gyvybei pavojinga odos būklė).
- **Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikros rūšies odos vėžys); Kapoši sarkoma (retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai); per didelė leukocitų aktyvacija, susijusi su uždegimu (makrofagų aktyvacijos sindromas); hepatito B paūmėjimas (kepenų infekcija); būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (raumenų uždegimas ir silpnumas, kartu su odos bėrimu); listeriozė (bakterinė infekcija); inkstuose esančių smulkių filtrų pažeidimas, dėl kurio sutrinka inkstų veikla (glomerulonefritas).

Šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis ir jo dažnis vaikams ir paaugliams buvo panašus į aprašytą pirmiau.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Benepali

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant užpildyto švirkšto dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išėmę švirkštą iš šaldytuvo **palaukite maždaug 30 min., kol švirkšte esantis Benepali tirpalas sušils iki kambario temperatūros**. Kitokiu būdu nešildykite. Po to rekomenduojama iš karto vartoti.

Prieš ruošiant Benepali tirpalą, Benepali galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje vieną iki 31 dienos laikotarpį, po kurio jo šaldytuve laikyti nebegalima. Jei per 31 dieną

nuo išėmimo iš šaldytuvo Benepali nebuvo suvartotas, jį reikia išmesti. Rekomenduojama užrašyti išėmimo iš šaldytuvo datą ir datą, po kurios Benepali reikia išmesti (ne vėliau kaip praėjus 31 dienai po išėmimo iš šaldytuvo).

Patikrinkite švirkšte esantį tirpalą. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas, jame gali būti šiek tiek mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių. Tokia išvaizda yra įprasta Benepali. Pastebėjus, kad tirpalo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei dalelės kitokios, nei nurodyta pirmiau, šio vaisto vartoti negalima. Jei esate susirūpinęs dėl tirpalo išvaizdos, kreipkitės pagalbos į vaistininką.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Benepali sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra etanerceptas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 50 mg etanercepto.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyriuje „Benepali sudėtyje yra natrio“).

Benepali išvaizda ir kiekis pakuotėje

Benepali tiekiamas kaip užpildytas švirkštas, kuriame yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šviesiai geltonas injekcinis tirpalas (injekcija).

Benepali tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 4 užpildyti švirkštai ir sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 3 dėžutės, kurių kiekvienoje yra 4 užpildyti švirkštai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

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

Ewopharma AG Representative Office
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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

7. Vartojimo instrukcijos

Prieš vartodami Benepali ir kiekvieną kartą gaudami vaistinį preparatą pagal receptą, perskaitykite vartojimo instrukciją, nes joje gali būti pateikiama nauja informacija.

- **Nebandykite** susišvirkšti patys, nebent gydytojas arba slaugytoja parodė, kaip atlikti injekciją.

Vienkartiniame užpildytame švirkšte yra viena 50 mg Benepali dozė.

Pasirinkite gerai apšviestą, švarų paviršių ir susirinkite visą reikiamą įrangą:

- **Naujas Benepali užpildytas švirkštas**



- **Nekratykite** užpildyto švirkšto.

Pakuotėje nėra:

- **1 alkoholiu suvilgyto tampono, marlės tampono ir pleistro**



- **Aštrių atliekų talpyklės**



A. Prieš pradėdami

1. Patikrinkite užpildytą švirkštą:

Patikrinkite tinkamumo laiką ant užpildyto švirkšto etiketės.

- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto pasibaigus jo tinkamumo laikui.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jeigu jis buvo nukritęs ant kieto paviršiaus. Užpildyto švirkšto viduje esančios dalys gali būti sulūžusios.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jeigu trūksta adatos dangtelio arba jis nesaugiai uždėtas.

2. Patikrinkite tirpalą:

Pažiūrėkite į užpildytame švirkšte esantį vaistą.

Vaistas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas, jame gali būti šiek tiek mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių.

- **Nevartokite** tirpalo, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei dalelės kitokios, nei nurodyta anksčiau.

3. Leiskite vaistui sušilti iki kambario temperatūros:

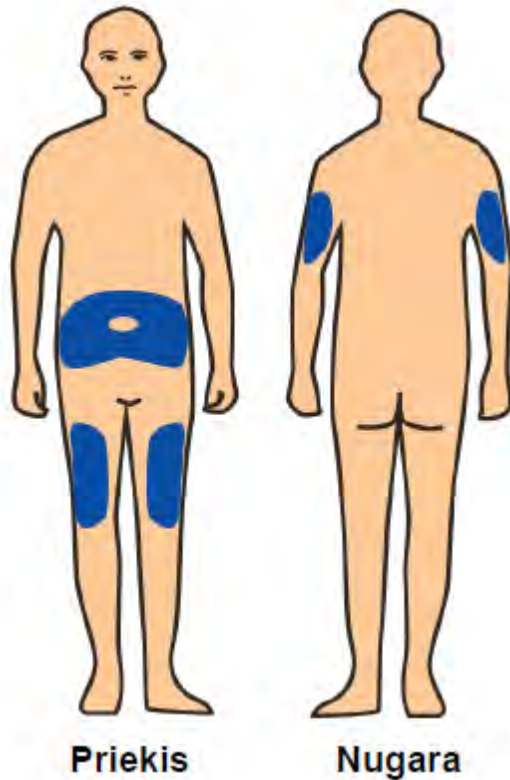
Išimkite vieną užpildytą švirkštą iš šaldytuvo ir palikite jį kambario temperatūroje ne mažiau

kaip 30 minučių prieš švirkštimą.

Tai svarbu, kad vaistą būtų lengviau ir patogiau sušvirkšti.

- **Nenuimkite** adatos dangtelio, kol nebūssite pasiruošę sušvirkšti.
- **Nenaudokite** šildymo šaltinių, pavyzdžiui, mikrobangų krosnelės arba karšto vandens, norėdami sušildyti Benepali.

