

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benerali 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 25 mg ετανερσέπτη.

Η ετανερσέπτη είναι πρωτεΐνη σύντηξης p75 Fc και περιλαμβάνει τον ανθρώπινο υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων, παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε σύστημα έκφρασης θηλαστικών στην ωσθήκη κινέζικου κρικητού. Η ετανερσέπτη είναι ένα διμερές μιας χμιαϊρικής πρωτεΐνης προϊόν γενετικής μηχανικής από την σύντηξη της περιοχής εξωκυττάριας σύνδεσης του υποδοχέα-2 του ανθρώπινου παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNFR2/p75) με την περιοχή Fc της ανθρώπινης IgG1. Το συστατικό Fc αποτελείται από το δακτύλιο, τα τμήματα CH₂ και CH₃, αλλά όχι το τμήμα CH₁ της IgG1. Η ετανερσέπτη περιέχει 934 αμινοξέα και έχει τυπικό μοριακό βάρος περίπου 150 kilodaltons. Η ειδική δραστηριότητα της ετανερσέπτης είναι $1,7 \times 10^6$ units/mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Το διάλυμα είναι διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο και παρασκευάζεται σε pH $6,2 \pm 0,3$. Η οσμωμοριακότητα του διαλύματος είναι 325 ± 35 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Benerali, σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη, ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες, όταν η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου, αντιρρευματικά φάρμακα, περιλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης (εκτός εάν αντενδείκνυται), αποδεικνύεται ανεπαρκής.

Το Benerali μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περιπτώσεις δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη.

Το Benerali ενδείκνυται επίσης στη θεραπεία σοβαρής, ενεργού και προοδευτικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες, που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Benerali, χορηγούμενο μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την εξέλιξη της βλάβης των αρθρώσεων, όπως μετρήθηκε ακτινολογικά και βελτιώνει την φυσική λειτουργία.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Για τη θεραπεία της πολυαρθρίτιδας (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός) και της επεκταθείσας ολιγοαρθρίτιδας σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 2 ετών που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη.

Θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας σε εφήβους από την ηλικία των 12 ετών που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη.

Θεραπεία της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα σε εφήβους από την ηλικία των 12 ετών που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη συμβατική θεραπεία.

Η ετανερσέπτη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Για τη θεραπεία της ενεργού και προοδευτικής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες, όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα αποδείχθηκε ανεπαρκής. Η ετανερσέπτη έχει καταδειχθεί ότι βελτιώνει τη φυσική λειτουργία σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και μειώνει τον ρυθμό της εξέλιξης της περιφερικής αρθρικής προσβολής, όπως μετρήθηκε ακτινολογικά σε ασθενείς με τύπο της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας της νόσου.

Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Για τη θεραπεία της σοβαρής ενεργού αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ενήλικες, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση στη συνήθη θεραπεία.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

Θεραπεία ενηλίκων με σοβαρή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως υποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και/ή τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), οι οποίοι έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Κατά πλάκας ψωρίαση

Για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σε ενήλικες, που απέτυχαν να ανταποκριθούν ή έχουν αντένδειξη ή έχουν μη ανεκτικότητα σε άλλη συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης ή της φωτοθεραπείας με ψωραλένιο σε συνδυασμό με υπεριώδη ακτινοβολία τύπου Α (PUVA) (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση

Για τη θεραπεία της χρόνιας σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 6 ετών, των οποίων η νόσος είναι ανεπαρκώς ελεγχόμενη από ή έχουν μη ανεκτικότητα σε άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπείες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας Benerali και η παρακολούθησή της πρέπει να γίνεται από ειδικευμένο γιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, της κατά πλάκας ψωρίασης ή της παιδιατρικής κατά πλάκας ψωρίασης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν Benerali, θα πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

Το Benerali διατίθεται σε περιεκτικότητες των 25 και των 50 mg.

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg ετανερσέπτης χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως. Εναλλακτικά, 50 mg χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως έχει αποδειχθεί ασφαλής και αποτελεσματική (βλ. παράγραφο 5.1).

Ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και μη ακτινολογικά ορατή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg ετανερσέπτης χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Για όλες τις ανωτέρω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 12 εβδομάδων θεραπείας. Η συνεχιζόμενη θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμάται προσεκτικά σε έναν ασθενή, που δεν έχει ανταποκριθεί εντός αυτής της χρονικής περιόδου.

Κατά πλάκας ψωρίαση

Η συνιστώμενη δόση ετανερσέπτης είναι 25 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως. Εναλλακτικά, 50 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως μπορούν να χρησιμοποιηθούν μέχρι και για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα, εάν είναι απαραίτητο, από μια δόση των 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή δόση 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως. Η θεραπεία με Benerali πρέπει να συνεχιστεί έως ότου επιτευχθεί ύφεση, μέχρι και για 24 εβδομάδες. Συνεχιζόμενη θεραπεία παραπάνω των 24 εβδομάδων μπορεί να χρειασθεί για μερικούς ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1). Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν έχουν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες. Εάν χρειαστεί επανάληψη της θεραπείας με Benerali, η ίδια καθοδήγηση σχετικά με τη διάρκεια θεραπείας πρέπει να ακολουθηθεί. Η δόση πρέπει να είναι 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Η δοσολογία και χορήγηση είναι όμοια με αυτή των ενηλίκων ηλικίας 18-64 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Benerali διατίθεται μόνο σε μορφή 25 mg προγεμισμένης σύριγγας, 50 mg προγεμισμένης σύριγγας και 50 mg προγεμισμένης συσκευής τύπου πένα.

Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατή η χορήγηση του Benerali σε παιδιατρικούς ασθενείς που απαιτούν δόση μικρότερη από την πλήρη δόση των 25 mg ή των 50 mg. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που απαιτούν δόση πέραν της πλήρους δόσης των 25 mg ή των 50 mg δεν θα πρέπει να λαμβάνουν Benerali. Αν απαιτείται εναλλακτική δόση, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα προϊόντα ετανερσέπτης τα οποία προσφέρουν αυτήν την επιλογή.

Η δόση της ετανερσέπτης εξαρτάται από το σωματικό βάρος στους παιδιατρικούς ασθενείς. Οι ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg θα πρέπει να λάβουν ακριβή δόση ανά mg/kg, χρησιμοποιώντας τις μορφές με κόνι και διαλύτη για ενέσιμο διάλυμα ή μορφές με κόνι για ενέσιμο διάλυμα (βλ. κάτω για αναλυτικές οδηγίες). Οι ασθενείς που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο μπορούν να λάβουν σταθερή δόση με την προγεμισμένη σύριγγα ή με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,4 mg/kg (έως το μέγιστο των 25 mg ανά δόση), χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ως υποδόρια ένεση με ένα διάστημα 3-4 ημερών να μεσολαβεί μεταξύ των δόσεων ή

0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ανταπόκριση μετά από 4 μήνες.

Ένα φιαλίδιο περιεκτικότητας 10 mg μπορεί να κριθεί καταλληλότερο για χορήγηση σε παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που ζυγίζουν λιγότερο από 25 kg.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες σε παιδιά ηλικίας 2 έως 3 ετών. Ωστόσο, περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας από μία βάση δεδομένων ασθενών υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας παιδιών ηλικίας 2 έως 3 ετών είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες και σε παιδιά ηλικίας 4 ετών και άνω, όταν λαμβάνουν υποδοριώς δόση 0,8 mg/kg εβδομαδιαίως (βλέπε παράγραφο 5.1).

Γενικά, η χρήση της ετανερσέπτης δεν εφαρμόζεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών για την ένδειξη της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως μέχρι και για 24 εβδομάδες. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν έχουν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες.

Εάν χρειαστεί επανάληψη της θεραπείας με Benerali, η ανωτέρω καθοδήγηση σχετικά με τη διάρκεια θεραπείας πρέπει να ακολουθηθεί. Η δόση πρέπει να είναι 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Σε γενικές γραμμές, δεν εφαρμόζεται η χρήση της ετανερσέπτης σε παιδιά κάτω των 6 ετών για την ένδειξη της ψωρίασης κατά πλάκας.

Τρόπος χορήγησης

Το Benerali προορίζεται για υποδόρια χρήση (βλ. παράγραφο 6.6).

Πλήρεις οδηγίες για τη χορήγηση δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 7, «Οδηγίες χρήσης».

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σηψαιμία ή κίνδυνος σηψαιμίας.

Δεν πρέπει να αρχίζει θεραπεία Benerali σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων των χρόνιων και εντοπισμένων λοιμώξεων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται (ή να δηλώνονται) με σαφήνεια στο αρχείο του ασθενή.

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοιμώξεις πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Benerali, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο μέσος χρόνος ημιζωής για την απομάκρυνση της ετανερσέπτης είναι περίπου 70 ώρες (κυμαίνεται από 7 έως 300 ώρες).

Με τη χρήση της ετανερσέπτης έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις, σηψαιμία, φυματίωση και

ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων διεισδυτικών μυκητιασικών λοιμώξεων, λιστερίωσης και λεγιονέλλωσης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι λοιμώξεις αυτές οφείλονται σε βακτήρια, μυκοβακτήρια, μύκητες, ιούς και παράσιτα (συμπεριλαμβανομένων των πρωτόζωων). Σε μερικές περιπτώσεις, συγκεκριμένες μυκητιάσεις και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις δεν αναγνωρίστηκαν, το οποίο είχε ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της κατάλληλης θεραπείας και μερικές φορές το θάνατο. Στους ασθενείς που αξιολογούνται για λοιμώξεις, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος του ασθενούς για σχετικές ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. έκθεση σε ενδημικές μυκητιάσεις).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια καινούργια λοίμωξη ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με Beperali πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η χορήγηση του Beperali πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης σε ασθενείς με χρόνιες λοιμώξεις δεν έχουν αξιολογηθεί. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή όταν αξιολογούν τη χρήση του Beperali σε ασθενείς με ιστορικό επανεμφανιζόμενων ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες καταστάσεις που μπορεί να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, όπως ο προχωρημένος ή ο μη καλά ελεγχόμενος διαβήτης.

Φυματίωση

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ετανερσέπτη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ενεργού φυματίωσης, συμπεριλαμβανομένης της κεχροειδούς φυματίωσης και της φυματίωσης με εξωπνευμονική εντόπιση.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Beperali, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ενεργό και μη ενεργό («λανθάνουσα») φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, το οποίο να συνοδεύεται από προσωπικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανής προηγούμενης επαφής με φυματίωση και προηγούμενης ή/και τρέχουσας ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Κατάλληλες δοκιμασίες ελέγχου και διαλογής θα πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς, δηλ. δοκιμασία δερματικής φυματίνης, ακτινογραφία θώρακος (μπορεί να ισχύουν οι τοπικές οδηγίες). Συνιστάται η καταγραφή των εν λόγω ελέγχων στην κάρτα προειδοποίησης του ασθενούς. Υπενθυμίζεται στους συνταγογραφούντες ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων δοκιμασίας της δερματικής φυματίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που νοσούν σοβαρά ή βρίσκονται σε κατάσταση ανοσοκαταστολής.

Αν διαγνωστεί ενεργός φυματίωση, δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με Beperali. Εάν διαγνωστεί μη ενεργός («λανθάνουσα») φυματίωση, η θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση πρέπει να ξεκινήσει με αντιφυματική θεραπεία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Beperali και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες. Σε αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η σχέση του κινδύνου/οφέλους της θεραπείας με Beperali.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε περίπτωση εμφάνισης ενδείξεων/συμπτωμάτων που υποδηλώνουν φυματίωση (π.χ. επίμονος βήχας, φυσική εξάντληση/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Beperali πρέπει να ζητάνε τη συμβουλή ιατρού.

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με προηγούμενη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (hepatitis B virus, HBV) που είχαν λάβει ταυτόχρονα TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένης της ετανερσέπτης. Αυτό περιλαμβάνει αναφορές επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που ήταν αντι-HBc θετικοί αλλά HBsAg αρνητικοί. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για HBV λοίμωξη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Beperali. Οι ασθενείς που διαπιστώνονται θετικοί για HBV λοίμωξη, συνιστάται να συμβουλευονται έναν γιατρό έμπειρο στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Beperali χορηγείται σε ασθενείς με προηγούμενη HBV λοίμωξη. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ενεργού HBV λοίμωξης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετές εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα από τη θεραπεία ασθενών με HBV λοίμωξη με αντιική θεραπεία σε συνδυασμό με θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν HBV λοίμωξη, η χορήγηση του Beperali θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά αποτελεσματική αντιική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

Επιδείνωση ηπατίτιδας C

Έχουν υπάρξει αναφορές επιδείνωσης της ηπατίτιδας C σε ασθενείς που λαμβάνουν ετανερσέπτη. Η χρήση του Benerali σε ασθενείς με ιστορικό ηπατίτιδας C θα πρέπει να γίνει με προσοχή.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίναρα

Η συγχορήγηση ετανερσέπτης και ανακίναρα έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων και ουδετεροπενίας, συγκριτικά με τη χορήγηση της ετανερσέπτης ως μονοθεραπείας. Αυτή η συγχορήγηση δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση Benerali και ανακίναρα δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ταυτόχρονη θεραπεία με αβατασέπτη

Σε κλινικές μελέτες, συγχορήγηση αβατασέπτης και ετανερσέπτης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στις επιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Αυτή η συγχορήγηση δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος, οπότε η χρήση της δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλεργικές αντιδράσεις

Έχουν συχνά αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χορήγηση του ετανερσέπτης. Στις αλλεργικές αντιδράσεις έχουν συμπεριληφθεί αγγειοοίδημα και κνίδωση. Σοβαρές αντιδράσεις έχουν συμβεί. Εάν συμβεί κάποια σοβαρή αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση, η θεραπεία με Benerali πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει κατάλληλη θεραπεία.

Ανοσοκαταστολή

Υπάρχει η πιθανότητα για τους TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένης της ετανερσέπτης, να επηρεάσουν τις άμυνες του ασθενούς κατά των λοιμώξεων και των κακοηθειών δεδομένου ότι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων μεσολαβεί στη φλεγμονή και ρυθμίζει τις κυτταρικές απαντήσεις του ανοσοποιητικού. Σε μια μελέτη με 49 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία ετανερσέπτης, δεν υπήρξε ένδειξη καταστολής της καθυστερημένου τύπου υπερευαισθησίας, πτώση των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών ή αλλαγές στο μέγεθος των δραστικών κυτταρικών πληθυσμών.

Δύο ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ανέπτυξαν ανεμευλογιά και σημεία και συμπτώματα άσηπτης μηνιγγίτιδας που εξαλείφθηκαν χωρίς επακόλουθα. Ασθενείς με σημαντική έκθεση στον ιό της ανεμευλογιάς πρέπει να διακόψουν προσωρινά τη θεραπεία Benerali και να εξετασθεί η χορήγηση θεραπείας προφύλαξης με Ανοσοσφαιρίνη του έρπητα Ζωστήρα/Ανεμευλογιάς.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή δεν έχουν αξιολογηθεί.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Συμπαγείς και αιμοποιητικές κακοήθειες (εξαιρουμένου του καρκίνου του δέρματος)

Έχουν ληφθεί αναφορές διαφόρων κακοηθειών (συμπεριλαμβανομένων του καρκινώματος του μαστού και του πνεύμονα και του λεμφώματος) στην μετεγκριτική περίοδο (βλ. παράγραφο 4.8).

Στις κλινικές μελέτες με TNF-ανταγωνιστές, που υπήρχε και ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκαν περισσότερες περιπτώσεις λεμφώματος μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν TNF-ανταγωνιστές, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σπάνια και η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν μικρότερη από αυτή των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί περιστατικά λευχαιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος και λευχαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με χρόνια, υψηλής ενεργότητας, φλεγμονώδη νόσο, γεγονός το οποίο περιπλέκει την αξιολόγηση του κινδύνου.

Με βάση την παρούσα γνώση, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων αιμοποιητικών ή συμπαγών κακοήθων νοσημάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Απαιτείται προσοχή όταν πρόκειται να χορηγηθεί θεραπεία με TNF-

ανταγωνιστή σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή όταν πρόκειται να συνεχισθεί η θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν κάποια κακοήθεια.

Κακοήθειες, ορισμένες θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ασθενείς (ηλικίας έως 22 ετών) οι οποίοι έλαβαν TNF-ανταγωνιστές (έναρξη θεραπείας σε ηλικία < 18 ετών), συμπεριλαμβανομένης της ετανερσέπτης, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι μισές περιπτώσεις περίπου ήταν λεμφώματα. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις εμφάνισαν μια ποικιλία διαφορετικών κακοηθειών και συμπεριελάμβαναν σπάνιες κακοήθειες τυπικά συσχετισμένες με ανοσοκαταστολή. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί κίνδυνος για την ανάπτυξη κακοηθειών σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν TNF-ανταγωνιστές.

Καρκίνος του δέρματος

Μελανωματικός και μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (NMSC) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένης της ετανερσέπτης. Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά με καρκίνωμα από κύτταρα Merkel σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ετανερσέπτη. Συνιστάται περιοδική εξέταση του δέρματος σε όλους τους ασθενείς, ειδικά σε αυτούς που έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες για ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος.

Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα των ελεγχόμενων κλινικών μελετών, περισσότερες περιπτώσεις NMSC παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ειδικά σε ασθενείς με ψωρίαση.

Εμβολιασμοί

Ζώντα εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται παράλληλα με το Benepali. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από ζώντα εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάνουν ετανερσέπτη. Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, 184 ασθενείς έλαβαν επίσης πολυδύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο την Εβδομάδα 4. Σε αυτήν τη μελέτη, οι περισσότεροι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που ελάμβαναν ετανερσέπτη κατάφεραν να εγείρουν, μέσω των β-κυττάρων, αποτελεσματική ανοσολογική ανταπόκριση στο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο, αλλά οι τίτλοι στο σύνολό τους ήταν μετρίως χαμηλότεροι και λίγοι μόνο ασθενείς είχαν διπλάσια αύξηση στους τίτλους σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν ετανερσέπτη. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος παραμένει αδιευκρίνιστη.

Σχηματισμός αυτοαντισωμάτων

Η θεραπεία με Benepali μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό αυτοάνοσων αντισωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

Αιματολογικές διαταραχές

Σπάνια περιστατικά πανκυτταροπενίας και πολύ σπάνια απλαστικής αναιμίας, μερικά από τα οποία είχαν θανατηφόρα κατάληξη, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό δυσκρασιών αίματος, που λαμβάνουν Benepali. Όλοι οι ασθενείς και οι γονείς/φροντιστές τους θα πρέπει να ενημερωθούν ότι εάν ο ασθενής παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά δυσκρασιών αίματος ή λοιμώξεων (π.χ. επίμονος πυρετός, πονόλαιμος, εκχυμώσεις, αιμορραγία και ωχρότητα) κατά τη διάρκεια θεραπείας με Benepali, θα πρέπει ν' απευθυνθούν αμέσως στον γιατρό τους. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται επειγόντως, περιλαμβανομένης και μιας γενικής εξέτασης αίματος. Εφόσον επιβεβαιωθεί η ύπαρξη δυσκρασίας αίματος, το Benepali πρέπει να διακόπτεται.

Νευρολογικές διαταραχές

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές για απομυελινωτικές διαταραχές του ΚΝΣ σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ετανερσέπτη (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλέον έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές για περιφερικές απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες (συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Guillain-Barré, της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας, της απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας και της πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας). Παρόλο που δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της θεραπείας με ετανερσέπτη σε

ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, κλινικές δοκιμές με άλλους ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης όγκων σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν καταδείξει αύξηση στη δραστηριότητα της νόσου. Όταν συνταγογραφείται το Benerali σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή πρόσφατη εμφάνιση απομυελινωτικής νόσου ή σε άτομα που θεωρείται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης απομυελινωτικής νόσου συστήνεται προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου/οφέλους καθώς και νευρολογική εκτίμηση.