4. Pasirinkite injekcijos vietą:



Benepali užpildytas švirkštas skirtas injekcijai po oda. Injekciją reikia atlikti į šlaunį, pilvą arba išorinę žasto dalį (žr. paveikslėlį kairėje).

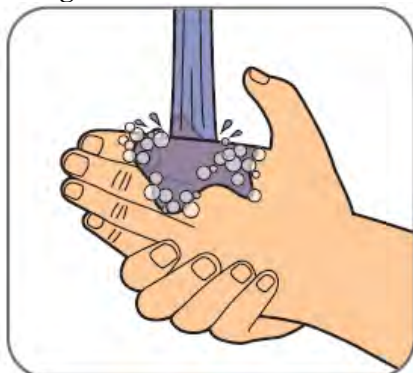
Keiskite kiekvienos injekcijos vietą.

Jeigu injekciją atliekate į pilvą, pasirinkite ne arčiau kaip 5 cm nuo bambos esančią vietą.

- **Neleiskite** į paraudusią, sukietėjusią, sumuštą ar skausmingą vietą.
- **Neleiskite** į randus arba strijas (tempimo žymes).
- Jeigu sergate žvyneline, **neleiskite** į pakeltos, sustorėjusios, raudonos ar pleiskanotos odos lopinėlius arba pažeistas vietas.

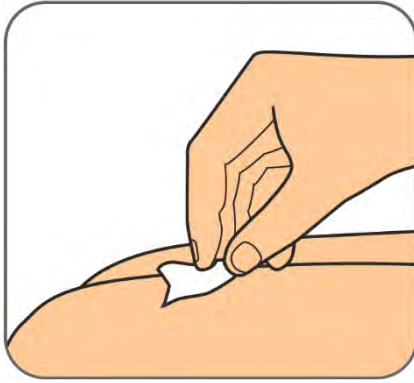
B. Injekcijos žingsniai

1 žingsnis:



Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

2 žingsnis:

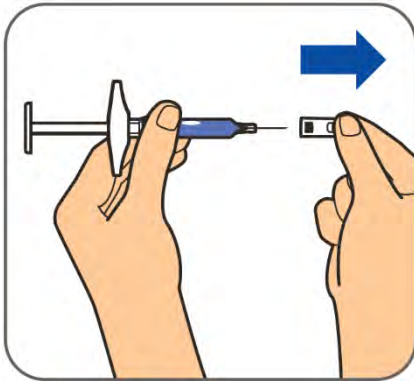


Nuvalykite injekcijos vietos odą alkoholyje suvilgytu tamponu.

Patarimų, kur pasirinkti injekcijos vietą, žr. skyrelyje „Pasirinkite injekcijos vietą“.

- Daugiau iki injekcijos šios vietos **nelieskite**.

3 žingsnis:



Tiesiu judesiu nuimkite adatos dangtelį ir išmeskite į šiukšlių dėžę arba aštrių atliekų talpyklę.

Kaip pasirinkti injekcijos vietą žr. „Pasirinkite injekcijos vietą“.

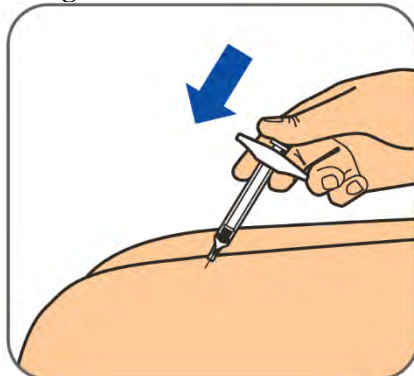
- **Nesukite ir nelenkite** adatos dantelio jį nuimdami, nes tai gali sugadinti adatą.
- **Nelieskite** stūmoklio koto nuimdami adatos dangtelį.
- **Niekada vėl neuždėkite dangtelio ant adatos.**

4 žingsnis:



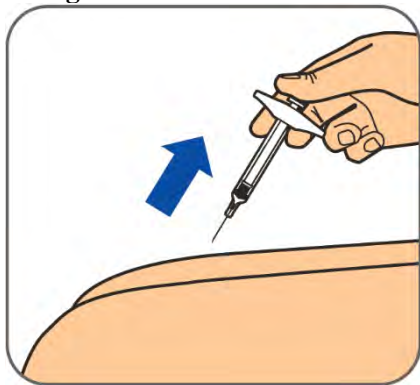
Švelniai suimkite odą į raukšlę išvalytoje injekcijos vietoje. Užpildytą švirkštą laikykite 45 laipsnių kampu odos atžvilgiu. Greitu kaip metant strėlytę judesiu įveskite visą adatą į odą. Kai visa adata įvesta po oda, galite laikomą odą atleisti.

5 žingsnis:



Stumdami stūmoklį lėtai sušvirkškite visą Benepali tirpalą.

6 žingsnis:



Kai švirkštas bus tuščias, atsargiai ištraukite adatą iš odos tuo pačiu kampu, kuriuo buvo įdurta.

- Ant adatos vėl uždėti apsauginio dangtelio **negalima**. Adata gali sužaloti, jeigu dangtelis bus uždėtas pakartotinai.

Tvarkymas:



Visą švirkštą išmeskite į tam skirtą aštrių atliekų talpyklę.

Pasitarkite su savo sveikatos priežiūros specialistu, kaip tinkamai išmesti pripildytą aštrių atliekų talpyklę. Aštrių atliekų talpyklę galima nusipirkti vietos vaistinėje.

- **Neišmeskite** aštrių atliekų talpyklės su buitinėmis atliekomis.
- **Neperdirbkite.**
- **Nenaudokite** pakartotinai Benepali užpildyto švirkšto.
- **Visuomet talpyklę laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.**

C. Injekcijos vietos priežiūra

Jeigu injekcijos vieta kraujuoja, prie injekcijos vietos prispauskite marlės tamponą.

- **Netrinkite** injekcijos vietos.

Prireikus injekcijos vietą galite uždengti pleistru.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Benepali 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje etanerceptas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas taip pat Jums duos paciento kortelę su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš gydymą Benepali ir gydymo metu.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų slaugomam vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų arba Jūsų slaugomo vaiko).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Benepali ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Benepali
3. Kaip vartoti Benepali
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Benepali
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija (žr. antroje lapo pusėje)

1. Kas yra Benepali ir kam jis vartojamas

Benepali sudėtyje yra veikliosios medžiagos etanercepto.

Benepali yra vaistas, gaminamas iš dviejų žmogaus baltymų. Organizme jis slopina kito baltymo, kuris sukelia uždegimą, aktyvumą. Benepali slopina su tam tikromis ligomis susijusį uždegimą.

Suaugusiesiems (vyresniems negu 18 metų) Benepali galima vartoti:

- vidutinio sunkumo arba sunkiam **reumatoidiniam artritui**;
- **psoriaziniam artritui**;
- sunkiam **ašiniam spondiloartritui**, įskaitant **ankilozinį spondilitą**;
- vidutinio sunkumo arba sunkiai **plokštelinei psoriazei** gydyti.

Kiekvienu atveju Benepali paprastai vartojamas, jeigu kiti plačiai vartojami preparatai buvo nepakankamai veiksmingi arba Jums netinka.

Reumatoidiniam artritui gydyti Benepali paprastai vartojamas kartu su metotreksatu, tačiau tuo atveju, jeigu metotreksatas Jums netinka, galima gydyti vien Benepali. Tiek gydant vien Benepali, tiek juo kartu su metotreksatu, gali lėčiau progresuoti reumatoidinio artrito sukeliamas sąnarių pažeidimas ir pagerėti gebėjimas užsiimti įprasta kasdiene veikla.

Psoriazinio artritu su keliu sąnarių pažeidimais sergantiems pacientams Benepali gali pagerinti gebėjimą užsiimti įprasta kasdiene veikla.

Pacientams su keliais **dėl simetrinio artrito skaudančiais ar ištinusiais sąnariais** (pvz., rankų, riešų ir pėdų) Benepali gali sulėtinti ligos sukeltą struktūrinį šių sąnarių pažeidimą.

Benepali taip pat skiriamas šioms vaikų ir paauglių ligoms gydyti:

- Šių rūšių jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti, jeigu gydymas metotreksatu buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko:
 - poliartritas (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitęs oligoartritas pacientams nuo 2 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau.
 - psoriazinis artritas pacientams nuo 12 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau.
- su entezitu susijęs artritas pacientams nuo 12 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, jeigu gydymas kitais plačiai vartojamais vaistais buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko.
- sunki plokštelinė psoriazė 6 metų ir vyresniems pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, kurių organizmo reakcija į gydymą fototerapija arba kitais sisteminio poveikio preparatais buvo nepakankama (arba jie jo negalėjo vartoti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Benepali

Benepali vartoti negalima

- jeigu Jums ar Jūsų slaugomam vaikui yra **alergija etanerceptui** arba bet kuriai **pagalbinei šio vaisto medžiagai** (jos išvardytos 6 skyriuje); Jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, spaudimas krūtinėje, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Benepali injekcijas nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jums ar vaikui prasidėjo **sunki kraujo infekcija**, vadinama sepsiu, arba yra jos rizika. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jums ar vaikui yra **kokia nors infekcija**. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Benepali.

- **Alerginės reakcijos:** jeigu vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Benepali vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Infekcija ar operacija:** jeigu Jums ar vaikui atsiranda nauja infekcija arba bus atliekama kokia nors didelė operacija, gydytojas gali norėti stebėti gydymo Benepali eigą.
- **Infekcija ar diabetas:** jeigu Jums ar vaikui praeityje kartojosi infekcijos arba yra cukrinis diabetas ar kitos būklės, didinančios infekcijos riziką, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Infekcijos ar stebėjimas:** jeigu neseniai buvote išvykę už Europos ribų, pasakykite gydytojui. Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, drebulys ar kosulys, nedelsdami praneškite gydytojui. Jums arba vaikui nustojus vartoti Benepali, gydytojas gali nuspręsti toliau stebėti, ar Jums neatsiras infekcijų.
- **Tuberkuliozė:** kadangi pranešta apie Benepali vartojusiems pacientams pasireiškusios tuberkuliozės atvejus, prieš pradėdami gydymą Benepali gydytojas patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Šis patikrinimas gali apimti išsamią ligos istoriją, krūtinės ląstos rentgeno tyrimą ir tuberkulino tyrimą. Atliktus tyrimus reikia įrašyti į paciento kortelę. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei Jūs ar vaikas esate sirgę tuberkulioze arba glaudžiai kontaktavote su tuberkulioze sirgusiu asmeniu. Jeigu gydymo metu arba po gydymo pasireiškė tuberkuliozės simptomai (pvz., nepraeinantis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelis karščiavimas) arba kitos infekcijos simptomai, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- **Hepatitas B:** jeigu Jūs arba vaikas sergate arba esate sirgę hepatitu B, apie tai pasakykite gydytojui. Prieš pradėdami Jūsų ar vaiko gydymą Benepali, gydytojas turi patikrinti, ar nėra

hepatito B infekcijos. Gydant Benepali pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu, gali pakartotinai suaktyvėti hepatitas B. Jei taip atsitiks, nutraukite Benepali vartojimą.