Θεραπεία συνδυασμού

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας δύο ετών σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο συνδυασμός ετανερσέπτης με μεθοτρεξάτη δεν παρουσίασε απροσδόκητα αποτελέσματα ως προς την ασφάλεια και το προφίλ ασφαλείας της ετανερσέπτης όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ήταν παρόμοιο με τα προφίλ ασφαλείας που αναφέρθηκαν σε μελέτες της ετανερσέπτης και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία. Οι μακροχρόνιες μελέτες ώστε να αξιολογηθεί η ασφάλεια του συνδυασμού συνεχίζονται. Δεν έχει τεκμηριωθεί η μακροχρόνια ασφάλεια της ετανερσέπτης σε συνδυασμό με άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARD).

Η χρήση της ετανερσέπτης σε συνδυασμό με άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπεία για την αντιμετώπιση της ψωρίασης δεν έχει μελετηθεί.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Βάσει των φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2), δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Η κλινική εμπειρία με αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένη.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Απαιτείται προσοχή από τους γιατρούς που χορηγούν Benerali σε ασθενείς που πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν υπάρξει αναφορές για επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, με και χωρίς αναγνωρίσιμους προδιαθεσικούς παράγοντες, σε ασθενείς που λαμβάνουν ετανερσέπτη. Έχουν υπάρξει επίσης σπάνιες (< 0,1%) αναφορές νεοεμφανισθείσας ΣΚΑ, συμπεριλαμβανομένης της ΣΚΑ σε ασθενείς χωρίς γνωστή προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω των 50 ετών. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της χρήσης της ετανερσέπτης στη θεραπεία της ΣΚΑ διακόπηκαν πρόωρα λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας. Παρόλο που δεν μπορούν να εξαχθούν βέβαια συμπεράσματα, στοιχεία από μία από αυτές τις μελέτες υποδεικνύουν μια πιθανή τάση προς επιδείνωση της ΣΚΑ στους ασθενείς που εκχωρήθηκαν στη θεραπεία με ετανερσέπτη.

Αλκοολική ηπατίτιδα

Σε μία φάσης II, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 48 νοσηλεύομενους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετανερσέπτη ή με εικονικό φάρμακο για μέτρια έως σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα, η ετανερσέπτη δεν ήταν αποτελεσματική και το ποσοστό θνησιμότητας ήταν σημαντικά υψηλότερο μετά από 6 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη. Συνεπώς, το Benerali δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς για τη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας. Απαιτείται προσοχή από τους γιατρούς που χορηγούν Benerali σε ασθενείς που πάσχουν επίσης από μέτρια έως σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα.

Κοκκιωμάτωση Wegener

Μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, στην οποία 89 ενήλικες ασθενείς έλαβαν ετανερσέπτη επιπρόσθετα προς άλλη τυπική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων της κυκλοφωσφαμίδης ή της μεθοτρεξάτης και των γλυκοκορτικοειδών) για μέση διάρκεια 25 μηνών δεν κατέδειξε ότι η ετανερσέπτη αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για κοκκιωμάτωση Wegener. Η επίπτωση των μη δερματικών κακοηθειών διαφόρων τύπων ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Το Benerali δε συνιστάται για τη θεραπεία κοκκιωμάτωσης Wegener.

Υπογλυκαιμία σε ασθενείς υπό αντιδιαβητική αγωγή

Έχουν υπάρξει αναφορές υπογλυκαιμίας μετά από την έναρξη της θεραπείας με ετανερσέπτη σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, οδηγώντας στην ανάγκη για μείωση των αντιδιαβητικών φαρμακευτικών προϊόντων σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς.

Ειδικό πληθυσμό

Ηλικιωμένοι

Σε μελέτες Φάσης 3 για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες, τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και τις σοβαρές λοιμώξεις στους ασθενείς ηλικίας 65 και άνω που λάμβαναν ετανερσέπτη συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς. Ωστόσο, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη θεραπεία των ηλικιωμένων και ειδικά αναφορικά στην εμφάνιση λοιμώξεων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εμβολιασμοί

Εάν είναι εφικτό, στους παιδιατρικούς ασθενείς συνιστάται να έχουν λάβει όλους τους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες ανοσοποίησης πριν την έναρξη της θεραπείας με ετανερσέπτη (βλ. παράγραφο Εμβολιασμοί παραπάνω).

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και ραγοειδίτιδα σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λαμβάνουν θεραπεία με ετανερσέπτη (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Venerali περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίρρα

Παρατηρήθηκε ότι οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα ετανερσέπτη και ανακίρρα εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν είτε ετανερσέπτη είτε ανακίρρα ως μονοθεραπεία (ιστορικά δεδομένα).

Επιπλέον, σε μια διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, οι ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη και ανακίρρα εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις (7%) και ουδετεροπενία σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο ετανερσέπτη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η συγχορήγηση ετανερσέπτης και ανακίρρα δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος και, επομένως, δε συνιστάται.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αβατασέπτη

Σε κλινικές μελέτες, συγχορήγηση αβατασέπτης και ετανερσέπτης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στις επιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Αυτή η συγχορήγηση δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος, οπότε η χρήση της δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη θεραπεία με σουλφασαλαζίνη

Σε μια κλινική μελέτη με ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν τις καθιερωμένες δόσεις σουλφασαλαζίνης, στις οποίες προστέθηκε ετανερσέπτη, οι ασθενείς στην ομάδα συνδυασμού παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση στον μέσο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων σε σύγκριση με τις ομάδες που έλαβαν ετανερσέπτη ή σουλφασαλαζίνη ως μονοθεραπεία. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή. Οι γιατροί πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή πριν χορηγήσουν θεραπεία συνδυασμού με σουλφασαλαζίνη.

Καμία αλληλεπίδραση

Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις όταν η ετανερσέπτη χορηγήθηκε με γλυκοκορτικοειδή, σαλικυλικά (εκτός της σουλφασαλαζίνης), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), αναλγητικά ή μεθοτρεξάτη. Βλ. παράγραφο 4.4 για οδηγίες εμβολιασμού.

Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες με μεθοτρεξάτη, διγοξίνη ή βαρφαρίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Θα πρέπει να συνιστάται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Benepali, καθώς και τρεις εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

Διενεργήθηκαν μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια κατά την ανάπτυξη και δεν υπήρξαν ενδείξεις βλάβης στο έμβryo ή στο νεογνό αρουραίου εξαιτίας της ετανερσέπτης. Σε μια μελέτη παρατήρησης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος βαθμός εμφάνισης σημαντικών γενετικών ανωμαλιών στις κυήσεις στις οποίες υπήρξε έκθεση στην ετανερσέπτη κατά το πρώτο τρίμηνο, συγκριτικά με τις κυήσεις στις οποίες δεν υπήρξε έκθεση στην ετανερσέπτη ή σε άλλους TNF-ανταγωνιστές (σταθμισμένος λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων 2,4, 95% όρια αξιοπιστίας: 1,0-5,5). Τα αναφερόμενα είδη σημαντικών γενετικών ανωμαλιών ήταν συμβατά με τα πιο κοινά αναφερόμενα είδη στον γενικό πληθυσμό και δεν αναγνωρίστηκε κάποιο ιδιαίτερο μοτίβο ανωμαλιών. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο βαθμό εμφάνισης αυτόματης αποβολής, τοκετού νεκρού εμβρύου ή ελαστώνων δυσμορφιών. Η χρήση του Benepali δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η ετανερσέπτη διαπερνά τον πλακούντα και έχει ανιχνευθεί στον ορό βρεφών, τα οποία γεννήθηκαν από ασθενείς υπό θεραπεία με ετανερσέπτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι κλινικές συνέπειες αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστές. Ωστόσο, τα βρέφη ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Η χορήγηση ζώντων εμβολίων στα βρέφη για 16 εβδομάδες μετά από τη λήψη της τελευταίας δόσης του Benepali από τη μητέρα γενικά δεν συνιστάται.

Θηλασμός

Μετά από υποδόρια χορήγηση, έχει αναφερθεί απέκκριση της ετανερσέπτης στο ανθρώπινο γάλα. Σε αρουραίους που θηλάζουν, μετά από υποδόρια χορήγηση, η ετανερσέπτη απεκκρίθηκε στο γάλα και ανιχνεύθηκε στον ορό των νεογνών αρουραίων. Επειδή οι ανοσοσφαιρίνες, όπως και πολλά φαρμακευτικά προϊόντα, μπορεί να απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή το Benepali κατά τη διάρκεια του θηλασμού λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν είναι διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα σχετικά με την περιγεννητική και μεταγεννητική τοξικότητα της ετανερσέπτης και για τις επιδράσεις της ετανερσέπτης στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα εν γένει.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (όπως πόνος, οίδημα, κνησμός, ερυθρότητα και αιμορραγία στο σημείο της ένεσης), λοιμώξεις (όπως

λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, βρογχίτιδα, λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού και του δέρματος), αλλεργικές αντιδράσεις, ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων, κνησμός και πυρετός.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί για την ετανερσέπτη. Οι TNF-ανταγωνιστές, όπως η ετανερσέπτη, επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και η χρήση τους μπορεί να επηρεάσει την άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων και του καρκίνου. Σοβαρές λοιμώξεις επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 100 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ετανερσέπτη. Στις εκθέσεις έχουν συμπεριληφθεί θανατηφόρες και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις και σηψαιμία. Διάφορες κακοήθειες έχουν επίσης αναφερθεί με τη χρήση της ετανερσέπτης, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του μαστού, του πνεύμονα, του δέρματος και των λεμφαδένων (λέμφωμα).

Σοβαρές αιματολογικές, νευρολογικές και αυτοάνοσες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας και πολύ σπάνιες αναφορές απλαστικής αναιμίας. Συμβάματα κεντρικής και περιφερικής απομυελίνωσης έχουν παρατηρηθεί σπάνια και πολύ σπάνια, αντίστοιχα, με τη χρήση της ετανερσέπτης. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές ερυθματώδους λύκου, παθήσεων σχετιζόμενων με λύκο και αγγειίτιδας.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή λίστας

Ο παρακάτω κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές μελέτες σε ενήλικες, καθώς και σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Η ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει γίνει κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και σε κάθε σύστημα κατά συχνότητα (αριθμός ασθενών που παρουσίασαν την αντίδραση), χρησιμοποιώντας τις παρακάτω κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές $\geq 1/10$	Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$	Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$	Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (συμπεριλαμ βάνονται λοιμώξετης άνωτερης αναπνευστικ ής οδού, βρογχίτιδα, κυστίτιδα, λοιμώξετου δέρματος)*		Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάν ονται πνευμονία, κυτταρίτιδα, αρθρίτιδα, βακτηριακή, σηψαιμία και παρασιτική λοιμώξη)*	Φυματίωση, ευκαιριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβ άνονται διεισδυτικές μυκητιασικές, πρωτοζωικές, βακτηριακές, άτυπες μυκοβακτηρια κές, ιογενείς λοιμώξεις και Legionella)*		Επανενεργοπ οίηση ηπατίτιδας Β, Λιστέρια,
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (συμπεριλαμβ ά-νονται κύστες και			Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος* (βλ. παράγραφο 4.4)	Κακόηθες μελάνωμα (βλ. παράγραφο 4.4), λέμφωμα, λευχαιμία		Καρκίνωμα από κύτταρα Merkel (βλ. παράγραφο 4.4)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000	Πολύ σπάνιες < 1/10.000	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
πολύποδες)						
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Θρομβοκυτταρο πενία, αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία	Πανκυτταροπε νία*	Απλαστική αναιμία*	Ιστικοκυττά- ρωση αιματοφαγο- κυτταρική (σύνδρομο ενεργοποίησ ης μακροφάγων) *
Διαταραχές του ανοσοποιητικ ού συστήματος		Αλλεργικές αντιδράσεις (βλ. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού), ανάπτυξη αυτοαντισω μάτων*	Αγγειίτιδα (συμπεριλαμβαν ομένης της αγγειίτιδας θετικών αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσμα τος των ουδετερόφιλων)	Σοβαρές αλλεργικές/αν αφυλακτικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβ άνονται αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο ς), σαρκοείδωση		Επιδείνωση συμπτωμάτων δερματομυοσί τιδας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				Απομυελινωτι κή δράση στο ΚΝΣ που να υποδεικνύει σκλήρυνση κατά πλάκας ή εντοπισμένη απομυελινωτικ ή δράση όπως η οπτική νευρίτιδα και εγκάρσια μυελίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4), εκδηλώσεις περιφερικής απομυελίνωση ς, συμπεριλαμβ νομένων του συνδρόμου Guillain-Barré, χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικ		

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000	Πολύ σπάνιες < 1/10.000	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
				ής πολυνευροπάθ ειας, απομυελινωτικ ής πολυνευροπάθ ειας και πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.4), σπασμοί		
Οφθαλμικές διαταραχές			Ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα			
Καρδιακές διαταραχές			Επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4)	Πρωτοεμφανίζ όμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)		
Διαταραχές του αναπνευστικο ύ συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				Διάμεση πνευμονοπάθει α (συμπεριλαμβ ανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης)*		
Διαταραχές του ήπατος Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αυξημένα ηπατικά ένζυμα*	Αυτοάνοση ηπατίτιδα*		

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000	Πολύ σπάνιες < 1/10.000	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός, εξάνθημα	Αγγειοοίδημα, ψωρίαση (συμπεριλαμβανομένης της πρωτοεμφανιζόμενης ή επιδεινωθείσας και φλυκταινώδους, πρωτίστως παλαμών και πελμάτων), κνίδωση, ψωριασιόμορφο εξάνθημα	Σύνδρομο Stevens- Johnson, δερματική αγγειίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της αγγειίτιδας υπερευαισθησίας), πολύμορφο ερύθημα	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				Δερματικός ερυθηματώδης λύκος, υποξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο προσομοιάζον του ερυθηματώδους λύκου		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συμπεριλαμβάνονται αιμορραγία, εκχυμώσεις, ερύθημα, κνησμός, πόνος, οίδημα)*	Πυρεξία				

*Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Εκατόν είκοσι εννέα (129) νέες κακοήθειες διαφόρων τύπων παρατηρήθηκαν στους 4.114 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε ετανερσέπτη σε κλινικές μελέτες για έως και περίπου 6 χρόνια, συμπεριλαμβανομένων 231 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ετανερσέπτη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, στην 2 ετών ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη. Οι επιπτώσεις και τα ποσοστά, που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό που μελετήθηκε σε αυτές τις κλινικές μελέτες, ήταν παρόμοια με τα αναμενόμενα. Συνολικά αναφέρθηκαν 2 κακοήθειες σε κλινικές μελέτες διάρκειας

περίπου 2 ετών, στις οποίες συμμετείχαν 240 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα οι οποίοι υποβάλλονταν σε θεραπεία με ετανερσέπτη. Σε κλινικές μελέτες που διεξάχθηκαν για περισσότερο από 2 χρόνια με 351 ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αναφέρθηκαν 6 κακοήθειες σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε θεραπεία με ετανερσέπτη. Σε μία ομάδα 2.711 ασθενών με κατά πλάκας ψωρίαση οι οποίοι υποβάλλονταν σε θεραπεία με ετανερσέπτη σε διπλά τυφλές και ανοιχτές κλινικές μελέτες διάρκειας μέχρι 2,5 ετών, αναφέρθηκαν 30 κακοήθειες και 43 περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Σε μία ομάδα 7.416 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ετανερσέπτη σε κλινικές μελέτες για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και κατά πλάκας ψωρίαση, αναφέρθηκαν 18 περιπτώσεις λεμφώματος.

Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί διάφορες κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του μαστού, του καρκίνου του πνεύμονα και του λεμφώματος) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς με ρευματικές νόσους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ετανερσέπτη είχαν σημαντικά υψηλότερη επίπτωση αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (36% έναντι 9%). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης συνήθως έλαβαν χώρα τον πρώτο μήνα. Η μέση διάρκεια ήταν περίπου 3 έως 5 ημέρες. Δεν χορηγήθηκε θεραπεία στην πλειονότητα των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης στις θεραπευτικές ομάδες της ετανερσέπτης και η πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία πήραν τοπικά σκευάσματα, όπως κορτικοστεροειδή ή αντισταμινικά από του στόματος. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν αναμνηστικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης χαρακτηριζόμενες από δερματική αντίδραση στο πιο πρόσφατο σημείο της ένεσης και ταυτοχρόνως εμφάνιση αντιδράσεων σε προγενέστερα σημεία της ένεσης. Αυτές οι αντιδράσεις ήταν κατά κανόνα παροδικές και δεν επανεμφανίστηκαν με τη θεραπεία.

Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση, περίπου το 13,6% των ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ετανερσέπτη ανέπτυξαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης έναντι του 3,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων θεραπείας.

Σοβαρές λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες δεν παρατηρήθηκε αύξηση στο ποσοστό εμφάνισης των σοβαρών λοιμώξεων (θανατηφόρων, απειλητικών για τη ζωή ή που απαιτούν νοσηλεία ή ενδοφλέβια αντιβιοτικά). Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 6,3% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ετανερσέπτη για χρονικό διάστημα μέχρι και 48 μήνες. Αυτές οι σοβαρές λοιμώξεις περιλάμβαναν απόστημα (σε διάφορα σημεία), βακτηριαιμία, βρογχίτιδα, θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα, χολοκυστίτιδα, διάρροια, εκκολπωματίτιδα, ενδοκαρδίτιδα (πιθανολογούμενη), γαστρεντερίτιδα, ηπατίτιδα Β, έρπητα ζωστήρα, έλκος κάτω άκρου, λοίμωξη στόματος, οστεομυελίτιδα, ωτίτιδα, περιτονίτιδα, πνευμονία, πνευμονοφυρίτιδα, σηψαιμία, σηπτική αρθρίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, μόλυνση του δέρματος, δερματικό έλκος, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, αγγειίτιδα και μόλυνση τραύματος. Στην διάρκεια 2 ετών ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, όπου ασθενείς έλαβαν είτε ετανερσέπτη ως μονοθεραπεία, είτε μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία, είτε ετανερσέπτη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, τα ποσοστά των σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι ο συνδυασμός της ετανερσέπτης με τη μεθοτρεξάτη ενδέχεται να συσχετίζεται με αύξηση στα ποσοστά των λοιμώξεων.

Δεν υπήρχαν διαφορές στα ποσοστά των λοιμώξεων μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ετανερσέπτη και ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο για κατά πλάκας ψωρίαση σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διάρκειας μέχρι 24 εβδομάδες. Σοβαρές λοιμώξεις που συμπεριλάμβαναν κυτταρίτιδα, γαστρεντερίτιδα, πνευμονία, χολοκυστίτιδα, οστεομυελίτιδα, γαστρίτιδα, σκληροκοειδίτιδα, απονευρωσίτιδα από *στρεπτόκοκκο*, μυοσίτιδα, σηπτική καταπληξία, εκκολπωματίτιδα και απόστημα εμφανίστηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με

ετανερσέπτη. Στις διπλά τυφλές και ανοιχτές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, 1 ασθενής ανέφερε σοβαρή λοίμωξη (πνευμονία).

Κατά τη διάρκεια της χρήσης της ετανερσέπτης αναφέρθηκαν σοβαρές και θανατηφόρες λοιμώξεις. Οι παθογόνοι παράγοντες που έχουν αναφερθεί συμπεριλαμβάνουν βακτήρια, μυκοβακτήρια (συμπεριλαμβανομένου αυτού της φυματίωσης), ιούς και μύκητες. Ορισμένες συνέβησαν εντός μερικών εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με ετανερσέπτη σε ασθενείς με υποκείμενες καταστάσεις (π.χ. διαβήτη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό ενεργών ή χρόνιων λοιμώξεων) επιπρόσθετα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία με Benepali μπορεί να αυξήσει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με εγκατεστημένη σηψαιμία.