- **Hepatitis C:** jeigu Jūs ar vaikas sergate hepatitu C, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti gydymą Benepali, jei infekcija pasunkės.
- **Kraujo sutrikimai:** reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei vartojant šį vaistą Jums ar vaikui atsiranda tokių požymių ar simptomų, pavyzdžiui, pastovus karščiavimas, ryklės skausmas, mėlynės, kraujavimas ar blyškumas. Tokie simptomai gali rodyti gyvybei potencialiai pavojingus kraujo sutrikimus, dėl kurių gali tekti nutraukti Benepali vartojimą.
- **Nervų sistemos ir akių sutrikimai:** jeigu Jūs arba vaikas sergate išsėtine skleroze, akių nervų uždegimu (optiniu neuritu) ar skersiniu mielitu (nugaros smegenų uždegimu), apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar gydymas Benepali tinka.
- **Stazinis širdies nepakankamumas:** jeigu Jums arba vaikui yra buvęs stazinis širdies nepakankamumas, apie tai pasakykite gydytojui, nes tokiu atveju Benepali reikia vartoti atsargiai.
- **Vėžys:** jeigu sergate arba kada nors sirgote limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžiu) arba kitos rūšies vėžiu, prieš pradėdant gydymą Benepali apie tai pasakykite gydytojui. Sunkių reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kurių liga trunka ilgą laiką, gali būti didesnis už vidutinį limfomos atsiradimo pavojus. Benepali vartojantiems vaikams ir suaugusiesiems gali būti padidėjęs limfomos arba kitos rūšies vėžio atsiradimo pavojus. Kai kuriems vaikams ir paaugliams, vartojusiems etanerceptą arba kitų vaistų, veikiančių taip pat kaip etanerceptas, atsirado vėžys, įskaitant neįprastų rūšių vėžį, kuris kartais baigėsi mirtimi. Kai kuriems Benepali vartojantiems pacientams atsirado odos vėžys. Jeigu Jums arba vaikui atsirado odos išvaizdos pokyčių arba darinių ant odos, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Vėjaraupiai:** jeigu gydymiesi Benepali Jūs arba Jūsų vaikas galėjote apsikrėsti galėjo apsikrėsti vėjaraupiais, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar tinka profilaktinis vėjaraupių gydymas.
- **Piktnaudžiavimas alkoholiu:** Benepali negalima vartoti hepatitui, kurį sukėlė piktnaudžiavimas alkoholiu, gydyti. Jeigu Jūs arba Jūsų globojamas vaikas anksčiau piktnaudžiavo alkoholiu, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Vegenerio granulomatozė:** Benepali nerekomenduojama vartoti retai uždegiminei ligai Vegenerio granulomatozei gydyti. Jeigu Jūs arba Jūsų globojamas vaikas sergate šia liga, pasitarkite su gydytoju.
- **Vaistai nuo diabeto:** jeigu Jūs arba vaikas sergate diabetu arba vartojate vaistus diabetui gydyti, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar gydymo Benepali metu Jums arba vaikui reikia vartoti mažiau vaistų nuo diabeto.
- **Skiepai:** kai kurių vakcinų, pavyzdžiui, geriamosios vakcinės nuo poliomielite, negalima skirti gydymo Benepali metu. Pasitarkite su gydytoju prieš Jums ar vaikui skiriant bet kokias vakcinas.

Vaikams ir paaugliams

Benepali negalima vartoti vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 62,5 kg.

- **Skiepijimas.** Jeigu įmanoma, prieš pradėdant vartoti Benepali, vaikas turi būti paskiepytas visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis. Kai kurių vakcinų, pavyzdžiui, geriamosios poliomielite vakcinės, gydantis Benepali vartoti negalima. Pasikonsultuokite su vaiko gydytoju prieš skiepijant vaiką kokiomis nors vakcinomis.

Benepali paprastai negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams arba sveriantiems mažiau nei 62,5 kg, kurie serga poliartikuliariniu jaunatviniu (juveniliniu) idiopatininiu artritu arba išplitusiu oligoartritu, arba jaunesniems kaip 12 metų vaikams ar sveriantiems mažiau nei 62,5 kg, kurie serga su entezitu susijusiu artritu arba psoriazinu artritu, arba jaunesniems kaip 6 metų paaugliams ar sveriantiems mažiau nei 62,5 kg, kurie serga psoriaze.

Kiti vaistai ir Benepali

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant anakinrą, abataceptą arba sulfasalaziną) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jums arba Jūsų vaikui **negalima** vartoti Benepali kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos anakinros arba abatacepto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti tinkamas kontracepcijos priemones, kad nepastotų gydymo Benepali metu ir tris savaites gydymui pasibaigus.

Nėštumo laikotarpiu Benepali galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina.

Jei Jūs nėštumo metu vartojote Benepali, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus. Vieno tyrimo duomenys rodo, kad apsigimimo atvejų pasitaikė daugiau, jei motina nėštumo metu vartojo etanercepto, palyginti su tomis motinomis, kurios nevarėjo etanercepto ar panašių vaistų (TNF antagonistų), tačiau ypatingų apsigimimo rūšių nebuvo nustatyta. Kitu tyrimu nenustatyta padidėjusios apsigimimų rizikos, jeigu motina nėštumo laikotarpiu vartojo etanerceptą. Gydytojas padės nuspręsti, ar gydymo nauda Jums didesnė nei galima žala kūdikiui. Pasitarkite su gydytoju, jei norite žindyti gydymo Benepali metu. Svarbu, kad prieš kūdikio skiepimą kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams pasakytumėte, kad nėštumo ir žindymo metu vartojote Benepali.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra informacijos, kad Benepali veikia gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Benepali sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 50 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, kitaip tariant, jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Benepali

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu manote, kad Benepali veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartojimas suaugusiesiems (18 metų ir vyresniems)

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą

Įprastinė dozė – 50 mg vieną kartą per savaitę, sušvirkščijama po oda.