Έχουν αναφερθεί ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων διεισδυτικών μυκητιασικών, παρασιτικών (συμπεριλαμβανομένων των πρωτοζωικών), ιογενών (συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα), βακτηριακών (συμπεριλαμβανομένων των *Listeria* και *Legionella*) και άτυπων μυκοβακτηριακών λοιμώξεων, σε σχέση με την ετανερσέπτη. Σε συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές δοκιμές, η συνολική επίπτωση των ευκαιριακών λοιμώξεων ήταν 0,09% για τα 15.402 άτομα που έλαβαν ετανερσέπτη. Η διορθωμένη αναφορικά με την έκθεση συχνότητα ήταν 0,06 συμβάματα ανά 100 ανθρωποέτη. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, περίπου οι μισές από τις αναφορές περιπτώσεων ευκαιριακών λοιμώξεων παγκοσμίως ήταν διεισδυτικές μυκητιάσεις. Οι πιο συχνά αναφερόμενες διεισδυτικές μυκητιάσεις περιελάμβαναν *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* και *Histoplasma*. Οι διεισδυτικές μυκητιάσεις αντιπροσώπευαν περισσότερα από τα μισά θανατηφόρα περιστατικά στους ασθενείς που ανέπτυξαν ευκαιριακές λοιμώξεις. Η πλειονότητα των αναφορών που είχαν θανατηφόρα έκβαση ήταν ασθενείς με πνευμονία από *Pneumocystis*, μη καθοριζόμενες συστηματικές μυκητιάσεις και ασπεργίλλωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυτοαντισώματα

Δείγματα ορού ενήλικων ασθενών εξετάστηκαν για αυτοαντισώματα σε πολλαπλά χρονικά σημεία. Από τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που αξιολογήθηκαν για αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν νέα θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα ($\geq 1:40$) ήταν υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη (11%) έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (5%). Το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν νέα θετικά αντισώματα έναντι δίκλωνου DNA ήταν επίσης υψηλότερο με την ραδιοανοσοποιητική μέθοδο (15% των ασθενών που έλαβαν ετανερσέπτη συγκριτικά με 4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο) και με τη μέθοδο *Crithidia luciliae* (3% των ασθενών που έλαβαν ετανερσέπτη συγκριτικά με κανένα από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν ετανερσέπτη και ανέπτυξαν αντικαρδιολιπδικά αντισώματα ήταν ομοίως αυξημένο συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με ετανερσέπτη στην ανάπτυξη αυτοάνοσης νόσου δεν είναι γνωστή.

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές ασθενών, συμπεριλαμβανομένων αυτών με οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι είχαν αναπτύξει άλλα αυτοαντισώματα σε συνδυασμό με σύνδρομο προσομοιάζον του ερυθριματώδους λύκου ή εξανθήματα συμβατά με υποξύ δερματικό λύκο ή δισκοειδή λύκο, όπως προέκυψε από την κλινική εικόνα και τη βιοψία.

Πανκυτταροπενία και απλαστική αναιμία

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν υπάρξει αναφορές για περιπτώσεις πανκυτταροπενίας και απλαστικής αναιμίας, ορισμένες από τις οποίες είχαν θανατηφόρες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,06% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως σπάνια). Κατά τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της διάμεσης πνευμονοπάθειας ήταν 0,47% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν υπάρξει αναφορές για περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης), ορισμένες από τις οποίες είχαν θανατηφόρες εκβάσεις

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίνρα

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε ότι οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα ετανερσέπτη και ανακίνρα, εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη ως μονοθεραπεία και το 2% των ασθενών (3/139) εκδήλωσε ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων < 1.000/mm³). Ένας ασθενής με ουδετεροπενία εκδήλωσε κυτταρίτιδα, η οποία υποχώρησε κατόπιν νοσηλείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Κατά τις διπλά-τυφλές περιόδους των ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυξημένα ηπατικά ένζυμα σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,54% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή). Κατά τις διπλά-τυφλές περιόδους ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυξημένα ηπατικά ένζυμα ήταν 4,18% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως συχνή).

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της αυτοάνοσης ηπατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,02% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως σπάνια). Κατά τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της αυτοάνοσης ηπατίτιδας ήταν 0,24% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Εν γένει, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιας συχνότητας και τύπου με αυτές που εκδηλώθηκαν στους ενήλικες ασθενείς. Οι διαφορές έναντι των ενηλίκων και άλλες ειδικές παράμετροι παρουσιάζονται στις ακόλουθες παραγράφους.

Τα είδη των λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ηλικίας 2 έως 18 ετών ήταν εν γένει ήπια έως μέτρια και παρόμοια με εκείνα που συνήθως παρατηρούνται σε εξωνοσοκομειακούς παιδιατρικούς πληθυσμούς. Αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλάμβαναν ανεμευλογιά με σημεία και συμπτώματα άσηπτης μηνιγγίτιδας που υποχώρησαν χωρίς επιπλοκές (βλ. επίσης παράγραφο 4.4), σκωληκοειδίτιδα, γαστρεντερίτιδα, κατάθλιψη/διαταραχή της προσωπικότητας, δερματικό έλκος, οισοφαγίτιδα/γαστρίτιδα, σηπτικό σοκ στρεπτόκοκκου τύπου A, σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, καθώς και λοίμωξη των μαλακών μορίων και μετεγχειρητική λοίμωξη του τραύματος.

Σε μία μελέτη σε παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 4 έως 17 ετών, 43 εκ των 69 (62%) παιδιών εκδήλωσαν λοίμωξη ενώ λάμβαναν ετανερσέπτη κατά τη διάρκεια των 3 μηνών της μελέτης (ανοικτή, κατά το μέρος 1), ενώ η συχνότητα και η σοβαρότητα των λοιμώξεων ήταν παρόμοια στους 58 ασθενείς που συμπλήρωσαν 12 μήνες θεραπείας στην παράταση ανοικτής χορήγησης. Το είδος και το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στις μελέτες της ετανερσέπτης σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, και στην πλειονότητά τους ήταν ήπιες. Αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πιο συχνά στους 69 ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβαναν ετανερσέπτη για 3 μήνες συγκριτικά με τους 349 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αυτές περιλάμβαναν κεφαλαλγία (19% των ασθενών, 1,7 συμβάντα ανά ανθρωπόετος), ναυτία (9%, 1,0 συμβάν ανά ανθρωπόετος), κοιλιακό άλγος (19%, 0,74 συμβάντα ανά ανθρωπόετος) και έμετος (13%, 0,74 συμβάντα ανά ανθρωπόετος).

Υπήρξαν 4 αναφορές συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων σε κλινικές μελέτες νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λαμβάνουν ετανερσέπτη, συμπεριλαμβανομένου ενός πολύ μικρού αριθμού αναφορών ενδεικτικού θετικής επαναπρόκλησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Σε μία μελέτη διάρκειας 48 εβδομάδων που διενεργήθηκε σε 211 παιδιά ηλικίας από 4 έως 17 ετών με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση, οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες με κατά πλάκας ψωρίαση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν παρατηρήθηκε ανάγκη περιορισμού της δοσολογίας λόγω τοξικότητας. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης που αξιολογήθηκε ήταν μια ενδοφλέβια δόση εφόδου 32 mg/m² ακολουθούμενη από υποδόριες δόσεις των 16 mg/m² που χορηγήθηκαν δύο φορές εβδομαδιαίως. Ένας ασθενής με ρευματοειδή αρθρίτιδα κατά λάθος έλαβε μόνος του 62 mg ετανερσέπτης υποδορίως δύο φορές εβδομαδιαίως για 3 εβδομάδες χωρίς να παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν υπάρχει κάποιο γνωστό αντίδοτο στην ετανερσέπτη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς του Παράγοντα Νέκρωσης Όγκων-α (TNF-α), κωδικός ATC: L04AB01

Το Venerali είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) είναι μια επικρατούσα κυτοκίνη στην φλεγμονώδη διαδικασία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αύξηση των επιπέδων του παράγοντα νέκρωσης όγκων έχει επίσης παρατηρηθεί στον αρθρικό υμένα και στις ψωριασικές πλάκες των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα καθώς και στον ορό και στον αρθρικό υμένα των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Στην κατά πλάκας ψωρίαση, η διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των T-κυττάρων οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκων στις ψωριασικές βλάβες, σε σύγκριση με τα επίπεδα στο μη εμπλεκόμενο δέρμα. Η ετανερσέπτη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων με τους υποδοχείς του στην επιφάνεια των κυττάρων και με αυτό τον τρόπο αναστέλλει τη βιολογική του δραστηριότητα. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων και η λεμφοτοξίνη είναι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες που συνδέονται με δύο ξεχωριστούς υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων: τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων 55-kilodalton (p55) και 75-kilodalton (p75). Και οι δύο υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων υπάρχουν φυσιολογικά στη μεμβράνη συνδεδεμένοι ή σε διαλυτή μορφή. Οι διαλυτοί υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων πιστεύεται ότι ρυθμίζουν τη βιολογική δραστηριότητα του παράγοντα νέκρωσης όγκων.

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων και η λεμφοτοξίνη υπάρχουν κυρίως ως ομοτριμερή, με την βιολογική τους δραστηριότητα να εξαρτάται από τη διασταυρούμενη σύνδεση με τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων στην επιφάνεια των κυττάρων. Οι διμερείς διαλυτοί υποδοχείς, όπως η

ετανερσέπτη, έχουν υψηλότερη συγγένεια με τον παράγοντα νέκρωσης όγκων έναντι των μονομερών υποδοχέων και θεωρούνται σημαντικά ισχυρότεροι ανταγωνιστικοί αναστολείς της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων με τους κυτταρικούς του υποδοχείς. Επιπλέον, η χρήση της περιοχής Fc μιας ανοσοσφαιρίνης ως στοιχείο σύντηξης στην κατασκευή του διμερούς υποδοχέα προσφέρει πιο μακρύ χρόνο ημιζωής στον ορό.

Μηχανισμός δράσης

Μεγάλο μέρος της παθολογίας της άρθρωσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και της παθολογίας του δέρματος στην κατά πλάκας ψωρίαση γίνεται με τη μεσολάβηση των προ-φλεγμονωδών μορίων που συνδέονται σε ένα δίκτυο που ελέγχει ο παράγοντας νέκρωσης όγκων. Ο μηχανισμός δράσης της ετανερσέπτης πιστεύεται ότι είναι η ανταγωνιστική αναστολή της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης όγκων με τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων στην επιφάνεια των κυττάρων, αναστέλλοντας έτσι τις κυτταρικές αποκρίσεις που διενεργούνται μέσω του παράγοντα νέκρωσης των όγκων και καθιστώντας τον παράγοντα νέκρωσης όγκων βιολογικά ανενεργό. Η ετανερσέπτη μπορεί επίσης να ρυθμίσει τις βιολογικές αποκρίσεις που ελέγχονται από άλλα μεταγενέστερα μόρια (π.χ. κυτοκίνες, μόρια συγκόλλησης ή πρωτεϊνάσες) τα οποία επάγονται ή ρυθμίζονται από τον παράγοντα νέκρωσης όγκων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αυτή η παράγραφος παρουσιάζει στοιχεία από τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με ψωριασική αρθρίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, τέσσερις μελέτες σε ενήλικες με κατά πλάκας ψωρίαση, τρεις μελέτες στην νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και μία μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση.

Ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης μελετήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Η μελέτη αξιολόγησε 234 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με τουλάχιστον ένα αλλά όχι σε περισσότερα από τέσσερα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα. Χορηγήθηκαν δόσεις ετανερσέπτης των 10 mg ή των 25 mg ή εικονικό φάρμακο υποδορίως δύο φορές την εβδομάδα για 6 διαδοχικούς μήνες. Τα αποτελέσματα αυτής της ελεγχόμενης μελέτης εκφράστηκαν σε ποσοστό βελτίωσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ανταπόκρισης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR).

Οι ανταποκρίσεις ACR 20 και 50 ήταν υψηλότερες στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ετανερσέπτη στους 3 και 6 μήνες από ό,τι στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο (ACR 20: ετανερσέπτη 62% και 59%, εικονικό φάρμακο 23% και 11% στους 3 και 6 μήνες, αντίστοιχα: ACR 50: ετανερσέπτη 41% και 40%, εικονικό φάρμακο 8% και 5% στους 3 και 6 μήνες, αντίστοιχα, $p < 0,01$ ετανερσέπτη έναντι εικονικού φαρμάκου, σε όλα τα χρονικά σημεία τόσο για την ανταπόκριση ACR 20 όσο και για την ανταπόκριση ACR 50).

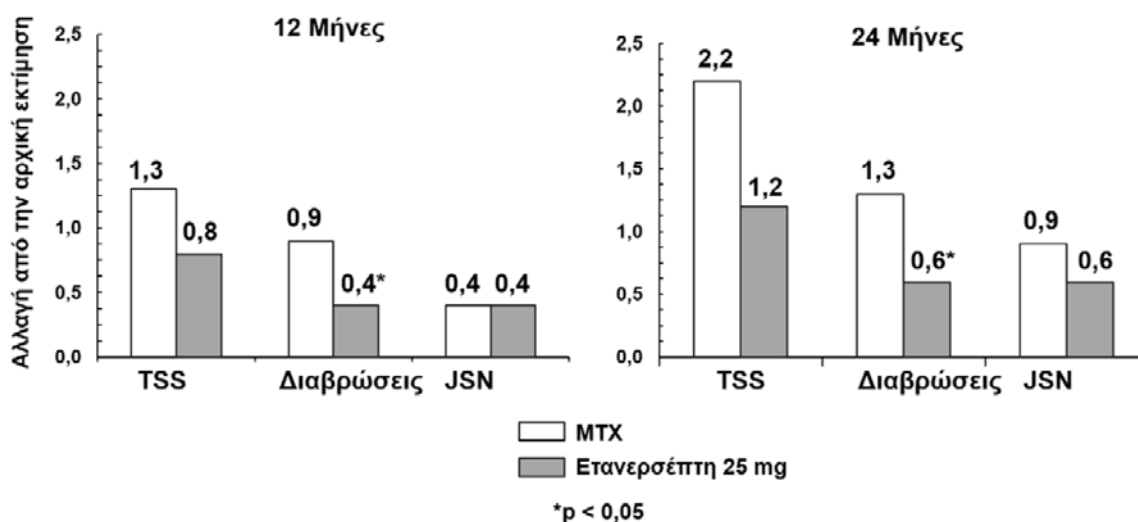
Περίπου το 15% των ατόμων που έλαβαν ετανερσέπτη πέτυχαν ανταπόκριση ACR 70 τον μήνα 3 και τον μήνα 6 συγκριτικά με μικρότερο από 5% των ατόμων του σκέλους εικονικού φαρμάκου. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ετανερσέπτη, κατά κανόνα οι κλινικές ανταποκρίσεις εμφανίστηκαν μέσα σε 1 έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και σχεδόν πάντα ελάμβαναν χώρα στους 3 μήνες. Παρατηρήθηκε ανταπόκριση στη δόση. Τα αποτελέσματα με 10 mg ήταν ενδιάμεσα μεταξύ εικονικού φαρμάκου και 25 mg. Η ετανερσέπτη ήταν σημαντικά καλύτερη απ' ό,τι το εικονικό φάρμακο σε όλες τις παραμέτρους των ACR κριτηρίων καθώς επίσης και σε άλλες μετρήσεις της δραστηριότητας της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που δεν περιλαμβάνονταν στα κριτήρια ανταπόκρισης ACR, όπως η πρωινή δυσκαμψία. Κατά τη διάρκεια της μελέτης χορηγούνταν κάθε 3 μήνες ένα Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας, το οποίο περιλάμβανε τις επιμέρους παραμέτρους της ανικανότητας, της ζωτικότητας, της πνευματικής υγείας, της γενικής κατάστασης της υγείας και της σχετιζόμενης με την αρθρίτιδα κατάστασης της υγείας. Όλες οι επιμέρους παράμετροι του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας ήταν βελτιωμένες στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ετανερσέπτη συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου στους 3 και 6 μήνες.

Μετά τη διακοπή της ετανερσέπτης, κατά κανόνα τα συμπτώματα της αρθρίτιδας επανεμφανίστηκαν μέσα σε ένα μήνα. Επανεναρξη της θεραπείας με ετανερσέπτη έπειτα από διακοπές διάρκειας έως και 24 μηνών επέφερε τα ίδια μεγέθη ανταπόκρισης όπως και στους ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς διακοπή της θεραπείας βάσει των αποτελεσμάτων ανοιχτών μελετών. Σε ανοικτές μελέτες παράτασης παρατηρήθηκαν συνεχείς και ανθεκτικές ανταποκρίσεις έως και για 10 έτη όταν οι ασθενείς λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς διακοπή.

Η αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης συγκρίθηκε με αυτήν της μεθοτρεξάτης σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη με τυφλές ακτινογραφικές εκτιμήσεις ως βασικό καταληκτικό σημείο, σε 632 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (διάρκειας < 3 ετών), οι οποίοι δεν είχαν ποτέ λάβει θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Δόσεις των 10 ή των 25 mg ετανερσέπτης χορηγήθηκαν υποδορίως (SC) δύο φορές την εβδομάδα για διάστημα μέχρι και 24 μήνες. Οι δόσεις της μεθοτρεξάτης αυξάνονταν προοδευτικά από 7,5 mg/εβδομάδα μέχρι 20 mg/εβδομάδα κατά μέγιστο για τη διάρκεια των 8 πρώτων εβδομάδων της μελέτης και συνεχίστηκαν για έως και 24 μήνες. Η κλινική βελτίωση, συμπεριλαμβανομένης της έναρξης δράσης εντός 2 εβδομάδων με τα 25 mg ετανερσέπτης ήταν παρόμοια με εκείνη που παρουσιάστηκε στις προηγούμενες μελέτες και διατηρήθηκε για έως και 24 μήνες. Στην αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς είχαν ένα μέτριο βαθμό ανικανότητας, με μέσες τιμές HAQ που κυμαίνονταν από 1,4 έως 1,5. Η θεραπεία με ετανερσέπτη 25 mg είχε σαν αποτέλεσμα ουσιαστική βελτίωση στους 12 μήνες, με περίπου το 44% των ασθενών να επιτυγχάνει φυσιολογική βαθμολογία HAQ (λιγότερο από 0,5). Αυτό το όφελος διατηρήθηκε και στο Έτος 2 αυτής της μελέτης.

Σε αυτήν την μελέτη, η δομική βλάβη της άρθρωσης εκτιμήθηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε ως μεταβολή στην κλίμακα TSS και στις παραμέτρους της, την τιμή διάβρωσης και την τιμή στένωσης του αρθρικού χώρου (JSN). Ακτινογραφίες χεριών/καρπών και ποδιών μελετήθηκαν κατά την αρχική εκτίμηση και στους 6, 12 και 24 μήνες. Η ετανερσέπτη σε δόση 10 mg είχε σταθερά μικρότερη επίδραση στη δομική βλάβη συγκριτικά με τη δόση των 25 mg. Η ετανερσέπτη σε δόση 25 mg ήταν σημαντικά ανώτερη της μεθοτρεξάτης στις τιμές διάβρωσης τόσο στους 12 όσο και στους 24 μήνες. Οι διαφορές σε TSS και JSN δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές μεταξύ της μεθοτρεξάτης και της ετανερσέπτης 25 mg. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο σχεδιάγραμμα που ακολουθεί.

Ακτινολογική εξέλιξη: Σύγκριση της ετανερσέπτης έναντι της μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με RA διάρκειας < 3 ετών



Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, η κλινική αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ακτινολογική εξέλιξη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν ετανερσέπτη ως μονοθεραπεία (25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως), μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (7,5 έως 20 mg εβδομαδιαίως, μέση δόση 20 mg) και το συνδυασμό ετανερσέπτης με μεθοτρεξάτη σε παράλληλη έναρξη, συγκρίθηκαν σε 682 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή

αρθρίτιδα διάρκειας από 6 μήνες έως 20 χρόνια (μέσος όρος 5 χρόνια) οι οποίοι είχαν λιγότερο από ικανοποιητική ανταπόκριση σε τουλάχιστον 1 τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) εκτός της μεθοτρεξάτης.

Οι ασθενείς στη θεραπευτική ομάδα της ετανερσέπτης σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη είχαν σημαντικά υψηλότερες ανταποκρίσεις στα ACR 20, ACR 50 και ACR 70 και βελτιώσεις στις τιμές DAS και HAQ τόσο την εβδομάδα 24 όσο και την εβδομάδα 52, σε σύγκριση με τους ασθενείς σε οποιαδήποτε εκ των δύο ομάδων μονοθεραπείας (τα αποτελέσματα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα). Σημαντικά πλεονεκτήματα για την ετανερσέπτη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ετανερσέπτη και τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες.