Visgi gydytojas gali nurodyti švirkšti Benepali kitokiu dažnumu.

Plokštelinė psoriazė

Įprastinė dozė – 50 mg vieną kartą per savaitę.

Taip pat galima skirti iki 12 savaičių vartoti po 50 mg dozę du kartus per savaitę, o po to vartoti 50 mg dozę kartą per savaitę.

Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į vaistą, gydytojas nuspręs, kiek laiko vartoti Benepali ir ar reikia atnaujinti gydymą. Jeigu po 12 savaičių Jūsų būklė nepagerėja, gydytojas gali nurodyti nutraukti šio vaisto vartojimą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dozė ir vartojimo dažnumas priklauso nuo vaiko ar paauglio kūno svorio ir ligos. Jūsų gydytojas nustatys tinkamą dozę Jūsų vaikui ir paskirs tinkamo stiprumo etanercepto dozę.

Vaikams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, galima skirti 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę, naudojant fiksuotos dozės užpildytą švirkštą arba užpildytą švirkštiklį.

Tiekiami kiti etanercepto vaistiniai preparatai tinkamomis vaikams dozėmis.

Gydant poliartritą arba išplitusį oligoartritą vyresniems kaip 2 metų pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, arba su entezitu susijusį artritą ar psoriazinį artritą pacientams nuo 12 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, įprastinė dozė yra 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Psoriaze sergantiems 6 metų ir vyresniems pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, įprastinė dozė yra 50 mg kartą per savaitę. Jei po 12 savaičių Benepali neturi įtakos vaiko būklei, gydytojas gali nurodyti Jums nutraukti šio vaisto vartojimą.

Gydytojas tiksliai nurodys Jums, kaip paruošti ir nustatyti reikiamą dozę.

Benepali vartojimo metodas ir būdas

Benepali švirškiamas po oda (leisti po oda).

Išsamią instrukciją, kaip sušvirškinti Benepali tirpalą žr. 7 skyriuje „Vartojimo instrukcija“.

Benepali tirpalą maišyti su kokiais nors kitais vaistais negalima.

Kad būtų lengviau atsiminti, užsirašykite dienoraštyje, kuriomis savaitės dienomis Benepali reikės vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Benepali dozę?

Jei atsitiktinai sušvirškėtė didesnę vaisto dozę negu reikėjo (nesvarbu, ar vieną kartą sušvirškėtė per didelę dozę, ar vartojote vaistą per dažnai), **nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.** Visada turėkite su savimi išorinę vaisto dėžutę, net jei ji yra tuščia.

Pamiršus pavartoti Benepali

Jei dozę pavartoti pamiršote įprastu laiku, švirškite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, išskyrus tą atvejį, jeigu Jūsų kitos dozės vartojimo laikas yra kita diena. Tokiu atveju pamirštosios dozės švirškinti nereikia. Toliau vaistą švirškite įprastinėmis dienomis. Jeigu jo pavartoti neprisiminsite iki kitos dozės vartojimo dienos, dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) vartoti negalima.

Nustojus vartoti Benepali

Nutraukus vartojimą, simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Jeigu atsiranda toliau išvardytų sutrikimų, Benepali toliau leisti negalima. **Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba nuvykite į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.**

- Sunku ryti arba kvėpuoti
- Veido, ryklės, rankų ar kojų patinimas
- Nervingumas ar nerimas, jaučiamas širdies plakimas, staigus odos paraudimas ir (arba) šilumos pojūtis
- Sunkus išbėrimas, niežulys, dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai)

Retai būna sunkių alerginių reakcijų. Bet kuris pirmiau išvardytų simptomų gali rodyti alerginę reakciją į Benepali, taigi nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau išvardytą poveikį, Jums ar vaikui gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

- **Sunkios infekcijos** (įskaitant pneumoniją, galias odos infekcijas, sąnarių infekcijas ir kraujo infekciją), požymiai, pavyzdžiui, karščiavimas, kuris gali pasireikšti kartu su kosuliu, dusuliu, šalčio krėtimu, silpnumu arba odos ar sąnarių srities karščiu, paraudimu, jautrumu, skausmu.
- **Kraujo sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, kraujavimas, mėlynės ar blyškumas.
- **Nervų sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, tirpimas ar dilgčiojimas, regos pokyčiai, akies skausmas arba pradedamas jausti kojų ar rankų silpnumas.
- **Širdies nepakankamumo** arba **širdies nepakankamumo pablogėjimo** požymiai, pavyzdžiui, nuovargis arba dusulys judant, kulkšnių patinimas, kaklo ir pilvo pilnumo pojūtis, dusulys ar kosulys naktį, melsvas nagų ir lūpų atspalvis.
- **Vėžio** požymiai: vėžys gali pažeisti bet kurią kūno vietą, įskaitant odą ir kraują, o galimi požymiai priklauso nuo vėžio rūšies ir vietos. Tokie požymiai gali būti kūno masės mažėjimas, karščiavimas, patinimas (su skausmu arba be skausmo), nuolatinis kosulys, odos gumbai arba augliai.
- **Autoimuninių reakcijų** (kai organizme gaminami antikūnai, kurie gali pažeisti normalius organizmo audinius) požymiai, pavyzdžiui: skausmas, niežulys, silpnumas ir sutrikęs kvėpavimas, mąstymas, jutimai arba regėjimas.
- Į sisteminę raudonąją vilkligę panašūs požymiai, pavyzdžiui: kūno masės pokyčiai, nuolatinis išbėrimas, karščiavimas, sąnarių ar raumenų skausmas arba nuovargis.
- **Kraujagyslių uždegimo** požymiai, pavyzdžiui: skausmas, karščiavimas, odos paraudimas ar šiltumas arba niežulys.

Minėtas šalutinis poveikis pasireiškia retai arba nedažnai, bet yra sunkus (kai kuris retai gali būti mirtinas). Jeigu atsiranda minėtas poveikis, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

Kitas šalutinis poveikis

Toliau išvardytas galimo Benepali šalutinio poveikio pasireiškimo dažnis nurodomas mažėjimo tvarka:

- **Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
Infekcijos (įskaitant peršalimą, sinusitą, bronchitą, šlapimo takų infekcijas, odos infekcijas): vaisto švirkštimo vietoje reakcijos (įskaitant kraujavimą, mėlynės, paraudimą, niežulį, skausmą ir patinimą) (jų atsiranda po pirmojo gydymo mėnesio rečiau; kai kuriems ligoniams pasireiškė reakcija vietoje, į kurią vaisto buvo leidžiama neseniai) ir galvos skausmas.
- **Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
Alerginės reakcijos; karščiavimas; išbėrimas, niežulys; antikūnai prieš normalų audinį (autoantikūnų susidarymas).
- **Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
Sunkios infekcijos (įskaitant pneumoniją, galias odos infekcijas, sąnarių infekcijas, kraujo infekciją ir įvairių organizmo vietų infekcijas); stazinio širdies nepakankamumo pablogėjimas; eritrocitų kiekio sumažėjimas, leukocitų kiekio sumažėjimas, neutrofilų (leukocitų rūšis) kiekio sumažėjimas; trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje; odos vėžys (išskyrus melanomą); lokalus odos patinimas (angioneurozinė edema); dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai); akių uždegimas; psoriazė (naujai prasidėjusi arba pasunkėjusi); kraujagyslių uždegimas, kuris pažeidžia daug organų; kraujo tyrimų, rodančių kepenų veiklą, rodmenų padidėjimas (pacientams, taip pat gydomiems metotreksatu, kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų rodmenys būna padidėję dažnai); pilvo spazmai ir skausmas, viduriavimas, svorio netekimas arba kraujo atsiradimas išmatose (žarnyno problemų požymiai).
- **Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

Sunkios alerginės reakcijos (įskaitant sunkų lokalų odos patinimą ir švokščiantį dusulį); limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžys); leukemija (kraujo vėžys, pažeidžiantis kaulų čiulpus); melanoma (tam tikros rūšies odos vėžys); mišrus trombocitų, eritrocitų ir leukocitų kiekio sumažėjimas; nervų sistemos sutrikimai (pasireiškia žymus raumenų silpnumas ir į išsėtinės sklerozės, regos nervo uždegimo ar nugaros smegenų uždegimą panašūs požymiai ir simptomai); tuberkuliozė; naujai prasidėjęs stazinis širdies nepakankamumas; traukuliai; vilkligė arba į vilkligę panašus sindromas (gali būti tokių simptomų: pastovus išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas, nuovargis); odos išbėrimas, galintis sukelti sunkų odos pūslėtumą ir lupimąsi; uždegiminė kepenų liga, sukelta paties organizmo imuninės sistemos (autoimuninis hepatitas; pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, šis sutrikimas yra nedžnas); imuninės sistemos sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (sarkoidozė); plaučių uždegimas arba randėjimas (pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, plaučių uždegimas arba randėjimas yra nedžnas); lichenoidinės reakcijos (niežtintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje; oportunistinės infekcijos (apimančios tuberkuliozė ir kitas infekcijas, kurios pasireiškia sumažėjus atsparumui ligai); daugiaformė eritema (uždegiminis odos išbėrimas); odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas); nervų pažeidimas, įskaitant *Guillain-Barré* sindromą (sunkią būklę, kuri gali paveikti kvėpavimą ir pažeisti kūno organus).

- **Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)
Svarbiausių kraujo ląstelių gamybos kaulų čiulpuose nepakankamumas; toksinė epidermio nekrolizė (gyvybei pavojinga odos būklė).
- **Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikros rūšies odos vėžys); Kapoši sarkoma (retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai); per didelė leukocitų aktyvacija, susijusi su uždegimu (makrofagų aktyvacijos sindromas); hepatito B paūmėjimas (kepenų infekcija); būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (raumenų uždegimas ir silpnumas, kartu su odos bėrimu); listeriozė (bakterinė infekcija); inkstuose esančių smulkių filtrų pažeidimas, dėl kurio sutrinka inkstų veikla (glomerulonefritas).

Šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis ir jo dažnis vaikams ir paaugliams buvo panašus į aprašytą pirmiau.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Benepali

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant užpildyto švirkštiklio dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštikius laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išėmę švirkštiklį iš šaldytuvo **palaukite maždaug 30 min., kol švirkštiklyje esantis Benepali tirpalas sušils iki kambario temperatūros**. Kitokiu būdu nešildykite. Po to rekomenduojama iš karto vartoti.

Prieš ruošiant Benepali tirpalą, Benepali galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje vieną iki 31 dienos laikotarpį, po kurio šaldytuve laikyti nebegalima. Jei per 31 dieną nuo išėmimo iš šaldytuvo Benepali nebuvo suvartotas, jį reikia išmesti. Rekomenduojama užrašyti išėmimo iš šaldytuvo datą ir datą, po kurios Benepali reikia išmesti (ne vėliau kaip praėjus 31 dienai po išėmimo iš šaldytuvo).

Patikrinkite švirkštiklyje esantį tirpalą žiūrėdami per skaidrų kontrolinį langelį. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas, jame gali būti šiek tiek mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių. Tokia išvaizda yra įprasta Benepali. Pastebėjus, kad tirpalo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei dalelės kitokios, nei nurodyta pirmiau, šio vaisto vartoti negalima. Jei esate susirūpinęs dėl tirpalo išvaizdos, kreipkitės pagalbos į vaistininką.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Benepali sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra etanerceptas. Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 50 mg etanercepto.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, natrio chloridas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyriuje „Benepali sudėtyje yra natrio“).