Αποτελέσματα κλινικής αποτελεσματικότητας στους 12 μήνες: Σύγκριση της ετανερσέπτης έναντι της μεθοτρεξάτης έναντι της ετανερσέπτης σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε ασθενείς με RA διάρκειας από 6 μήνες έως 20 χρόνια

Καταληκτικό σημείο		Μεθοτρεξάτη (n = 228)	Ετανερσέπτη (n = 223)	Ετανερσέπτη + Μεθοτρεξάτη (n = 231)
Ανταπόκριση ACR ^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, Φ}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, Φ}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, Φ}
DAS	(Βαθμολογία ^β) Αρχική εκτίμηση	5,5	5,7	5,5
	(Βαθμολογία ^β) Εβδομάδα 52	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Ύφεση ^γ	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Αρχική εκτίμηση	1,7	1,7	1,8
	Εβδομάδα 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Ασθενείς που δεν συμπλήρωσαν 12 μήνες στη μελέτη θεωρήθηκε ότι δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.

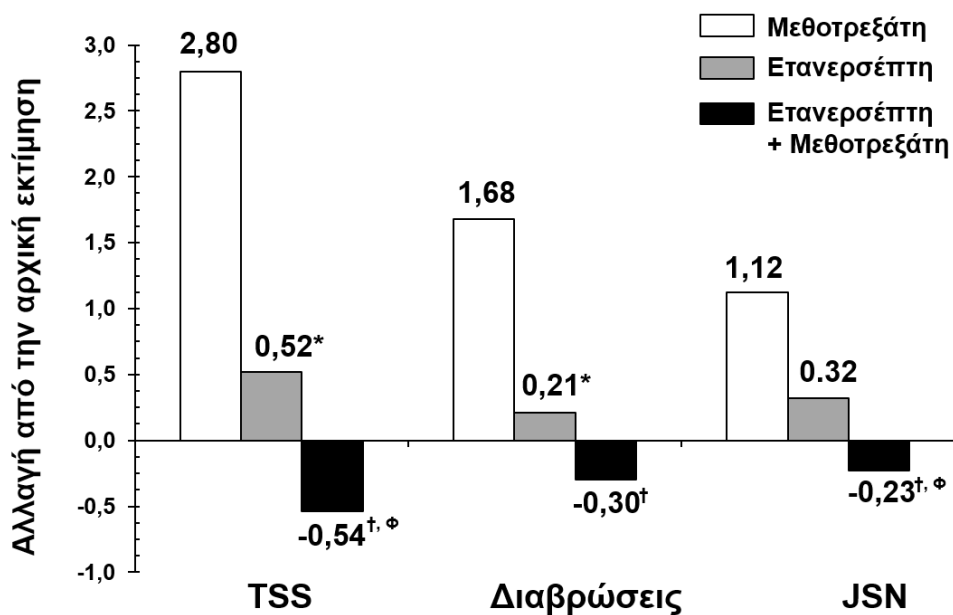
^β Οι τιμές για τη Βαθμολογία δραστηριότητας της νόσου (DAS) είναι μέσες τιμές.

^γ Η ύφεση ορίζεται ως DAS < 1,6.

Σύγκριση κατά ζεύγη p-values: † = p < 0,05 για συγκρίσεις της ετανερσέπτης + μεθοτρεξάτη έναντι μεθοτρεξάτης και Φ = p < 0,05 για συγκρίσεις της ετανερσέπτης + μεθοτρεξάτης έναντι της ετανερσέπτης.

Η ακτινολογική εξέλιξη στους 12 μήνες ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της ετανερσέπτης από ό,τι στην ομάδα της μεθοτρεξάτης, ενώ ο συνδυασμός ήταν σημαντικά καλύτερος σε σύγκριση με οποιαδήποτε εκ των δύο μονοθεραπειών στην επιβράδυνση της ακτινολογικής εξέλιξης (βλέπε τον παρακάτω πίνακα).

Ακτινολογική εξέλιξη: Σύγκριση της ετανερσέπτης έναντι της μεθοτρεξάτης έναντι της ετανερσέπτης σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε ασθενείς με RA διάρκειας από 6 μήνες έως 20 χρόνια (αποτελέσματα 12 Μηνών)



Σύγκριση κατά ζεύγη τιμών p: * = $p < 0,05$ για συγκρίσεις της ετανερσέπτης έναντι της μεθοτρεξάτης, † = $p < 0,05$ για συγκρίσεις της ετανερσέπτης + μεθοτρεξάτης έναντι της μεθοτρεξάτης και Φ = $p < 0,05$ για συγκρίσεις της ετανερσέπτης + μεθοτρεξάτης έναντι της ετανερσέπτης.

Σημαντικά πλεονεκτήματα για την ετανερσέπτη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ετανερσέπτη και τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες. Παρομοίως, σημαντικά πλεονεκτήματα για τη μονοθεραπεία με ετανερσέπτη συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες.

Σε μια ανάλυση στην οποία όλοι οι ασθενείς που διέκοψαν τη συμμετοχή τους στην μελέτη για οποιοδήποτε λόγο θεωρήθηκε ότι είχαν εξέλιξη της νόσου, το ποσοστό των ασθενών χωρίς εξέλιξη (μεταβολή TSS $\leq 0,5$) στους 24 μήνες ήταν υψηλότερο στην ομάδα της ετανερσέπτης σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκριτικά με την ομάδα μονοθεραπείας με ετανερσέπτη και την ομάδα μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη (62%, 50% και 36% αντίστοιχα, $p < 0,05$). Η διαφορά μεταξύ ετανερσέπτης ως μονοθεραπείας και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπείας ήταν επίσης σημαντική ($p < 0,05$). Μεταξύ των ασθενών που συμπλήρωσαν και τους 24 μήνες θεραπείας στη μελέτη, τα αντίστοιχα ποσοστά απουσίας εξέλιξης της νόσου ήταν 78%, 70% και 61% αντίστοιχα.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των 50 mg ετανερσέπτης (δύο SC ενέσεις των 25 mg) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως αξιολογήθηκαν σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διενεργήθηκε σε 420 ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε αυτήν την μελέτη, 53 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο, 214 ασθενείς έλαβαν 50 mg ετανερσέπτης μία φορά εβδομαδιαίως και 153 ασθενείς έλαβαν 25 mg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως. Τα προφίλ ασφαλείας και αποτελεσματικότητας και των δύο θεραπευτικών σχημάτων της ετανερσέπτης ήταν συγκρίσιμα την εβδομάδα 8 όσον αφορά την επίδρασή τους στα σημεία και στα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τα δεδομένα κατά την εβδομάδα 16 δεν έδειξαν συγκρισιμότητα (μη κατωτερότητα) μεταξύ των δύο θεραπευτικών σχημάτων.

Ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης μελετήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διενεργήθηκε σε 205 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Οι ασθενείς ήταν ηλικίας μεταξύ 18 και 70 ετών και είχαν ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα (≥ 3 διογκωμένες αρθρώσεις και ≥ 3 ευαίσθητες αρθρώσεις) σε τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες μορφές: (1) περιφερική μεσοφαλαγγική (DIP) συμμετοχή, (2) πολυαρθρική αρθρίτιδα (απουσία ρευματοειδών οζιδίων και παρουσία ψωρίασης), (3) βαριά παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα με εκτεταμένη καταστροφή οστού και χόνδρου (*arthritis mutilans*), (4) μη συμμετρική ψωριασική

αρθρίτιδα, ή (5) αγκύλωση προσομοιάζουσα με σπονδυλίτιδα. Οι ασθενείς είχαν επίσης κατά πλάκας ψωρίαση με βλάβη διαμέτρου ≥ 2 cm, που τους καθιστούσε κατάλληλους για ένταξη.

Οι ασθενείς είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με ΜΣΑΦ (86%), DMARD (80%) και κορτικοστεροειδή (24%). Οι ασθενείς που επί του παρόντος υποβάλλονται σε αγωγή με μεθοτρεξάτη (σταθερή για ≥ 2 μήνες) θα μπορούσαν να συνεχίσουν με σταθερή δόση ≤ 25 mg/εβδομάδα μεθοτρεξάτης. Δόσεις 25 mg ετανερσέπτης (βάσει των μελετών καθορισμού της δοσολογίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα) ή εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν υποδόρια δύο φορές την εβδομάδα για 6 μήνες. Στο τέλος της διπλά τυφλής μελέτης, οι ασθενείς μπορούσαν να περάσουν σε μια μακροχρόνια μελέτη επέκτασης ανοικτής χορήγησης για συνολική διάρκεια μέχρι και 2 έτη.

Οι κλινικές ανταποκρίσεις εκφράστηκαν ως ποσοστά ασθενών στους οποίους επετεύχθη η ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 και ποσοστά με βελτίωση των Κριτηρίων Ανταπόκρισης στην Ψωριασική Αρθρίτιδα (PsARC). Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Ανταπόκριση των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη

Ανταπόκριση στην ψωριασική αρθρίτιδα		Ποσοστό ασθενών	
		Εικονικό φάρμακο n = 104	Ετανερσέπτη ^α n = 101
ACR 20	Μήνας 3	15	59 ^β
	Μήνας 6	13	50 ^β
ACR 50	Μήνας 3	4	38 ^β
	Μήνας 6	4	37 ^β
ACR 70	Μήνας 3	0	11 ^β
	Μήνας 6	1	9 ^γ
PsARC	Μήνας 3	31	72 ^β
	Μήνας 6	23	70 ^β

^α 25 mg ετανερσέπτης χορηγούμενα SC δύο φορές την εβδομάδα

^β $p < 0,001$, ετανερσέπτη έναντι εικονικού φαρμάκου

^γ $p < 0,01$, ετανερσέπτη έναντι εικονικού φαρμάκου

Από τους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που έλαβαν ετανερσέπτη, η κλινική ανταπόκριση ήταν εμφανής κατά το χρόνο της πρώτης επίσκεψης (4 εβδομάδες) και διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια των 6 μηνών της θεραπείας. Η ετανερσέπτη υπερέιχε σημαντικά έναντι του εικονικού φαρμάκου σε όλες τις μετρήσεις της δραστηριότητας της νόσου ($p < 0,001$) και η ανταπόκριση ήταν παρόμοια είτε με συγχορήγηση είτε χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης. Η ποιότητα ζωής των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα εκτιμήθηκε σε κάθε χρονικό σημείο χρησιμοποιώντας το δείκτη μειωμένης ικανότητας της HAQ. Η βαθμολογία στο δείκτη ανικανότητας βελτιώθηκε αισθητά σε όλα τα χρονικά σημεία σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε ετανερσέπτη, σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$).

Οι ακτινολογικές μεταβολές αξιολογήθηκαν στην μελέτη ψωριασικής αρθρίτιδας. Ακτινογραφίες των χεριών και των καρπών λήφθηκαν κατά την αρχική εκτίμηση και στους μήνες 6, 12 και 24. Το τροποποιημένο TSS στους 12 μήνες παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Σε μια ανάλυση στην οποία όλοι οι ασθενείς που διέκοψαν τη συμμετοχή τους στην μελέτη για οποιοδήποτε λόγο θεωρήθηκε ότι είχαν εξέλιξη της νόσου, το ποσοστό των ασθενών χωρίς εξέλιξη (μεταβολή TSS $\leq 0,5$) στους 12 μήνες ήταν υψηλότερο στην ομάδα της ετανερσέπτης συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (73% έναντι 47%, αντίστοιχα, $p \leq 0,001$). Η επίδραση της ετανερσέπτης στην ακτινολογική εξέλιξη διατηρήθηκε στους ασθενείς που συνέχισαν την θεραπεία κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους. Η επιβράδυνση της περιφερικής αρθρικής προσβολής παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πολυαρθρική συμμετρική προσβολή των αρθρώσεων.

Μέση (SE) ετησιοποιημένη μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση κατά total sharp score

Χρόνος	Εικονικό φάρμακο (n = 104)	Ετανερσέπτη (n = 101)
Μήνας 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = τυπικό σφάλμα

^a p = 0,0001

Η θεραπεία με ετανερσέπτη οδήγησε στη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου και αυτό το όφελος διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης έκθεσης μέχρι και 2 έτη.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης σε ασθενείς με ψωριασικές αρθροπάθειες που προσομοιάζουν με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και βαριά παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα με εκτεταμένη καταστροφή οστού και χόνδρου (*arthritis mutilans*), λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που μελετήθηκαν.

Καμία μελέτη δεν έχει διεξαχθεί σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα με χρήση του δοσολογικού σχήματος 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως. Η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του δοσολογικού σχήματος μία φορά εβδομαδιαίως σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών βασίστηκε σε στοιχεία της μελέτης σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Ενήλικες ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα εκτιμήθηκε σε 3 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες οι οποίες συνέκριναν τη χορήγηση 25 mg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως με εικονικό φάρμακο. Ένα σύνολο από 401 ασθενείς εντάχθηκαν, από τους οποίους οι 203 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ετανερσέπτη. Η μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες (n = 277) περιλάμβανε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 και 70 ετών με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, που ορίστηκε στην κλίμακα οπτικής αναλογίας (VAS) με βαθμολογίες ≥ 30 για τη μέση διάρκεια και έντασης της πρωινής δυσκαμψίας καθώς και με βαθμολογία VAS ≥ 30 για τουλάχιστον 2 από τις 3 ακόλουθες παραμέτρους: γενική αξιολόγηση ασθενούς, μέση τιμή βαθμολογίας VAS για νυκτερινή οσφυαλγία και σύνολο οσφυαλγίας, καθώς και ένας μέσος αριθμός 10 ερωτήσεων του λειτουργικού δείκτη Bath για την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (BASFI). Ασθενείς που λάμβαναν DMARD, ΜΣΑΦ ή κορτικοστεροειδή μπορούσαν να συνεχίσουν να τα λαμβάνουν σε σταθερές δόσεις. Ασθενείς με πλήρη αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Δόσεις 25 mg ετανερσέπτης (βάσει των μελετών καθορισμού της δοσολογίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα) ή εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν υποδορίως δύο φορές την εβδομάδα για 6 μήνες σε 138 ασθενείς.

Το βασικό κριτήριο αποτελεσματικότητας (ASAS 20) ήταν η κατά $\geq 20\%$ βελτίωση σε τουλάχιστον 3 από τις 4 παραμέτρους των κριτηρίων ανταπόκρισης για την αξιολόγηση της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ASAS) (συνολικές αξιολογήσεις ασθενών, οσφυαλγία, BASFI και φλεγμονή) και απουσία επιδείνωσης στην εναπομένουσα παράμετρο. Χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια κριτήρια ανταπόκρισης στις ASAS 50 και 70 με μια βελτίωση 50% ή 70%, αντίστοιχα

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με την ετανερσέπτη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στην κλίμακα ASAS 20, ASAS 50 και ASAS 70 μόλις 2 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας.

Ανταποκρίσεις των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή

Ανταπόκριση στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	Ποσοστό ασθενών	
	Εικονικό φάρμακο n = 139	Ετανερσέπτη n = 138
ASAS 20		
2 εβδομάδες	22	46 ^α
3 μήνες	27	60 ^α
6 μήνες	23	58 ^α
ASAS 50		
2 εβδομάδες	7	24 ^α
3 μήνες	13	45 ^α
6 μήνες	10	42 ^α
ASAS 70		
2 εβδομάδες	2	12 ^β
3 μήνες	7	29 ^β
6 μήνες	5	28 ^β

^α p < 0,001, ετανερσέπτη έναντι εικονικού φαρμάκου

^β p = 0,002, ετανερσέπτη έναντι εικονικού φαρμάκου

Από τους ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα που έλαβαν ετανερσέπτη, η κλινική ανταπόκριση ήταν εμφανής κατά το χρόνο της πρώτης επίσκεψης (2 εβδομάδες) και διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια των 6 μηνών της θεραπείας. Η ανταπόκριση ήταν παρόμοια ανεξάρτητα αν οι ασθενείς ελάμβαναν συνοδό αγωγή κατά την έναρξη της θεραπείας.

Παρόμοια αποτελέσματα επιτεύχθηκαν στις 2 μικρότερες μελέτες της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας.

Σε μια τέταρτη μελέτη, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των 50 mg ετανερσέπτης (δύο SC ενέσεις των 25 mg) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως έναντι των 25 mg ετανερσέπτης χορηγούμενων δύο φορές εβδομαδιαίως αξιολογήθηκαν σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διενεργήθηκε σε 356 ασθενείς με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Το προφίλ της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του δοσολογικού σχήματος των 50 mg χορηγούμενων μία φορά εβδομαδιαίως και των 25 mg χορηγούμενων δύο φορές εβδομαδιαίως ήταν παρόμοιο.

Ενήλικες ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

Η αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης σε ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα (Αξ ΣπΑ-ΧΑΕ) αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή διάρκειας 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Η μελέτη αξιολόγησε 215 ενήλικες ασθενείς (τροποποιημένος πληθυσμός πρόθεσης για θεραπεία) με ενεργό Αξ ΣπΑ-ΧΑΕ (ηλικίας 18 έως 49 ετών), οριζόμενοι ως οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια κατηγοριοποίησης της ASAS αναφορικά με την αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, αλλά δεν πληρούσαν τα τροποποιημένα κριτήρια κατά New York για την ΑΣ. Οι ασθενείς απαιτούνταν επίσης να έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε δύο ή περισσότερα ΜΣΑΦ. Κατά την διπλά τυφλή περίοδο, οι ασθενείς ελάμβαναν ετανερσέπτη 50 mg εβδομαδιαίως ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Το βασικό κριτήριο αποτελεσματικότητας (ASAS 40) ήταν η κατά 40% βελτίωση σε τουλάχιστον τρεις από τις τέσσερις παραμέτρους κατά ASAS και η απουσία επιδείνωσης στην εναπομένουσα παράμετρο. Η διπλά τυφλή περίοδος ακολουθήθηκε από μια περίοδο ανοικτής χορήγησης, κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν ετανερσέπτη 50 mg εβδομαδιαίως για έως και 92 επιπλέον εβδομάδες. Πραγματοποιήθηκαν σαρώσεις MRI της ιερολαγόνιας άρθρωσης και της σπονδυλικής στήλης προκειμένου να εκτιμηθεί η έκταση της φλεγμονής κατά την αρχική αξιολόγηση και κατά την εβδομάδα 12 και 104.

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με ετανερσέπτη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική

βελτίωση στα κριτήρια ASAS 40, ASAS 20 και ASAS 5/6. Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε επίσης αναφορικά με το κριτήριο μερικής ύφεσης κατά ASAS και το κριτήριο BASDAI 50. Τα αποτελέσματα της Εβδομάδας 12 παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

**Ανταπόκριση αποτελεσματικότητας σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της μαο-ΑΣ:
Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν τα καταληκτικά σημεία**

Διπλά τυφλές κλινικές ανταποκρίσεις την Εβδομάδα 12	Εικονικό φάρμακο n = 106 έως 109*	Ετανερσέπτη n = 103 έως 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^β
ASAS 20	36,1	52,4 ^γ
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^α
Κριτήριο μερικής ύφεσης κατά ASAS	11,9	24,8 ^γ
Κριτήριο BASDAI***50	23,9	43,8 ^β

* Ορισμένοι ασθενείς δεν παρείχαν πλήρη δεδομένα για κάθε καταληκτικό σημείο

**ASAS = Διεθνής Εταιρεία για την Αξιολόγηση της Σπονδυλοαρθρίτιδας (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

***Δείκτης Bath δραστηριότητας νόσου αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

^α: p < 0,001, ^β: < 0,01 και ^γ: < 0,05, αντίστοιχα μεταξύ ετανερσέπτης και εικονικού φαρμάκου

Την εβδομάδα 12, υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία κατά SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada - Καναδική Ερευνητική Κοινοπραξία για τη Σπονδυλοαρθρίτιδα) για την ιερολαγόνια άρθρωση όπως μετρήθηκε μέσω σάρωσης MRI για τους ασθενείς που ελάμβαναν ετανερσέπτη. Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση ήταν 3,8 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ετανερσέπτη (n = 95) έναντι 0,8 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (n = 105) (p < 0,001). Την εβδομάδα 104, η μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στη βαθμολογία κατά SPARCC, όπως μετρήθηκε μέσω σάρωσης MRI, ήταν, για όλα τα άτομα που τους χορηγήθηκε ετανερσέπτη, 4,64 για την ιερολαγόνια άρθρωση (n=153) και 1,40 για τη σπονδυλική στήλη (n=154).

Η ετανερσέπτη έδειξε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στις περισσότερες σχετιζόμενες με την υγεία αξιολογήσεις ποιότητας ζωής και σωματικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων του Λειτουργικού δείκτη Bath αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), της βαθμολογίας του ερωτηματολογίου Συνολικής κατάστασης της υγείας EuroQol 5D και της βαθμολογίας επιμέρους κλίμακας σωματικής λειτουργικότητας του ερωτηματολογίου SF-36.

Η κλινική ανταπόκριση μεταξύ των ασθενών με Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ετανερσέπτη ήταν εμφανής κατά το χρόνο πραγματοποίησης της πρώτης επίσκεψης (2 εβδομάδες) και διατηρήθηκε για 2 έτη θεραπείας. Οι βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και τη φυσική λειτουργία διατηρήθηκαν επίσης για 2 έτη θεραπείας. Τα δεδομένα των 2 ετών δεν αποκάλυψαν νέα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια. Την εβδομάδα 104, 8 ασθενείς είχαν εξέλξει στην απλή ακτινογραφία σε αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα βαθμού 2, σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης, ενδεικτικό της αξονικής σπονδυλαρθροπάθειας.

Ενήλικες ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Η ετανερσέπτη συνιστάται για χρήση σε ασθενείς όπως ορίζεται στην παράγραφο 4.1. Οι ασθενείς του στοχευόμενου πληθυσμού που «δεν ανταποκρίθηκαν» ορίζονται από μη επαρκή ανταπόκριση (PASI < 50 ή PGA λιγότερο από καλό) ή επιδείνωση της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και οι οποίοι ελάμβαναν επαρκή δοσολογία για ικανοποιητικά μεγάλο διάστημα ώστε να αξιολογηθεί η ανταπόκριση με τουλάχιστον κάθε μία από τις τρεις σημαντικότερες διαθέσιμες συστηματικές θεραπείες.

Η αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης έναντι άλλων συστηματικών θεραπειών σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση (που ανταποκρίνονται σε άλλες συστηματικές θεραπείες) δεν έχει

αξιολογηθεί σε μελέτες που συγκρίνουν απευθείας την ετανερσέπτη με άλλες συστηματικές θεραπείες. Αντιθέτως, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης εκτιμήθηκε σαν τέσσερις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Το κύριο κριτήριο της αποτελεσματικότητας και των τεσσάρων μελετών ήταν το ποσοστό των ασθενών σε κάθε θεραπευτική ομάδα που πέτυχαν βαθμολογία PASI 75 (δηλ. τουλάχιστον 75% βελτίωση στην αρχική τιμή της PASI) στις 12 εβδομάδες.

Η μελέτη 1 ήταν μια μελέτη φάσης 2 σε ασθενείς με ενεργό αλλά κλινικά σταθερή κατά πλάκας ψωρίαση σε $\geq 10\%$ της επιφάνειας του σώματος, ηλικίας ≥ 18 ετών. Εκατόν δώδεκα (112) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη δόσης 25 mg ετανερσέπτης ($n = 57$) ή εικονικού φαρμάκου ($n = 55$) δύο φορές εβδομαδιαίως για 24 εβδομάδες.

Στη μελέτη 2 αξιολογήθηκαν 652 ασθενείς με χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση με χρήση των ίδιων κριτηρίων ένταξης με την μελέτη 1, με την προσθήκη ελάχιστης βαθμολογίας PASI της τάξης του 10 στη δοκιμασία διαλογής. Η ετανερσέπτη χορηγήθηκε σε δόσεις των 25 mg μία φορά εβδομαδιαίως, 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg δύο φορές εβδομαδιαίως για 6 διαδοχικούς μήνες. Κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων της διπλά τυφλής θεραπευτικής περιόδου, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή μία από τις ανωτέρω τρεις δόσεις ετανερσέπτης. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ξεκίνησαν τυφλή θεραπεία με ετανερσέπτη (25 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως). Οι ασθενείς στις θεραπευτικές ομάδες με ενεργό φάρμακο συνέχισαν στην εβδομάδα 24 τη δόση στην οποία τυχαιοποιήθηκαν αρχικά.

Στην μελέτη 3 εκτιμήθηκαν 583 ασθενείς και είχε τα ίδια κριτήρια ένταξης με τη μελέτη 2. Στους ασθενείς σε αυτή την μελέτη χορηγήθηκαν 25 mg ή 50 mg ετανερσέπτης ή εικονικό φάρμακο δύο φορές εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες. Κατόπιν, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 25 mg ετανερσέπτης ανοικτής χορήγησης δύο φορές εβδομαδιαίως για επιπλέον 24 εβδομάδες.

Στην μελέτη 4 εκτιμήθηκαν 142 ασθενείς και είχε παρόμοια κριτήρια ένταξης με τις μελέτες 2 και 3. Στους ασθενείς σε αυτή την μελέτη χορηγήθηκαν 50 mg ετανερσέπτης ή εικονικό φάρμακο μία φορά εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες. Κατόπιν, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 50 mg ετανερσέπτης ανοικτής χορήγησης μία φορά εβδομαδιαίως για επιπλέον 12 εβδομάδες.

Στη μελέτη 1, η θεραπευτική ομάδα της ετανερσέπτης είχε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση του δείκτη PASI 75 την εβδομάδα 12 (30%) συγκριτικά με την θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2%) ($p < 0,0001$). Στις 24 εβδομάδες, το 56% των ασθενών στη θεραπευτική ομάδα της ετανερσέπτης πέτυχαν PASI 75 συγκριτικά με το 5% των ασθενών στη θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης 2, 3 και 4 παρουσιάζονται παρακάτω.

Ανταποκρίσεις ασθενών με ψωρίαση στη μελέτη 2, 3, και 4

Ανταπόκριση (%)	Μελέτη 2					Μελέτη 3				Μελέτη 4		
	Εικονικό φάρμακο	Ετανερσέπτη				Εικονικό φάρμακο	Ετανερσέπτη			Εικονικό φάρμακο	Ετανερσέπτη	
		25 mg δύο φορές την εβδομάδα		50 mg δύο φορές την εβδομάδα			25 mg δύο φορές την εβδομάδα	50 mg δύο φορές την εβδομάδα	50 mg μία φορά την εβδομάδα		50 mg μία φορά την εβδομάδα	
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193	n = 196		n = 196	n = 46
εβδ. 12	εβδ. 12	εβδ. 24 ^a	εβδ. 12	εβδ. 24 ^a	εβδ. 12	εβδ. 12	εβδ. 12	εβδ. 12	εβδ. 12	εβδ. 24 ^a		
Δείκτης PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83	
Δείκτης PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71	
DSGA ^β , εξάλειψη των βλαβών ή σχεδόν εξάλειψη των βλαβών	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο

^a Στην μελέτη 2 και τη μελέτη 4 δεν πραγματοποιήθηκε καμία στατιστική σύγκριση στο εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 24, διότι η αρχική ομάδα του εικονικού φαρμάκου άρχισε να λαμβάνει ετανερσέπτη 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως από την εβδομάδα 13 έως την εβδομάδα 24.

^β Dermatologist Static Global Assessment. Εξάλειψη των βλαβών ή σχεδόν εξάλειψη των βλαβών οριζόμενη ως βαθμολογία 0 ή 1 σε μια κλίμακα από 0 έως το 5.

Μεταξύ των ασθενών με κατά πλάκας ψωρίαση που έλαβαν ετανερσέπτη, σημαντικές ανταποκρίσεις συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν προφανείς κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψης (2 εβδομάδες) και διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων της θεραπείας.

Η μελέτη 2 είχε επίσης μια περίοδο διακοπής του φαρμάκου, κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς που πέτυχαν τουλάχιστον 50% βελτίωση στο δείκτη PASI την εβδομάδα 24 διέκοψαν τη θεραπεία. Μελετήθηκαν οι ασθενείς κατά την περίοδο που δεν λάμβαναν θεραπεία για την επανεμφάνιση ($PASI \geq 150\%$ της αρχικής τιμής) και για το χρόνο έως την υποτροπή (ορίζεται ως απώλεια τουλάχιστον της μισής από τη βελτίωση που επιτεύχθηκε μεταξύ της αρχικής τιμής και της εβδομάδας 24). Κατά την περίοδο διακοπής του φαρμάκου, τα συμπτώματα της ψωρίασης επανήλθαν βαθμιαία, με 3 μήνες διάμεσο χρόνο έως την υποτροπή της νόσου. Δεν παρατηρήθηκε υποτροπή έξαρσης της νόσου ούτε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την ψωρίαση. Υπήρξαν κάποια στοιχεία προς υποστήριξη του οφέλους της επαναθεραπείας με ετανερσέπτη σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν αρχικά στη θεραπεία.

Στη μελέτη 3, η πλειονότητα των ασθενών (77%) που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε 50 mg δύο φορές εβδομαδιαίως και μείωσαν τη δόση της ετανερσέπτης την εβδομάδα 12 σε 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως διατήρησαν την ανταπόκριση του δείκτη PASI 75 έως την εβδομάδα 36. Για τους ασθενείς που έλαβαν 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, η ανταπόκριση PASI 75 συνέχισε να βελτιώνεται μεταξύ της εβδομάδας 12 και 36.

Στη μελέτη 4, η θεραπευτική ομάδα της ετανερσέπτης είχε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση του δείκτη PASI 75 την εβδομάδα 12 (38%) συγκριτικά με την θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2%) ($p < 0,0001$). Για τους ασθενείς που έλαβαν 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως

σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, οι ανταποκρίσεις αποτελεσματικότητας συνέχισαν να βελτιώνονται με το 71% των ασθενών να επιτυγχάνει PASI 75 την εβδομάδα 24.

Σε μακροπρόθεσμες (μέχρι 34 μήνες) μελέτες ανοικτής χορήγησης όπου η ετανερσέπτη χορηγήθηκε χωρίς διακοπή, οι κλινικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν και η ασφάλεια ήταν συγκρίσιμη με μελέτες μικρότερης διάρκειας.

Μια ανάλυση δεδομένων από κλινικές μελέτες δεν έδειξε κανένα χαρακτηριστικό της αρχικής εκτίμησης της νόσου το οποίο θα μπορούσε να βοηθήσει τους γιατρούς στην επιλογή του καταλληλότερου δοσολογικού σχήματος (διαλείποντος ή συνεχούς). Συνεπώς, η επιλογή της διαλείπουσας ή συνεχούς θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στην κρίση του γιατρού και τις ατομικές ανάγκες του ασθενούς.

Αντισώματα στην ετανερσέπτη

Αντισώματα στην ετανερσέπτη έχουν ανιχνευθεί στον ορό του αίματος μερικών ατόμων που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ετανερσέπτη. Αυτά τα αντισώματα ήταν γενικώς μη εξουδετερωτικά και παροδικά. Φαίνεται ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και της κλινικής ανταπόκρισης ή των ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης αξιολογήθηκε σε μία μελέτη αποτελούμενη από δύο περιόδους σε 69 παιδιά με πολυαρθριτιδικού τύπου νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, που παρουσίαζαν μία ποικιλία των τύπων έναρξης της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (πολυαρθρίτιδα, ολιγοαρθρίτιδα, συστηματική έναρξη). Περιλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας 4 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ενεργό πολυαρθριτιδικού τύπου νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που παρουσίαζαν ανοχή ή δυσανεξία στη θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Οι ασθενείς παρέμειναν σε μία σταθερή δόση ενός μη-στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου ή/και πρεδνιζόνη (< 0,2 mg/kg/ημέρα ή 10 mg σαν ανώτατη δοσολογία). Στην πρώτη περίοδο, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 0,4 mg/kg (μέγιστο 25 mg ανά δόση) ετανερσέπτης υποδορίως 2 φορές εβδομαδιαίως. Στη δεύτερη περίοδο, οι ασθενείς με κλινική ανταπόκριση την 90^η ημέρα τυχαιοποιήθηκαν να παραμείνουν στην ετανερσέπτη ή να λάβουν εικονικό φάρμακο για τέσσερις μήνες και αξιολογήθηκαν για τυχόν έξαρση της νόσου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία μετρήθηκε κατά ACR Pedi 30, που ορίζεται ως βελτίωση 30% σε τουλάχιστον τρία από τα έξι και επιδείνωση 30% σε όχι παραπάνω του ενός από τη βασική ομάδα των 6 κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, που περιλαμβάνει αριθμό ενεργών αρθρώσεων, περιορισμό της κίνησης, γενική αξιολόγηση από τον ασθενή/κηδεμόνα ή τον γιατρό, αξιολόγηση της λειτουργικότητας και ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ). Η έξαρση της νόσου ορίστηκε ως μία επιδείνωση 30% στα τρία από τα έξι κριτήρια της βασικής ομάδας κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και βελτίωση 30% σε όχι περισσότερα του ενός από τα έξι κριτήρια της βασικής ομάδας κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και τουλάχιστον δύο ενεργές αρθρώσεις.

Στη πρώτη περίοδο της μελέτης, 51 από τους 69 (74%) ασθενείς εκδήλωσαν κλινική ανταπόκριση και εισήχθησαν στη δεύτερη περίοδο. Στη δεύτερη περίοδο, 6 από τους 25 (24%) ασθενείς που διατηρήθηκαν στην ετανερσέπτη εμφάνισαν έξαρση της νόσου συγκριτικά με 20 από τους 26 (77%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p = 0,007$). Από την αρχή της δεύτερης περιόδου, ο μέσος χρόνος έως την έξαρση ήταν 116 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη και 28 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που είχαν κλινική ανταπόκριση στις 90 ημέρες και εισήχθησαν στη δεύτερη περίοδο της μελέτης, μερικοί από τους ασθενείς παρέμειναν στην ετανερσέπτη και συνέχισαν να βελτιώνονται από τον 3^ο έως τον 7^ο μήνα, ενώ αυτοί που έλαβαν εικονικό φάρμακο δεν βελτιώθηκαν.

Σε μία ανοικτή μελέτη, επέκτασης ασφάλειας, 58 παιδιατρικοί ασθενείς από την παραπάνω μελέτη (από την ηλικία των 4 ετών κατά την έναρξη στη μελέτη) συνέχισαν να λαμβάνουν ετανερσέπτη για

έως και 10 χρόνια. Τα ποσοστά των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και των σοβαρών λοιμώξεων δεν αυξήθηκαν με την μακροχρόνια έκθεση.

Η ασφάλεια της μακροχρόνιας χρήσης της ετανερσέπτης ως μονοθεραπεία (n = 103), της ετανερσέπτης μαζί με μεθοτρεξάτη (n = 294) ή της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη (n = 197) αξιολογήθηκε για διάστημα έως και 3 ετών από μία βάση δεδομένων ασφάλειας που περιλάμβανε 594 παιδιά ηλικίας 2 έως 18 ετών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, τα 39 εκ των οποίων ήταν ηλικίας 2 έως 3 ετών. Συνολικά, λοιμώξεις αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με ετανερσέπτη σε σύγκριση με όσους βρίσκονταν υπό θεραπεία με μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (3,8 έναντι 2%) και οι λοιμώξεις που συσχετίστηκαν με τη χρήση της ετανερσέπτης ήταν περισσότερο σοβαρές.

Σε μία άλλη ανοικτή μελέτη, μίας ομάδας, 60 ασθενείς με επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα (15 ασθενείς ηλικίας 2 έως 4 ετών, 23 ασθενείς ηλικίας 5 έως 11 ετών και 22 ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών), 38 ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα (12 έως 17 ετών) και 29 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (12 έως 17 ετών) έλαβαν θεραπεία με ετανερσέπτη στη δόση των 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενη εβδομαδιαίως επί 12 εβδομάδες. Σε κάθε υπότυπο της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, η πλειοψηφία των ασθενών πέτυχε τα κριτήρια ACR Pedi 30 και παρουσίασε κλινική βελτίωση σε δευτερεύοντα τελικά σημεία όπως είναι ο αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων και η συνολική εκτίμηση του ιατρού. Το προφίλ ασφάλειας ήταν σε συμφωνία με αυτό που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ώστε να αξιολογηθούν οι επιδράσεις της συνεχιζόμενης θεραπείας με ετανερσέπτη στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με ετανερσέπτη. Επιπροσθέτως, δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων της διακοπής ή της μείωσης της συνιστώμενης δόσης της ετανερσέπτης μετά από μακροχρόνια χρήση σε ασθενείς με ιδιοπαθή νεανική αρθρίτιδα.

Παιδιατρικοί ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Η αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 211 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 4-17 ετών με μέτρια έως σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση (όπως ορίζεται από ένα δείκτη sPGA ≥ 3 σε $\geq 10\%$ του BSA και PASI ≥ 12). Οι υποψήφιοι ασθενείς είχαν ένα ιστορικό χορήγησης φωτοθεραπείας ή συστηματικής θεραπείας ή η νόσος τους ήταν ανεπαρκώς ελεγχόμενη σε τοπική θεραπεία.

Οι ασθενείς έλαβαν ετανερσέπτη 0,8 mg/kg (μέχρι 50 mg) ή εικονικό φάρμακο μία φορά την εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Την 12^η εβδομάδα, περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη ετανερσέπτης είχαν θετικές αποκρίσεις αποτελεσματικότητας (π.χ. PASI 75) σε σχέση με αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου.

Αποτελέσματα Παιδιατρικής κατά Πλάκας Ψωρίασης στις 12 Εβδομάδες

	Ετανερσέπτη 0,8 mg/kg μία φορά Εβδομαδιαίως (N = 106)	Εικονικό Φάρμακο (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “καθαρή” ή “ελάχιστη”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Σύντμηση: sPGA-static Physician Global Assessment

^a p < 0,0001 έναντι του εικονικού φαρμάκου

Μετά την 12^η εβδομάδα της διπλά τυφλής θεραπείας, όλοι οι ασθενείς έλαβαν ετανερσέπτη 0,8 mg/kg (μέχρι 50 mg) μία φορά την εβδομάδα για 24 επιπλέον εβδομάδες. Οι αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν

κατά τη διάρκεια της περιόδου της ανοιχτής θεραπείας ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στην περίοδο της διπλά τυφλής θεραπείας.

Κατά τη διάρκειας μίας τυχαιοποιημένης περιόδου διακοπής της θεραπείας, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που ξανά-τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν υποτροπή της νόσου (απώλεια της PASI 75 ανταπόκρισης) σε σύγκριση με ασθενείς που ξανά-τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη ετανερσέπτης. Με συνεχιζόμενη θεραπεία, οι αποκρίσεις διατηρήθηκαν μέχρι και 48 εβδομάδες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας χρήσης της ετανερσέπτης 0,8 mg/kg (έως και 50 mg) άπαξ εβδομαδιαίως αξιολογήθηκε για διάστημα έως και 2 ετών σε μία ανοικτή μελέτη επέκτασης που περιλάμβανε 181 παιδιατρικά άτομα με κατά πλάκας ψωρίαση, πέραν της μελέτης των 48 εβδομάδων που αναφέρεται παραπάνω. Η μακροχρόνια εμπειρία με την ετανερσέπτη ήταν γενικά συγκρίσιμη με την αρχική μελέτη των 48 εβδομάδων και δεν αποκάλυψε κανένα νέο δεδομένο ασφάλειας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι τιμές της ετανερσέπτης στον ορό προσδιορίστηκαν με μια μέθοδο Τεχνικής Ενζυμικού Ανοσοπροσροφητικού Προσδιορισμού (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA), η οποία μπορεί να ανιχνεύσει μεταβολίτες αντιδρώντες στην ELISA καθώς και τη μητρική ουσία.