Benepali išvaizda ir kiekis pakuotėje

Benepali tiekiamas kaip injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (injekcinis tirpalas). Švirkštiklyje yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šviesiai geltonas injekcinis tirpalas (injekcija).

Benepali tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 4 užpildyti švirkštikliai ir sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 3 dėžutės, kurių kiekvienoje yra 4 užpildyti švirkštikliai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

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

Ewopharma AG Representative Office
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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Vartojimo instrukcijos

Prieš vartodami Benepali ir kiekvieną kartą gaudami vaistinį preparatą pagal receptą, perskaitykite vartojimo instrukciją, nes joje gali būti pateikiama nauja informacija.

- **Nebandykite** susišvirkšti patys, nebent gydytojas arba slaugytoja parodė, kaip atlikti injekciją.

Vienkartiniame užpildytame švirkštiklyje yra viena 50 mg Benepali dozė.

Pasirinkite gerai apšviestą, švarų paviršių ir susirinkite visą reikiamą įrangą:

- **Naujas Benepali užpildytas švirkštiklis**



- **Nekratykite** užpildyto švirkštiklio.

Pakuotėje nėra:

- **1 alkoholiu suvilgyto tampono, marlės tampono ir pleistro**



- **Aštrių atliekų talpyklės**



A. Prieš pradėdami

1. Patikrinkite užpildytą švirkštiklį:

Patikrinkite tinkamumo laiką ant užpildyto švirkštiklio etiketės.

- **Nenaudokite** užpildyto švirkštiklio pasibaigus jo tinkamumo laikui.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkštiklio, jeigu jis buvo nukritęs ant kieto paviršiaus. Užpildyto švirkštiklio viduje esančios dalys gali būti sulūžusios.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkštiklio, jeigu trūksta adatos dangtelio arba jis nesaugiai uždėtas.

2. Patikrinkite tirpalą:

Pažiūrėkite į vaistą pro kontrolinį langelį.

Vaistas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas, jame gali būti šiek tiek mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių.

- **Nevartokite tirpalo, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei dalelės kitokios, nei nurodyta anksčiau.**

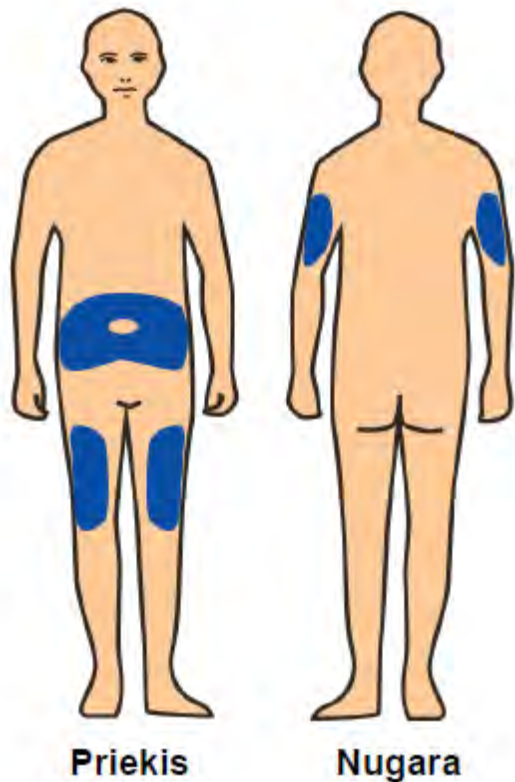
3. Leiskite vaistui sušilti iki kambario temperatūros:

Išimkite vieną užpildytą švirkštiklį iš šaldytuve laikomos dėžutės ir palikite jį kambario temperatūroje ne mažiau kaip 30 minučių prieš švirkštimą.

Tai svarbu, kad vaistą būtų lengviau ir patogiau sušvirkšti.

- **Nenuimkite** adatos dangtelio, kol nebūsate pasiruošę sušvirkšti.
- **Nenaudokite** šildymo šaltinių, pavyzdžiui, mikrobangų krosnelės arba karšto vandens, norėdami sušildyti Benepali.

4. Pasirinkite injekcijos vietą:



Benepali užpildytas švirkštas skirtas injekcijai po oda. Injekciją reikia atlikti į šlaunį, pilvą arba išorinę žasto dalį (žr. paveikslėlį kairėje).

Keiskite kiekvienos injekcijos vietą.

Jeigu injekciją atliekate į pilvą, pasirinkite ne arčiau kaip 5 cm nuo bambos esančią vietą.

- **Neleiskite** į paraudusią, sukietėjusią, sumuštą ar skausmingą vietą.
- **Neleiskite** į randus arba strijas (tempimo žymes).
- Jeigu sergate žvyneline, **neleiskite** į pakeltos, sustorėjusios, raudonos ar pleiskanotos odos lopinėlius arba pažeistas vietas.

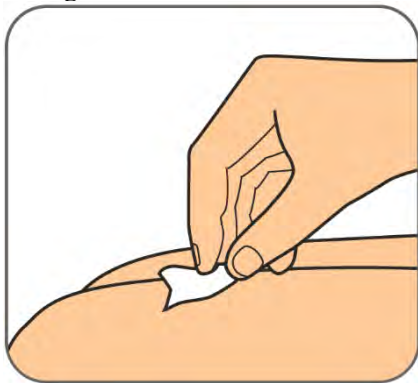
B. Injekcijos žingsniai

1 žingsnis:



Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

2 žingsnis:

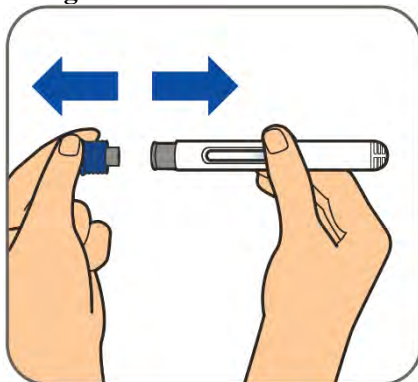


Nuvalykite injekcijos vietos odą alkoholyje suvilgytu tamponu.