Απορρόφηση

Η ετανερσέπτη απορροφάται αργά από το σημείο της υποδόριας ένεσης, προσεγγίζοντας τη μέγιστη συγκέντρωση περίπου 48 ώρες μετά τη χορήγηση μιας απλής δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 76%. Με χορήγηση δύο δόσεων εβδομαδιαίως, αναμένεται ότι οι συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου δύο φορές υψηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται μετά από εφάπαξ δόσεις. Μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση 25 mg ετανερσέπτης, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στον ορό που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές ήταν $1,65 \pm 0,66$ μg/ml και η περιοχή κάτω από την καμπύλη ήταν $235 \pm 96,6$ μg × ώρα/ml. Τα προφίλ της μέσης συγκέντρωσης στον ορό σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία ήταν C_{max} της τάξης των 2,4 mg/l έναντι 2,6 mg/l, C_{min} της τάξης των 1,2 mg/l έναντι 1,4 mg/l και μερικό AUC της τάξης των 297 mg × ώρα/l έναντι 316 mg × ώρα/l για τα 50 mg ετανερσέπτης μία φορά εβδομαδιαίως (n = 21) έναντι των 25 mg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως (n = 16), αντίστοιχα. Σε μια ανοιχτής χορήγησης, εφάπαξ δόσης, διασταυρούμενη μελέτη δύο θεραπευτικών σκελών σε υγιείς εθελοντές, η ετανερσέπτη χορηγούμενη ως εφάπαξ ένεση των 50 mg/ml βρέθηκε να είναι βιοϊσοδύναμη με δύο ταυτόχρονες ενέσεις των 25 mg/ml.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, οι τιμές AUC της ετανερσέπτης σε σταθερή κατάσταση ήταν 466 μg × ώρα/ml και 474 μg × ώρα/ml για τα 50 mg ετανερσέπτης μία φορά εβδομαδιαίως (n = 154) και για τα 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως (n = 148), αντίστοιχα.

Κατανομή

Απαιτείται μία διεκθετική καμπύλη για να περιγράψει την συγκέντρωση της ετανερσέπτης έναντι του χρόνου. Ο κεντρικός όγκος κατανομής της ετανερσέπτης είναι 7,6 L, ενώ ο όγκος κατανομής στη σταθερή κατάσταση είναι 10,4 L.

Αποβολή

Η ετανερσέπτη αποβάλλεται αργά από το οργανισμό. Η περίοδος ημιζωής είναι μακρά, περίπου 70 ώρες. Η κάθαρση είναι περίπου 0,066 l/ώρα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, λίγο χαμηλότερη από την τιμή των 0,11 l/ώρα που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική της ετανερσέπτης είναι παρόμοια σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση.

Δεν υπάρχει προφανής διαφορά στη φαρμακοκινητική μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Γραμμικότητα

Η δοσολογική αναλογικότητα δεν αξιολογήθηκε τυπικά, αλλά δεν υπάρχει προφανής κορεσμός της κάθαρσης σε όλο το εύρος δοσολογιών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Αν και υπάρχει αποβολή στα ούρα της ραδιενεργού ουσίας μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένης ετανερσέπτης σε ασθενείς και εθελοντές, δεν παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις της ετανερσέπτης σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας δεν απαιτεί μεταβολή της δοσολογίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις ετανερσέπτης σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Η παρουσία ηπατικής δυσλειτουργίας δεν απαιτεί μεταβολή της δοσολογίας.

Ηλικιωμένοι

Η επίδραση της προχωρημένης ηλικίας μελετήθηκε στην φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των συγκεντρώσεων της ετανερσέπτης στον ορό. Οι μετρήσεις της κάθαρσης και του όγκου σε ασθενείς ηλικίας 65 έως 87 ετών ήταν παρόμοιες με τις εκτιμήσεις σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Σε μία μελέτη ετανερσέπτης με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα πολυαρθρικής πορείας, σε 69 ασθενείς (ηλικίας 4 έως 17 ετών) χορηγήθηκαν 0,4 mg ετανερσέπτης/kg δύο φορές εβδομαδιαίως για τρεις μήνες. Οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα πιο μικρά παιδιά (ηλικίας 4 ετών) είχαν ελαττωμένη κάθαρση (αυξημένη κάθαρση όταν γίνει προσαρμογή βάσει βάρους) συγκριτικά με τα πιο μεγάλα παιδιά (ηλικίας 12 ετών) και τους ενήλικες. Η χορήγηση ίδιας δοσολογίας συνεπάγεται ότι ενώ τα μεγαλύτερα παιδιά (ηλικίας 10-17 ετών) θα έχουν επίπεδα ορού κοντά σε αυτά που παρατηρούνται στους ενήλικες, τα νεώτερα παιδιά θα έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα.

Παιδιατρικοί ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Ασθενείς με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση (ηλικίας 4-17 ετών) έλαβαν 0,8 mg/kg (έως τη μέγιστη δόση των 50 mg ανά εβδομάδα) ετανερσέπτης μία φορά εβδομαδιαίως μέχρι και για 48 εβδομάδες. Οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις στον ορό σε σταθερή κατάσταση κυμάνθηκαν από 1,6 έως 2,1 μg/ml στις εβδομάδες 12, 24 και 48. Αυτές οι μέσες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (που έλαβαν θεραπεία με 0,4 mg/kg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως, έως τη μέγιστη δόση των 50 mg εβδομαδιαίως). Αυτές οι μέσες συγκεντρώσεις ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση που ακολούθησαν αγωγή με 25 mg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στις τοξικολογικές μελέτες με ετανερσέπτη δεν υπήρξε ένδειξη δοσοπεριοριστικής τοξικότητας ή βλάβης των οργάνων στόχων. Η ετανερσέπτη θεωρήθηκε ότι στερείται γονιδιακής τοξικότητας από έναν αριθμό *in vitro* και *in vivo* μελετών. Μελέτες καρκινογένεσης και τυπικές αξιολογήσεις της γονιμότητας και της μεταγεννητικής τοξικότητας, δεν διεξήχθησαν με την ετανερσέπτη εξαιτίας της ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων στα τρωκτικά.

Η ετανερσέπτη δεν προκάλεσε θνησιμότητα ή εμφανή σημεία τοξικότητας σε ποντικούς ή αρουραίους έπειτα από εφάπαξ υποδόρια δόση 2.000 mg/kg ή εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 1.000 mg/kg. Η ετανερσέπτη δεν προκάλεσε δοσοπεριοριστική τοξικότητα ή τοξικότητα σε όργανα στόχους σε πιθήκους *cynomolgus* έπειτα από υποδόρια χορήγηση (15 mg/kg) δύο φορές εβδομαδιαίως για 4 ή

26 διαδοχικές εβδομάδες, η οποία να οδήγησε σε βασιζόμενες στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό περισσότερο από 27 φορές υψηλότερες από αυτές που λήφθηκαν σε άτομα στη συνιστώμενη δόση των 25 mg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Χλωριούχο νάτριο
Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Επταϋδρικό όξινο φωσφορικό δινάτριο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C).
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Αφού βγάλετε μια σύριγγα από το ψυγείο, περιμένετε περίπου 30 λεπτά ώστε να επιτραπεί στο διάλυμα Benerali που βρίσκεται μέσα στη σύριγγα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου. Μην την θερμαίνετε με οποιονδήποτε άλλο τρόπο. Έπειτα, συνιστάται άμεση χρήση.

Το Benerali μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία έως 25°C κατά μέγιστο για μια μεμονωμένη περίοδο μέχρι και τεσσάρων εβδομάδων, μετά από την οποία, δε θα πρέπει να ψύχεται ξανά. Το Benerali θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δε χρησιμοποιηθεί εντός τεσσάρων εβδομάδων από την απομάκρυνση από το ψυγείο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη σύριγγα από διαυγές γυαλί (τύπου I) με ανοξείδωτη βελόνα, ελαστικό κάλυμμα βελόνας και ελαστικό έμβολο, η οποία περιέχει 0,51 ml διαλύματος.
Το Benerali είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 4 προγεμισμένες σύριγγες, πολυσυσκευασίες που περιέχουν 8 (2 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες σύριγγες και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 24 (6 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες σύριγγες. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Πριν την ένεση, η μίας χρήσης προγεμισμένη σύριγγα του Benerali θα πρέπει να αφήνεται να αποκτήσει την θερμοκρασία δωματίου (περίπου 30 λεπτά). Το κάλυμμα της βελόνας δεν θα πρέπει να αφαιρείται καθώς η προγεμισμένη σύριγγα αφήνεται να αποκτήσει τη θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο ή υποκίτρινο και ενδέχεται να περιέχει μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια πρωτεΐνης.

Πλήρεις οδηγίες για τη χορήγηση δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 7, «Οδηγίες χρήσης».

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Ιανουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benerali 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.
Benerali 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 50 mg ετανερσέπτη.

50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 50 mg ετανερσέπτη.

Η ετανερσέπτη είναι πρωτεΐνη σύντηξης p75 Fc και περιλαμβάνει τον ανθρώπινο υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων, παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε σύστημα έκφρασης θηλαστικών στην ωοθήκη κινέζικου κρικητού. Η ετανερσέπτη είναι ένα διμερές μιας χιμαιρικής πρωτεΐνης προϊόν γενετικής μηχανικής από την σύντηξη της περιοχής εξωκυττάριας σύνδεσης του υποδοχέα-2 του ανθρώπινου παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNFR2/p75) με την περιοχή Fc της ανθρώπινης IgG1. Το συστατικό Fc αποτελείται από το δακτύλιο, τα τμήματα CH₂ και CH₃, αλλά όχι το τμήμα CH₁ της IgG1. Η ετανερσέπτη περιέχει 934 αμινοξέα και έχει τυπικό μοριακό βάρος περίπου 150 kilodaltons. Η ειδική δραστηριότητα της ετανερσέπτης είναι $1,7 \times 10^6$ units/mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Το διάλυμα είναι διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο και παρασκευάζεται σε pH $6,2 \pm 0,3$. Η οσμωμοριακότητα του διαλύματος είναι 325 ± 35 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Benerali, σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη, ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες, όταν η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου, αντιρρευματικά φάρμακα, περιλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης (εκτός εάν αντενδείκνυται), αποδεικνύεται ανεπαρκής.

Το Benerali μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περιπτώσεις δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη.

Το Benerali ενδείκνυται επίσης στη θεραπεία σοβαρής, ενεργού και προοδευτικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες, που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Benepali, χορηγούμενο μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την εξέλιξη της βλάβης των αρθρώσεων, όπως μετρήθηκε ακτινολογικά και βελτιώνει την φυσική λειτουργία.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Για τη θεραπεία της πολυαρθρίτιδας (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός) και της επεκταθείσας ολιγοαρθρίτιδας σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 2 ετών που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη.

Θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας σε εφήβους από την ηλικία των 12 ετών που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη.

Θεραπεία της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα σε εφήβους από την ηλικία των 12 ετών που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη συμβατική θεραπεία.

Η ετανερσέπτη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Για τη θεραπεία της ενεργού και προοδευτικής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες, όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα αποδείχθηκε ανεπαρκής. Η ετανερσέπτη έχει καταδειχθεί ότι βελτιώνει τη φυσική λειτουργία σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και μειώνει τον ρυθμό της εξέλιξης της περιφερικής αρθρικής προσβολής, όπως μετρήθηκε ακτινολογικά σε ασθενείς με τύπο της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας της νόσου.

Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Για τη θεραπεία της σοβαρής ενεργού αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ενήλικες, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση στη συνήθη θεραπεία.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

Θεραπεία ενηλίκων με σοβαρή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως υποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και/ή τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), οι οποίοι έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Κατά πλάκας ψωρίαση

Για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σε ενήλικες, που απέτυχαν να ανταποκριθούν ή έχουν αντένδειξη ή έχουν μη ανεκτικότητα σε άλλη συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης ή της φωτοθεραπείας με ψωραλένιο σε συνδυασμό με υπεριώδη ακτινοβολία τύπου Α (PUVA) (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση

Για τη θεραπεία της χρόνιας σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 6 ετών, των οποίων η νόσος είναι ανεπαρκώς ελεγχόμενη από ή έχουν μη ανεκτικότητα σε άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπείες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας Benepali και η παρακολούθησή της πρέπει να γίνεται από ειδικευμένο γιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, της κατά πλάκας ψωρίασης ή της παιδιατρικής κατά πλάκας ψωρίασης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν Benepali, θα πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

Το Benerali διατίθεται σε περιεκτικότητες των 25 και των 50 mg.

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 50 mg ετανερσέπτης χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως (βλ. παράγραφο 5.1).

Ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και μη ακτινολογικά ορατή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 50 mg ετανερσέπτης χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Για όλες τις ανωτέρω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 12 εβδομάδων θεραπείας. Η συνεχιζόμενη θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμάται προσεκτικά σε έναν ασθενή, που δεν έχει ανταποκριθεί εντός αυτής της χρονικής περιόδου.

Κατά πλάκας ψωρίαση

Η συνιστώμενη δόση ετανερσέπτης είναι 50 mg χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως. Εναλλακτικά, 50 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως μπορούν να χρησιμοποιηθούν μέχρι και για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα, εάν είναι απαραίτητο, από μια δόση των 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως. Η θεραπεία με Benerali πρέπει να συνεχιστεί έως ότου επιτευχθεί ύφεση, μέχρι και για 24 εβδομάδες. Συνεχιζόμενη θεραπεία παραπάνω των 24 εβδομάδων μπορεί να χρειασθεί για μερικούς ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1). Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν έχουν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες. Εάν χρειαστεί επανάληψη της θεραπείας με Benerali, η ίδια καθοδήγηση σχετικά με τη διάρκεια θεραπείας πρέπει να ακολουθηθεί. Η δόση πρέπει να είναι 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Η δοσολογία και χορήγηση είναι όμοια με αυτή των ενηλίκων ηλικίας 18-64 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Benerali διατίθεται μόνο σε μορφή 25 mg προγεμισμένης σύριγγας, 50 mg προγεμισμένης σύριγγας και 50 mg προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας.

Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατή η χορήγηση του Benerali σε παιδιατρικούς ασθενείς που απαιτούν δόση μικρότερη από την πλήρη δόση των 25 mg ή των 50 mg. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που απαιτούν δόση πέραν της πλήρους δόσης των 25 mg ή των 50 mg δεν θα πρέπει να λαμβάνουν Benerali. Αν απαιτείται εναλλακτική δόση, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα προϊόντα ετανερσέπτης τα οποία προσφέρουν αυτήν την επιλογή.

Η δόση της ετανερσέπτης εξαρτάται από το σωματικό βάρος στους παιδιατρικούς ασθενείς. Οι ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg θα πρέπει να λάβουν ακριβή δόση ανά mg/kg, χρησιμοποιώντας τις μορφές με κόνι και διαλύτη για ενέσιμο διάλυμα ή μορφές με κόνι για ενέσιμο διάλυμα (βλ. κάτω για αναλυτικές οδηγίες). Οι ασθενείς που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο μπορούν να λάβουν σταθερή δόση με την προγεμισμένη σύριγγα ή με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,4 mg/kg (έως το μέγιστο των 25 mg ανά δόση), χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ως υποδόρια ένεση με ένα διάστημα 3-4 ημερών να μεσολαβεί μεταξύ των δόσεων ή 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως. Θα πρέπει να

λαμβάνεται υπόψη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ανταπόκριση μετά από 4 μήνες.

Ένα φιαλίδιο περιεκτικότητας 10 mg μπορεί να κριθεί καταλληλότερο για χορήγηση σε παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που ζυγίζουν λιγότερο από 25 kg.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες σε παιδιά ηλικίας 2 έως 3 ετών. Ωστόσο, περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας από μία βάση δεδομένων ασθενών υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας παιδιών ηλικίας 2 έως 3 ετών είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες και σε παιδιά ηλικίας 4 ετών και άνω, όταν λαμβάνουν υποδορίως δόση 0,8 mg/kg εβδομαδιαίως (βλέπε παράγραφο 5.1).

Γενικά, η χρήση της ετανερσέπτης δεν εφαρμόζεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών για την ένδειξη της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως μέχρι και για 24 εβδομάδες. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν έχουν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες.

Εάν χρειαστεί επανάληψη της θεραπείας με Benerali, η ανωτέρω καθοδήγηση σχετικά με τη διάρκεια θεραπείας πρέπει να ακολουθηθεί. Η δόση πρέπει να είναι 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Σε γενικές γραμμές, δεν εφαρμόζεται η χρήση της ετανερσέπτης σε παιδιά κάτω των 6 ετών για την ένδειξη της ψωρίασης κατά πλάκας.

Τρόπος χορήγησης

Το Benerali προορίζεται για υποδόρια χρήση (βλ. παράγραφο 6.6).

Πλήρεις οδηγίες για τη χορήγηση δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 7, «Οδηγίες χρήσης».

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σηψαιμία ή κίνδυνος σηψαιμίας.

Δεν πρέπει να αρχίζει θεραπεία Benerali σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων των χρόνιων και εντοπισμένων λοιμώξεων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται (ή να δηλώνονται) με σαφήνεια στο αρχείο του ασθενή.

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοιμώξεις πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Benerali, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο μέσος χρόνος ημιζωής για την απομάκρυνση της ετανερσέπτης είναι περίπου 70 ώρες (κυμαίνεται από 7 έως 300 ώρες).

Με τη χρήση της ετανερσέπτης έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις, σηψαιμία, φυματίωση και ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων διεισδυτικών μυκητιασικών λοιμώξεων, λιστερίωσης

και λεγιονέλλωσης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι λοιμώξεις αυτές οφείλονται σε βακτήρια, μυκοβακτήρια, μύκητες, ιούς και παράσιτα (συμπεριλαμβανομένων των πρωτόζωων). Σε μερικές περιπτώσεις, συγκεκριμένες μυκητιάσεις και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις δεν αναγνωρίστηκαν, το οποίο είχε ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της κατάλληλης θεραπείας και μερικές φορές το θάνατο. Στους ασθενείς που αξιολογούνται για λοιμώξεις, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος του ασθενούς για σχετικές ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. έκθεση σε ενδημικές μυκητιάσεις).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια καινούργια λοίμωξη ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με Beperali πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η χορήγηση του Beperali πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης σε ασθενείς με χρόνιες λοιμώξεις δεν έχουν αξιολογηθεί. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή όταν αξιολογούν τη χρήση του Beperali σε ασθενείς με ιστορικό επανεμφανιζόμενων ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες καταστάσεις που μπορεί να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, όπως ο προχωρημένος ή ο μη καλά ελεγχόμενος διαβήτης.

Φυματίωση

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ετανερσέπτη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ενεργού φυματίωσης, συμπεριλαμβανομένης της κεχροειδούς φυματίωσης και της φυματίωσης με εξωπνευμονική εντόπιση.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Beperali, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ενεργό και μη ενεργό («λανθάνουσα») φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, το οποίο να συνοδεύεται από προσωπικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανής προηγούμενης επαφής με φυματίωση και προηγούμενης ή/και τρέχουσας ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Κατάλληλες δοκιμασίες ελέγχου και διαλογής θα πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς, δηλ. δοκιμασία δερματικής φυματίνης, ακτινογραφία θώρακος (μπορεί να ισχύουν οι τοπικές οδηγίες). Συνιστάται η καταγραφή των εν λόγω ελέγχων στην κάρτα προειδοποίησης του ασθενούς. Υπενθυμίζεται στους συνταγογραφούντες ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων δοκιμασίας της δερματικής φυματίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που νοσούν σοβαρά ή βρίσκονται σε κατάσταση ανοσοκαταστολής.

Αν διαγνωστεί ενεργός φυματίωση, δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με Beperali. Εάν διαγνωστεί μη ενεργός («λανθάνουσα») φυματίωση, η θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση πρέπει να ξεκινήσει με αντιφυματική θεραπεία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Beperali και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες. Σε αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η σχέση του κινδύνου/οφέλους της θεραπείας με Beperali.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε περίπτωση εμφάνισης ενδείξεων/συμπτωμάτων που υποδηλώνουν φυματίωση (π.χ. επίμονος βήχας, φυσική εξάντληση/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Beperali πρέπει να ζητάνε τη συμβουλή ιατρού.

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με προηγούμενη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (hepatitis B virus, HBV) που είχαν λάβει ταυτόχρονα TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένης της ετανερσέπτης. Αυτό περιλαμβάνει αναφορές επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που ήταν αντι-HBc θετικοί αλλά HBsAg αρνητικοί. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για HBV λοίμωξη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Beperali. Οι ασθενείς που διαπιστώνονται θετικοί για HBV λοίμωξη, συνιστάται να συμβουλευονται έναν γιατρό έμπειρο στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Beperali χορηγείται σε ασθενείς με προηγούμενη HBV λοίμωξη. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ενεργού HBV λοίμωξης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετές εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα από τη θεραπεία ασθενών με HBV λοίμωξη με αντιική θεραπεία σε συνδυασμό με θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν HBV λοίμωξη, η χορήγηση του Beperali θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά αποτελεσματική αντιική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

Επιδείνωση ηπατίτιδας C

Έχουν υπάρξει αναφορές επιδείνωσης της ηπατίτιδας C σε ασθενείς που λαμβάνουν ετανερσέπτη. Η χρήση του Beperali σε ασθενείς με ιστορικό ηπατίτιδας C θα πρέπει να γίνει με προσοχή.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίνρα

Η συγχορήγηση ετανερσέπτης και ανακίνρα έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων και ουδετεροπενίας, συγκριτικά με τη χορήγηση της ετανερσέπτης ως μονοθεραπείας. Αυτή η συγχορήγηση δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση Beperali και ανακίνρα δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ταυτόχρονη θεραπεία με αβατασέπτη

Σε κλινικές μελέτες, συγχορήγηση αβατασέπτης και ετανερσέπτης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στις επιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Αυτή η συγχορήγηση δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος, οπότε η χρήση της δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλεργικές αντιδράσεις

Έχουν συχνά αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χορήγηση του ετανερσέπτης. Στις αλλεργικές αντιδράσεις έχουν συμπεριληφθεί αγγειοοίδημα και κνίδωση. Σοβαρές αντιδράσεις έχουν συμβεί. Εάν συμβεί κάποια σοβαρή αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση, η θεραπεία με Beperali πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει κατάλληλη θεραπεία.

Ανοσοκαταστολή

Υπάρχει η πιθανότητα για τους TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένης της ετανερσέπτης, να επηρεάσουν τις άμυνες του ασθενούς κατά των λοιμώξεων και των κακοηθειών δεδομένου ότι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων μεσολαβεί στη φλεγμονή και ρυθμίζει τις κυτταρικές απαντήσεις του ανοσοποιητικού. Σε μια μελέτη με 49 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία ετανερσέπτης, δεν υπήρξε ένδειξη καταστολής της καθυστερημένου τύπου υπερευαισθησίας, πτώση των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών ή αλλαγές στο μέγεθος των δραστικών κυτταρικών πληθυσμών.

Δύο ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ανέπτυξαν ανεμευλογιά και σημεία και συμπτώματα άσηπτης μηνιγγίτιδας που εξαλείφθηκαν χωρίς επακόλουθα. Ασθενείς με σημαντική έκθεση στον ιό της ανεμευλογιάς πρέπει να διακόψουν προσωρινά τη θεραπεία Beperali και να εξετασθεί η χορήγηση θεραπείας προφύλαξης με Ανοσοσφαιρίνη του έρπητα Ζωστήρα/Ανεμευλογιάς.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή δεν έχουν αξιολογηθεί.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Συμπαγείς και αιμοποιητικές κακοήθειες (εξαιρουμένου του καρκίνου του δέρματος)

Έχουν ληφθεί αναφορές διαφόρων κακοηθειών (συμπεριλαμβανομένων του καρκινώματος του μαστού και του πνεύμονα και του λεμφώματος) στην μετεγκριτική περίοδο (βλ. παράγραφο 4.8).

Στις κλινικές μελέτες με TNF-ανταγωνιστές, που υπήρχε και ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκαν περισσότερες περιπτώσεις λεμφώματος μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν TNF-ανταγωνιστές, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σπάνια και η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν μικρότερη από αυτή των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί περιστατικά λευχαιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος και λευχαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με χρόνια, υψηλής ενεργότητας, φλεγμονώδη νόσο, γεγονός το οποίο περιπλέκει την αξιολόγηση του κινδύνου.

Με βάση την παρούσα γνώση, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων αιμοποιητικών ή συμπαγών κακοήθων νοσημάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Απαιτείται προσοχή όταν πρόκειται να χορηγηθεί θεραπεία με TNF-

ανταγωνιστή σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή όταν πρόκειται να συνεχισθεί η θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν κάποια κακοήθεια.

Κακοήθειες, ορισμένες θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ασθενείς (ηλικίας έως 22 ετών) οι οποίοι έλαβαν TNF-ανταγωνιστές (έναρξη θεραπείας σε ηλικία < 18 ετών), συμπεριλαμβανομένης της ετανερσέπτης, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι μισές περιπτώσεις περίπου ήταν λεμφώματα. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις εμφάνισαν μια ποικιλία διαφορετικών κακοηθειών και συμπεριελάμβαναν σπάνιες κακοήθειες τυπικά συσχετισμένες με ανοσοκαταστολή. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί κίνδυνος για την ανάπτυξη κακοηθειών σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν TNF-ανταγωνιστές.

Καρκίνος του δέρματος

Μελανωματικός και μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (NMSC) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένης της ετανερσέπτης. Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά με καρκίνωμα από κύτταρα Merkel σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ετανερσέπτη. Συνιστάται περιοδική εξέταση του δέρματος σε όλους τους ασθενείς, ειδικά σε αυτούς που έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες για ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος.

Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα των ελεγχόμενων κλινικών μελετών, περισσότερες περιπτώσεις NMSC παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ειδικά σε ασθενείς με ψωρίαση.

Εμβολιασμοί

Ζώντα εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται παράλληλα με το Benepali. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από ζώντα εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάνουν ετανερσέπτη. Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, 184 ασθενείς έλαβαν επίσης πολυδύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο την Εβδομάδα 4. Σε αυτήν τη μελέτη, οι περισσότεροι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που ελάμβαναν ετανερσέπτη κατάφεραν να εγείρουν, μέσω των β-κυττάρων, αποτελεσματική ανοσολογική ανταπόκριση στο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο, αλλά οι τίτλοι στο σύνολό τους ήταν μετρίως χαμηλότεροι και λίγοι μόνο ασθενείς είχαν διπλάσια αύξηση στους τίτλους σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν ετανερσέπτη. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος παραμένει αδιευκρίνιστη.

Σχηματισμός αυτοαντισωμάτων

Η θεραπεία με Benepali μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό αυτοάνοσων αντισωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

Αιματολογικές διαταραχές

Σπάνια περιστατικά πανκυτταροπενίας και πολύ σπάνια απλαστικής αναιμίας, μερικά από τα οποία είχαν θανατηφόρα κατάληξη, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό δυσκρασιών αίματος, που λαμβάνουν Benepali. Όλοι οι ασθενείς και οι γονείς/φροντιστές τους θα πρέπει να ενημερωθούν ότι εάν ο ασθενής παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά δυσκρασιών αίματος ή λοιμώξεων (π.χ. επίμονος πυρετός, πονόλαιμος, εκχυμώσεις, αιμορραγία και ωχρότητα) κατά τη διάρκεια θεραπείας με Benepali, θα πρέπει ν' απευθυνθούν αμέσως στον γιατρό τους. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται επειγόντως, περιλαμβανομένης και μιας γενικής εξέτασης αίματος. Εφόσον επιβεβαιωθεί η ύπαρξη δυσκρασίας αίματος, το Benepali πρέπει να διακόπτεται.

Νευρολογικές διαταραχές

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές για απομυελινωτικές διαταραχές του ΚΝΣ σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ετανερσέπτη (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλέον έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές για περιφερικές απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες (συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Guillain-Barré, της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας, της απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας και της πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας). Παρόλο που δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της θεραπείας με ετανερσέπτη σε

ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, κλινικές δοκιμές με άλλους ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης όγκων σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν καταδείξει αύξηση στη δραστηριότητα της νόσου. Όταν συνταγογραφείται το Benerali σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή πρόσφατη εμφάνιση απομυελινωτικής νόσου ή σε άτομα που θεωρείται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης απομυελινωτικής νόσου συστήνεται προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου/οφέλους καθώς και νευρολογική εκτίμηση.

Θεραπεία συνδυασμού

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας δύο ετών σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο συνδυασμός ετανερσέπτης με μεθοτρεξάτη δεν παρουσίασε απροσδόκητα αποτελέσματα ως προς την ασφάλεια και το προφίλ ασφαλείας της ετανερσέπτης όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ήταν παρόμοιο με τα προφίλ ασφαλείας που αναφέρθηκαν σε μελέτες της ετανερσέπτης και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία. Οι μακροχρόνιες μελέτες ώστε να αξιολογηθεί η ασφάλεια του συνδυασμού συνεχίζονται. Δεν έχει τεκμηριωθεί η μακροχρόνια ασφάλεια της ετανερσέπτης σε συνδυασμό με άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARD).

Η χρήση της ετανερσέπτης σε συνδυασμό με άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπεία για την αντιμετώπιση της ψωρίασης δεν έχει μελετηθεί.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Βάσει των φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2), δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Η κλινική εμπειρία με αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένη.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Απαιτείται προσοχή από τους γιατρούς που χορηγούν Benerali σε ασθενείς που πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν υπάρξει αναφορές για επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, με και χωρίς αναγνωρίσιμους προδιαθεσικούς παράγοντες, σε ασθενείς που λαμβάνουν ετανερσέπτη. Έχουν υπάρξει επίσης σπάνιες (< 0,1%) αναφορές νεοεμφανισθείσας ΣΚΑ, συμπεριλαμβανομένης της ΣΚΑ σε ασθενείς χωρίς γνωστή προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω των 50 ετών. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της χρήσης της ετανερσέπτης στη θεραπεία της ΣΚΑ διακόπηκαν πρόωρα λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας. Παρόλο που δεν μπορούν να εξαχθούν βέβαια συμπεράσματα, στοιχεία από μία από αυτές τις μελέτες υποδεικνύουν μια πιθανή τάση προς επιδείνωση της ΣΚΑ στους ασθενείς που εκχωρήθηκαν στη θεραπεία με ετανερσέπτη.

Αλκοολική ηπατίτιδα

Σε μία φάσης II, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 48 νοσηλεύομενους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετανερσέπτη ή με εικονικό φάρμακο για μέτρια έως σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα, η ετανερσέπτη δεν ήταν αποτελεσματική και το ποσοστό θνησιμότητας ήταν σημαντικά υψηλότερο μετά από 6 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη. Συνεπώς, το Benerali δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς για τη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας. Απαιτείται προσοχή από τους γιατρούς που χορηγούν Benerali σε ασθενείς που πάσχουν επίσης από μέτρια έως σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα.

Κοκκιωμάτωση Wegener

Μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, στην οποία 89 ενήλικες ασθενείς έλαβαν ετανερσέπτη επιπρόσθετα προς άλλη τυπική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων της κυκλοφωσφαμίδης ή της μεθοτρεξάτης και των γλυκοκορτικοειδών) για μέση διάρκεια 25 μηνών δεν κατέδειξε ότι η ετανερσέπτη αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για κοκκιωμάτωση Wegener. Η επίπτωση των μη δερματικών κακοηθειών διαφόρων τύπων ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Το Benerali δε συνιστάται για τη θεραπεία κοκκιωμάτωσης Wegener.

Υπογλυκαιμία σε ασθενείς υπό αντιδιαβητική αγωγή

Έχουν υπάρξει αναφορές υπογλυκαιμίας μετά από την έναρξη της θεραπείας με ετανερσέπτη σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, οδηγώντας στην ανάγκη για μείωση των αντιδιαβητικών φαρμακευτικών προϊόντων σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς.

Ειδικό πληθυσμό

Ηλικιωμένοι

Σε μελέτες Φάσης 3 για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες, τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και τις σοβαρές λοιμώξεις στους ασθενείς ηλικίας 65 και άνω που λάμβαναν ετανερσέπτη συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς. Ωστόσο, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη θεραπεία των ηλικιωμένων και ειδικά αναφορικά στην εμφάνιση λοιμώξεων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εμβολιασμοί

Εάν είναι εφικτό, στους παιδιατρικούς ασθενείς συνιστάται να έχουν λάβει όλους τους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες ανοσοποίησης πριν την έναρξη της θεραπείας με ετανερσέπτη (βλ. παράγραφο Εμβολιασμοί παραπάνω).

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και ραγοειδίτιδα σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λαμβάνουν θεραπεία με ετανερσέπτη (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Venerali περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίρρα

Παρατηρήθηκε ότι οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα ετανερσέπτη και ανακίρρα εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν είτε ετανερσέπτη είτε ανακίρρα ως μονοθεραπεία (ιστορικά δεδομένα).

Επιπλέον, σε μια διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, οι ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη και ανακίρρα εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις (7%) και ουδετεροπενία σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο ετανερσέπτη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η συγχορήγηση ετανερσέπτης και ανακίρρα δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος και, επομένως, δε συνιστάται.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αβατασέπτη

Σε κλινικές μελέτες, συγχορήγηση αβατασέπτης και ετανερσέπτης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στις επιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Αυτή η συγχορήγηση δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος, οπότε η χρήση της δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη θεραπεία με σουλφασαλαζίνη

Σε μια κλινική μελέτη με ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν τις καθιερωμένες δόσεις σουλφασαλαζίνης, στις οποίες προστέθηκε ετανερσέπτη, οι ασθενείς στην ομάδα συνδυασμού παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση στον μέσο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων σε σύγκριση με τις ομάδες που έλαβαν ετανερσέπτη ή σουλφασαλαζίνη ως μονοθεραπεία. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή. Οι γιατροί πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή πριν χορηγήσουν θεραπεία συνδυασμού με σουλφασαλαζίνη.

Καμία αλληλεπίδραση

Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις όταν η ετανερσέπτη χορηγήθηκε με γλυκοκορτικοειδή, σαλικυλικά (εκτός της σουλφασαλαζίνης), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), αναλγητικά ή μεθοτρεξάτη. Βλ. παράγραφο 4.4 για οδηγίες εμβολιασμού.

Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες με μεθοτρεξάτη, διγοξίνη ή βαρφαρίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Θα πρέπει να συνιστάται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Benepali, καθώς και τρεις εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

Διενεργήθηκαν μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια κατά την ανάπτυξη και δεν υπήρξαν ενδείξεις βλάβης στο έμβryo ή στο νεογνό αρουραίου εξαιτίας της ετανερσέπτης. Σε μια μελέτη παρατήρησης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος βαθμός εμφάνισης σημαντικών γενετικών ανωμαλιών στις κυήσεις στις οποίες υπήρξε έκθεση στην ετανερσέπτη κατά το πρώτο τρίμηνο, συγκριτικά με τις κυήσεις στις οποίες δεν υπήρξε έκθεση στην ετανερσέπτη ή σε άλλους TNF-ανταγωνιστές (σταθμισμένος λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων 2,4, 95% όρια αξιοπιστίας: 1,0-5,5). Τα αναφερόμενα είδη σημαντικών γενετικών ανωμαλιών ήταν συμβατά με τα πιο κοινά αναφερόμενα είδη στον γενικό πληθυσμό και δεν αναγνωρίστηκε κάποιο ιδιαίτερο μοτίβο ανωμαλιών. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο βαθμό εμφάνισης αυτόματης αποβολής, τοκετού νεκρού εμβρύου ή ελαστώνων δυσμορφιών. Η χρήση του Benepali δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η ετανερσέπτη διαπερνά τον πλακούντα και έχει ανιχνευθεί στον ορό βρεφών, τα οποία γεννήθηκαν από ασθενείς υπό θεραπεία με ετανερσέπτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι κλινικές συνέπειες αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστές. Ωστόσο, τα βρέφη ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Η χορήγηση ζώντων εμβολίων στα βρέφη για 16 εβδομάδες μετά από τη λήψη της τελευταίας δόσης του Benepali από τη μητέρα γενικά δεν συνιστάται.

Θηλασμός

Μετά από υποδόρια χορήγηση, έχει αναφερθεί απέκκριση της ετανερσέπτης στο ανθρώπινο γάλα. Σε αρουραίους που θηλάζουν, μετά από υποδόρια χορήγηση, η ετανερσέπτη απεκκρίθηκε στο γάλα και ανιχνεύθηκε στον ορό των νεογνών αρουραίων. Επειδή οι ανοσοσφαιρίνες, όπως και πολλά φαρμακευτικά προϊόντα, μπορεί να απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή το Benepali κατά τη διάρκεια του θηλασμού λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν είναι διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα σχετικά με την περιγεννητική και μεταγεννητική τοξικότητα της ετανερσέπτης και για τις επιδράσεις της ετανερσέπτης στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα εν γένει.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (όπως πόνος, οίδημα, κνησμός, ερυθρότητα και αιμορραγία στο σημείο της ένεσης), λοιμώξεις (όπως

λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, βρογχίτιδα, λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού και του δέρματος), αλλεργικές αντιδράσεις, ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων, κνησμός και πυρετός.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί για την ετανερσέπτη. Οι TNF-ανταγωνιστές, όπως η ετανερσέπτη, επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και η χρήση τους μπορεί να επηρεάσει την άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων και του καρκίνου. Σοβαρές λοιμώξεις επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 100 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ετανερσέπτη. Στις εκθέσεις έχουν συμπεριληφθεί θανατηφόρες και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις και σηψαιμία. Διάφορες κακοήθειες έχουν επίσης αναφερθεί με τη χρήση της ετανερσέπτης, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του μαστού, του πνεύμονα, του δέρματος και των λεμφαδένων (λέμφωμα).