Patarimų, kur pasirinkti injekcijos vietą, žr. skyrelyje „Pasirinkite injekcijos vietą“.

- Daugiau iki injekcijos šios vietos **nelieskite**.

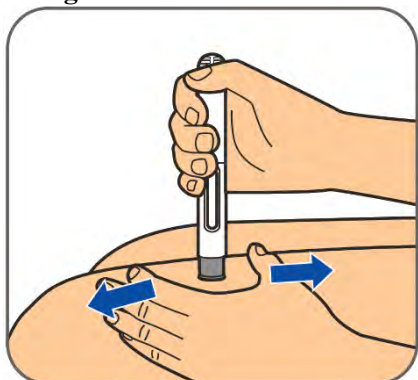
3 žingsnis:



Tiesiu judesiu nuimkite adatos dangtelį ir išmeskite jį į šiukšlių dėžę arba aštrių atliekų talpyklę.

- **Nesukite ir nelenkite** adatos dantelio jį nuimdami, nes tai gali sugadinti adatą. Ant adatos dangtelio pakartotinai nebeuždėkite.
- **Niekada vėl neuždėkite dangtelio ant adatos.**

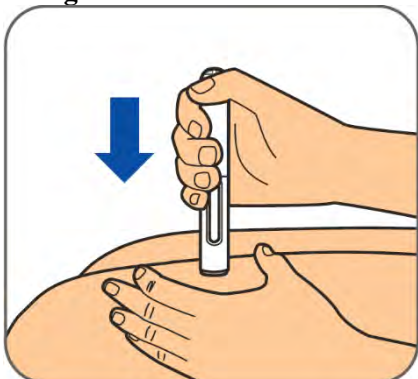
4 žingsnis:



Švelniai ištempkite odą išvalytoje injekcijos vietoje. Užpildytą švirkštiklį laikykite maždaug 90 laipsnių kampu odos atžvilgiu.

- **Nesugnybkite** odos.
- Ištempus odą paviršius pasidaro tvirtas.

5 žingsnis:



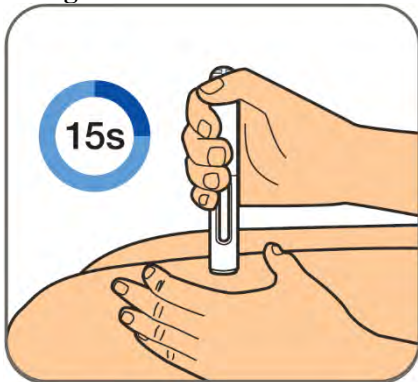
Tvirtai paspauskite užpildytą švirkštiklį prie odos, kad pradėtumėte injekciją.

Kai injekcija prasidės, išgirsite įtaiso spragtelėjimą

Toliau tvirtai laikykite užpildytą švirkštiklį tvirtai įspaustą į odą.

Tuomet išgirsite antrą įtaiso spragtelėjimą.

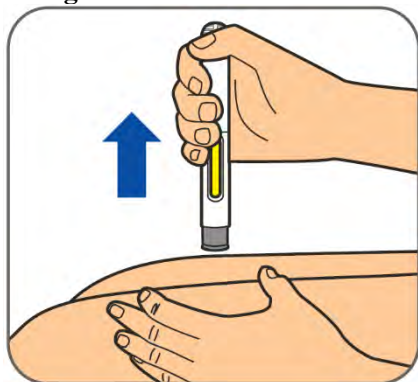
6 žingsnis:



Po antro spragtelėjimo lėtai suskaičiuokite iki 15, kad įsitikintumėte, jog injekcija baigta.

- **Nenustokite** spausti injekcijos vietoje, kol neužbaigsite injekcijos.
- Injekcijos metu užpildyto švirkštiklio **nejudinkite**.

7 žingsnis:



Pakelkite tuščią švirkštiklį nuo odos.

Adatos gaubtelis visiškai uždengs adatą.

Langelyje patikrinkite, ar yra geltonas stūmoklio kotas, kad įsitikintumėte, jog visa dozė buvo suleista.

Tvarkymas:



Tuščią švirkštiklį išmeskite į patvirtintą aštrių atliekų talpyklę.

Pasitarkite su savo sveikatos priežiūros specialistu, kaip tinkamai išmesti pripildytą aštrių atliekų talpyklę. Aštrių atliekų talpyklę galima nusipirkti vietos vaistinėje.

- **Neišmeskite** aštrių atliekų talpyklės su buitinėmis atliekomis.
- **Neperdirbkite.**
- **Visuomet talpyklę laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.**

C. Injekcijos vietos priežiūra

Jeigu injekcijos vieta kraujuoja, prie injekcijos vietos prispauskite marlės tamponą.

- **Netrinkite** injekcijos vietos.

Prireikus injekcijos vietą galite uždengti pleistru.

IV PRIEDAS

**MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO
PAGRINDAS**

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) etanercepto periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgdamas į turimus literatūros duomenis apie glomerulonefrito pasireiškimo riziką ir spontaninius pranešimus, gautus vykdant stebėjimą po pateikimo į rinką, įskaitant kai kuriais atvejais glaudų laiko ryšį ir nepageidaujamo poveikio išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą, *PRAC* mano, kad priežastinio ryšio tarp etanercepto vartojimo ir glomerulonefrito negalima atmesti. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra etanercepto, informacinius dokumentus reikia atitinkamai pakeisti.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria bendrosioms *PRAC* išvadoms ir rekomendacijos motyvams.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl etanercepto, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra etanercepto, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.