Σοβαρές αιματολογικές, νευρολογικές και αυτοάνοσες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας και πολύ σπάνιες αναφορές απλαστικής αναιμίας. Συμβάματα κεντρικής και περιφερικής απομυελίνωσης έχουν παρατηρηθεί σπάνια και πολύ σπάνια, αντίστοιχα, με τη χρήση της ετανερσέπτης. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές ερυθματώδους λύκου, παθήσεων σχετιζόμενων με λύκο και αγγειίτιδας.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή λίστας

Ο παρακάτω κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές μελέτες σε ενήλικες, καθώς και σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Η ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει γίνει κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και σε κάθε σύστημα κατά συχνότητα (αριθμός ασθενών που παρουσίασαν την αντίδραση), χρησιμοποιώντας τις παρακάτω κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές $\geq 1/10$	Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$	Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$	Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (συμπεριλαμ βάνονται λοιμώξη της άνωτερης αναπνευστικ ής οδού, βρογχίτιδα, κυστίτιδα, λοιμώξη του δέρματος)*		Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβάν ονται πνευμονία, κυτταρίτιδα, αρθρίτιδα, βακτηριακή, σηψαιμία και παρασιτική λοιμώξη)*	Φυματίωση, ευκαιριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβ άνονται διεισδυτικές μυκητιασικές, πρωτοζωικές, βακτηριακές, άτυπες μυκοβακτηρια κές, ιογενείς λοιμώξεις και Legionella)*		Επανενεργοπ οίηση ηπατίτιδας B, Λιστέρια,
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (συμπεριλαμβ ά-νονται κύστεις και			Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος* (βλ. παράγραφο 4.4)	Κακόηθες μελάνωμα (βλ. παράγραφο 4.4), λέμφωμα, λευχαιμία		Καρκίνωμα από κύτταρα Merkel (βλ. παράγραφο 4.4)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000	Πολύ σπάνιες < 1/10.000	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
πολύποδες)						
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Θρομβοκυτταρο πενία, αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία	Πανκυτταροπε νία*	Απλαστική αναιμία*	Ιστικοκυττά- ρωση αιματοφαγο- κυτταρική (σύνδρομο ενεργοποίησ ης μακροφάγων) *
Διαταραχές του ανοσοποιητικ ού συστήματος		Αλλεργικές αντιδράσεις (βλ. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού), ανάπτυξη αυτοαντισω μάτων*	Αγγειίτιδα (συμπεριλαμβαν ομένης της αγγειίτιδας θετικών αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσμα τος των ουδετερόφιλων)	οβαρές αλλεργικές/αν αφυλακτικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβ άνονται αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο ς), σαρκοείδωση		Επιδείνωση συμπτωμάτων δερματομυοσί τιδας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				Απομυελινωτι κή δράση στο ΚΝΣ που να υποδεικνύει σκλήρυνση κατά πλάκας ή εντοπισμένη απομυελινωτικ ή δράση όπως η οπτική νευρίτιδα και εγκάρσια μυελίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4), εκδηλώσεις περιφερικής απομυελίνωση ς, συμπεριλαμβ νομένων του συνδρόμου Guillain-Barré, χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικ		

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000	Πολύ σπάνιες < 1/10.000	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
				ής πολυνευροπάθ ειας, απομυελινωτικ ής πολυνευροπάθ ειας και πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.4), σπασμοί		
Οφθαλμικές διαταραχές			Ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα			
Καρδιακές διαταραχές			Επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4)	Πρωτοεμφανίζ όμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)		
Διαταραχές του αναπνευστικο ύ συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				Διάμεση πνευμονοπάθει α (συμπεριλαμβ ανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης)*		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αυξημένα ηπατικά ένζυμα*	Αυτοάνοση ηπατίτιδα*		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός, εξάνθημα	Αγγειοοίδημα, ψωρίαση (συμπεριλαμβα νομένης της πρωτοεμφανιζό μενης ή επιδεινωθείσας και φλυκταινώδους, πρωτίστως παλαμών και πελμάτων),	Σύνδρομο Stevens- Johnson, δερματική αγγειίτιδα (συμπεριλαμβ ανομένης της αγγειίτιδας υπερευαισθησί ας), πολύμορφο ερύθημα	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ≥ 1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000	Πολύ σπάνιες < 1/10.000	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
			κνίδωση, ψωριασιόμορφο εξάνθημα			
Διαταραχές του μυοσκελετικο ύ συστήματος και του συνδετικού ιστού				Δερματικός ερυθηματώδης λύκος, υποξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο προσομοιάζον του ερυθηματώδου ς λύκου		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συμπεριλαμ βάνονται αιμορραγία, εκχυμώσεις, ερύθημα, κνησμός, πόνος, οίδημα)*	Πυρεξία				

*βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Εκατόν είκοσι εννέα (129) νέες κακοήθειες διαφόρων τύπων παρατηρήθηκαν στους 4.114 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε ετανερσέπτη σε κλινικές μελέτες για έως και περίπου 6 χρόνια, συμπεριλαμβανομένων 231 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ετανερσέπτη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, στην 2 ετών ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη. Οι επιπτώσεις και τα ποσοστά, που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό που μελετήθηκε σε αυτές τις κλινικές μελέτες, ήταν παρόμοια με τα αναμενόμενα. Συνολικά αναφέρθηκαν 2 κακοήθειες σε κλινικές μελέτες διάρκειας περίπου 2 ετών, στις οποίες συμμετείχαν 240 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα οι οποίοι υποβάλλονταν σε θεραπεία με ετανερσέπτη. Σε κλινικές μελέτες που διεξάχθηκαν για περισσότερο από 2 χρόνια με 351 ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αναφέρθηκαν 6 κακοήθειες σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε θεραπεία με ετανερσέπτη. Σε μία ομάδα 2.711 ασθενών με κατά πλάκας ψωρίαση οι οποίοι υποβάλλονταν σε θεραπεία με ετανερσέπτη σε διπλά τυφλές και ανοιχτές κλινικές μελέτες διάρκειας μέχρι 2,5 ετών, αναφέρθηκαν 30 κακοήθειες και 43 περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Σε μία ομάδα 7.416 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ετανερσέπτη σε κλινικές μελέτες για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και κατά πλάκας ψωρίαση, αναφέρθηκαν 18 περιπτώσεις λεμφώματος.

Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί διάφορες κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του μαστού, του καρκίνου του πνεύμονα και του λεμφώματος) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς με ρευματικές νόσους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ετανερσέπτη είχαν σημαντικά υψηλότερη επίπτωση αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (36% έναντι 9%). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης συνήθως έλαβαν χώρα τον πρώτο μήνα. Η μέση διάρκεια ήταν περίπου 3 έως 5 ημέρες. Δεν χορηγήθηκε θεραπεία στην πλειονότητα των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης στις θεραπευτικές ομάδες της ετανερσέπτης και η πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία πήραν τοπικά σκευάσματα, όπως κορτικοστεροειδή ή αντισταμινικά από το στόματος. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν αναμνηστικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης χαρακτηριζόμενες από δερματική αντίδραση στο πιο πρόσφατο σημείο της ένεσης και ταυτοχρόνως εμφάνιση αντιδράσεων σε προγενέστερα σημεία της ένεσης. Αυτές οι αντιδράσεις ήταν κατά κανόνα παροδικές και δεν επανεμφανίστηκαν με τη θεραπεία.

Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση, περίπου το 13,6% των ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ετανερσέπτη ανέπτυξαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης έναντι του 3,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων θεραπείας.

Σοβαρές λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες δεν παρατηρήθηκε αύξηση στο ποσοστό εμφάνισης των σοβαρών λοιμώξεων (θανατηφόρων, απειλητικών για τη ζωή ή που απαιτούν νοσηλεία ή ενδοφλέβια αντιβιοτικά). Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 6,3% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ετανερσέπτη για χρονικό διάστημα μέχρι και 48 μήνες. Αυτές οι σοβαρές λοιμώξεις περιλάμβαναν απόστημα (σε διάφορα σημεία), βακτηριαμία, βρογχίτιδα, θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα, χολοκυστίτιδα, διάρροια, εκκολπωματίτιδα, ενδοκαρδίτιδα (πιθανολογούμενη), γαστρεντερίτιδα, ηπατίτιδα Β, έρπητα ζωστήρα, έλκος κάτω άκρου, λοίμωξη στόματος, οστεομυελίτιδα, ωτίτιδα, περιτονίτιδα, πνευμονία, πυελονεφρίτιδα, σηψαιμία, σηπτική αρθρίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, μόλυνση του δέρματος, δερματικό έλκος, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, αγγειίτιδα και μόλυνση τραύματος. Στην διάρκεια 2 ετών ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, όπου ασθενείς έλαβαν είτε ετανερσέπτη ως μονοθεραπεία, είτε μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία, είτε ετανερσέπτη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, τα ποσοστά των σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι ο συνδυασμός της ετανερσέπτης με τη μεθοτρεξάτη ενδέχεται να συσχετίζεται με αύξηση στα ποσοστά των λοιμώξεων.

Δεν υπήρχαν διαφορές στα ποσοστά των λοιμώξεων μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ετανερσέπτη και ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο για κατά πλάκας ψωρίαση σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διάρκειας μέχρι 24 εβδομάδες. Σοβαρές λοιμώξεις που συμπεριλάμβαναν κυτταρίτιδα, γαστρεντερίτιδα, πνευμονία, χολοκυστίτιδα, οστεομυελίτιδα, γαστρίτιδα, σκωληκοειδίτιδα, απονευρωσίτιδα από *στρεπτόκοκκο*, μυοσίτιδα, σηπτική καταπληξία, εκκολπωματίτιδα και απόστημα εμφανίστηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ετανερσέπτη. Στις διπλά τυφλές και ανοιχτές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, 1 ασθενής ανέφερε σοβαρή λοίμωξη (πνευμονία).

Κατά τη διάρκεια της χρήσης της ετανερσέπτης αναφέρθηκαν σοβαρές και θανατηφόρες λοιμώξεις. Οι παθογόνοι παράγοντες που έχουν αναφερθεί συμπεριλαμβάνουν βακτήρια, μυκοβακτήρια (συμπεριλαμβανομένου αυτού της φυματίωσης), ιούς και μύκητες. Ορισμένες συνέβησαν εντός μερικών εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με ετανερσέπτη σε ασθενείς με υποκείμενες καταστάσεις (π.χ. διαβήτη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό ενεργών ή χρόνιων λοιμώξεων) επιπρόσθετα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία με Benepali μπορεί να αυξήσει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με εγκατεστημένη σηψαιμία.

Έχουν αναφερθεί ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων διεισδυτικών μυκητιασικών, παρασιτικών (συμπεριλαμβανομένων των πρωτοζωικών), ιογενών (συμπεριλαμβανομένου του έρπητα

ζωστήρα), βακτηριακών (συμπεριλαμβανομένων των *Listeria* και *Legionella*) και άτυπων μυκοβακτηριακών λοιμώξεων, σε σχέση με την ετανερσέπτη. Σε συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές δοκιμές, η συνολική επίπτωση των ευκαιριακών λοιμώξεων ήταν 0,09% για τα 15.402 άτομα που έλαβαν ετανερσέπτη. Η διορθωμένη αναφορικά με την έκθεση συχνότητα ήταν 0,06 συμβάματα ανά 100 ανθρωποέτη. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, περίπου οι μισές από τις αναφορές περιπτώσεων ευκαιριακών λοιμώξεων παγκοσμίως ήταν διεισδυτικές μυκητιάσεις. Οι πιο συχνά αναφερόμενες διεισδυτικές μυκητιάσεις περιελάμβαναν *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* και *Histoplasma*. Οι διεισδυτικές μυκητιάσεις αντιπροσώπευαν περισσότερα από τα μισά θανατηφόρα περιστατικά στους ασθενείς που ανέπτυξαν ευκαιριακές λοιμώξεις. Η πλειονότητα των αναφορών που είχαν θανατηφόρα έκβαση ήταν ασθενείς με πνευμονία από *Pneumocystis*, μη καθοριζόμενες συστηματικές μυκητιάσεις και ασπεργύλλωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυτοαντισώματα

Δείγματα ορού ενήλικων ασθενών εξετάστηκαν για αυτοαντισώματα σε πολλαπλά χρονικά σημεία. Από τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που αξιολογήθηκαν για αντιτυρηνικά αντισώματα (ANA), το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν νέα θετικά αντιτυρηνικά αντισώματα ($\geq 1:40$) ήταν υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη (11%) έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (5%). Το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν νέα θετικά αντισώματα έναντι δίκλωνου DNA ήταν επίσης υψηλότερο με την ραδιοανοσοποιητική μέθοδο (15% των ασθενών που έλαβαν ετανερσέπτη συγκριτικά με 4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο) και με τη μέθοδο *Crithidia luciliae* (3% των ασθενών που έλαβαν ετανερσέπτη συγκριτικά με κανένα από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν ετανερσέπτη και ανέπτυξαν αντικαρδιολιπιδικά αντισώματα ήταν ομοίως αυξημένο συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με ετανερσέπτη στην ανάπτυξη αυτοάνοσης νόσου δεν είναι γνωστή.

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές ασθενών, συμπεριλαμβανομένων αυτών με οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι είχαν αναπτύξει άλλα αυτοαντισώματα σε συνδυασμό με σύνδρομο προσομοιάζον του ερυθματώδους λύκου ή εξανθήματα συμβατά με υποξύ δερματικό λύκο ή δισκοειδή λύκο, όπως προέκυψε από την κλινική εικόνα και τη βιοψία.

Πανκυτταροπενία και απλαστική αναιμία

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν υπάρξει αναφορές για περιπτώσεις πανκυτταροπενίας και απλαστικής αναιμίας, ορισμένες από τις οποίες είχαν θανατηφόρες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,06% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως σπάνια). Κατά τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της διάμεσης πνευμονοπάθειας ήταν 0,47% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν υπάρξει αναφορές για περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης), ορισμένες από τις οποίες είχαν θανατηφόρες εκβάσεις

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίνρα

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε ότι οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα ετανερσέπτη και ανακίνρα, εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη ως μονοθεραπεία και το 2% των ασθενών (3/139) εκδήλωσε ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $< 1.000/mm^3$). Ένας ασθενής με ουδετεροπενία εκδήλωσε κυτταρίτιδα, η οποία υποχώρησε κατόπιν νοσηλείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Κατά τις διπλά-τυφλές περιόδους των ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυξημένα ηπατικά ένζυμα σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,54% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή). Κατά τις διπλά-τυφλές περιόδους ελεγχόμενων

κλινικών δοκιμών στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυξημένα ηπατικά ένζυμα ήταν 4,18% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως συχνή).

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της αυτοάνοσης ηπατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,02% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως σπάνια). Κατά τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της αυτοάνοσης ηπατίτιδας ήταν 0,24% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Εν γένει, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιας συχνότητας και τύπου με αυτές που εκδηλώθηκαν στους ενήλικες ασθενείς. Οι διαφορές έναντι των ενήλικων και άλλες ειδικές παράμετροι παρουσιάζονται στις ακόλουθες παραγράφους.

Τα είδη των λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ηλικίας 2 έως 18 ετών ήταν εν γένει ήπια έως μέτρια και παρόμοια με εκείνα που συνήθως παρατηρούνται σε εξωνοσοκομειακούς παιδιατρικούς πληθυσμούς. Αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλάμβαναν ανεμευλογία με σημεία και συμπτώματα άσηπτης μηνιγγίτιδας που υποχώρησαν χωρίς επιπλοκές (βλ. επίσης παράγραφο 4.4), σκωληκοειδίτιδα, γαστρεντερίτιδα, κατάθλιψη/διαταραχή της προσωπικότητας, δερματικό έλκος, οισοφαγίτιδα/γαστρίτιδα, σηπτικό σοκ στρεπτόκοκκου τύπου A, σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, καθώς και λοίμωξη των μαλακών μορίων και μετεγχειρητική λοίμωξη του τραύματος.

Σε μία μελέτη σε παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 4 έως 17 ετών, 43 εκ των 69 (62%) παιδιών εκδήλωσαν λοίμωξη ενώ λάμβαναν ετανερσέπτη κατά τη διάρκεια των 3 μηνών της μελέτης (ανοικτή, κατά το μέρος 1), ενώ η συχνότητα και η σοβαρότητα των λοιμώξεων ήταν παρόμοια στους 58 ασθενείς που συμπλήρωσαν 12 μήνες θεραπείας στην παράταση ανοικτής χορήγησης. Το είδος και το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στις μελέτες της ετανερσέπτης σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, και στην πλειονότητά τους ήταν ήπιες. Αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πιο συχνά στους 69 ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβαναν ετανερσέπτη για 3 μήνες συγκριτικά με τους 349 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αυτές περιλάμβαναν κεφαλαλγία (19% των ασθενών, 1,7 συμβάντα ανά ανθρωπόετος), ναυτία (9%, 1,0 συμβάν ανά ανθρωπόετος), κοιλιακό άλγος (19%, 0,74 συμβάντα ανά ανθρωπόετος) και έμετος (13%, 0,74 συμβάντα ανά ανθρωπόετος).

Υπήρξαν 4 αναφορές συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων σε κλινικές μελέτες νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λαμβάνουν ετανερσέπτη, συμπεριλαμβανομένου ενός πολύ μικρού αριθμού αναφορών ενδεικτικού θετικής επαναπρόκλησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Σε μία μελέτη διάρκειας 48 εβδομάδων που διενεργήθηκε σε 211 παιδιά ηλικίας από 4 έως 17 ετών με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση, οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες με κατά πλάκας ψωρίαση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν παρατηρήθηκε ανάγκη περιορισμού της δοσολογίας λόγω τοξικότητας. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης που αξιολογήθηκε ήταν μια ενδοφλέβια δόση εφόδου 32 mg/m² ακολουθούμενη από υποδόριες δόσεις των 16 mg/m² που χορηγήθηκαν δύο φορές εβδομαδιαίως. Ένας ασθενής με ρευματοειδή αρθρίτιδα κατά λάθος έλαβε μόνος του 62 mg ετανερσέπτης υποδορίως δύο φορές εβδομαδιαίως για 3 εβδομάδες χωρίς να παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν υπάρχει κάποιο γνωστό αντίδοτο στην ετανερσέπτη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς του Παράγοντα Νέκρωσης Όγκων-α (TNF-α), κωδικός ATC: L04AB01

Το Venerali είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) είναι μια επικρατούσα κυτοκίνη στην φλεγμονώδη διαδικασία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αύξηση των επιπέδων του παράγοντα νέκρωσης όγκων έχει επίσης παρατηρηθεί στον αρθρικό υμένα και στις ψωριασικές πλάκες των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα καθώς και στον ορό και στον αρθρικό υμένα των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Στην κατά πλάκας ψωρίαση, η διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των Τ-κυττάρων οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκων στις ψωριασικές βλάβες, σε σύγκριση με τα επίπεδα στο μη εμπλεκόμενο δέρμα. Η ετανερσέπτη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων με τους υποδοχείς του στην επιφάνεια των κυττάρων και με αυτό τον τρόπο αναστέλλει τη βιολογική του δραστηριότητα. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων και η λεμφοτοξίνη είναι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες που συνδέονται με δύο ξεχωριστούς υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων: τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων 55-kilodalton (p55) και 75-kilodalton (p75). Και οι δύο υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων υπάρχουν φυσιολογικά στη μεμβράνη συνδεδεμένοι ή σε διαλυτή μορφή. Οι διαλυτοί υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων πιστεύεται ότι ρυθμίζουν τη βιολογική δραστηριότητα του παράγοντα νέκρωσης όγκων.

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων και η λεμφοτοξίνη υπάρχουν κυρίως ως ομοτριμερή, με την βιολογική τους δραστηριότητα να εξαρτάται από τη διασταυρούμενη σύνδεση με τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων στην επιφάνεια των κυττάρων. Οι διμερείς διαλυτοί υποδοχείς, όπως η ετανερσέπτη, έχουν υψηλότερη συγγένεια με τον παράγοντα νέκρωσης όγκων έναντι των μονομερών υποδοχέων και θεωρούνται σημαντικά ισχυρότεροι ανταγωνιστικοί αναστολείς της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων με τους κυτταρικούς του υποδοχείς. Επιπλέον, η χρήση της περιοχής Fc μιας ανοσοσφαιρίνης ως στοιχείο σύντηξης στην κατασκευή του διμερούς υποδοχέα προσφέρει πιο μακρύ χρόνο ημιζωής στον ορό.

Μηχανισμός δράσης

Μεγάλο μέρος της παθολογίας της άρθρωσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και της παθολογίας του δέρματος στην κατά πλάκας ψωρίαση γίνεται με τη μεσολάβηση των προ-φλεγμονωδών μορίων που συνδέονται σε ένα δίκτυο που ελέγχει ο παράγοντας νέκρωσης όγκων. Ο μηχανισμός δράσης της ετανερσέπτης πιστεύεται ότι είναι η ανταγωνιστική αναστολή της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης όγκων με τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων στην

επιφάνεια των κυττάρων, αναστέλλοντας έτσι τις κυτταρικές αποκρίσεις που διενεργούνται μέσω του παράγοντα νέκρωσης των όγκων και καθιστώντας τον παράγοντα νέκρωσης όγκων βιολογικά ανενεργό. Η ετανερσέπτη μπορεί επίσης να ρυθμίσει τις βιολογικές αποκρίσεις που ελέγχονται από άλλα μεταγενέστερα μόρια (π.χ. κυτοκίνες, μόρια συγκόλλησης ή πρωτεΐνες) τα οποία επάγονται ή ρυθμίζονται από τον παράγοντα νέκρωσης όγκων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αυτή η παράγραφος παρουσιάζει στοιχεία από τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με ψωριασική αρθρίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, τέσσερις μελέτες σε ενήλικες με κατά πλάκας ψωρίαση, τρεις μελέτες στην νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και μία μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση.

Ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης μελετήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Η μελέτη αξιολόγησε 234 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με τουλάχιστον ένα αλλά όχι σε περισσότερα από τέσσερα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα. Χορηγήθηκαν δόσεις ετανερσέπτης των 10 mg ή των 25 mg ή εικονικό φάρμακο υποδορίως δύο φορές την εβδομάδα για 6 διαδοχικούς μήνες. Τα αποτελέσματα αυτής της ελεγχόμενης μελέτης εκφράστηκαν σε ποσοστό βελτίωσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ανταπόκρισης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR).

Οι ανταποκρίσεις ACR 20 και 50 ήταν υψηλότερες στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ετανερσέπτη στους 3 και 6 μήνες από ό,τι στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο (ACR 20: ετανερσέπτη 62% και 59%, εικονικό φάρμακο 23% και 11% στους 3 και 6 μήνες, αντίστοιχα: ACR 50: ετανερσέπτη 41% και 40%, εικονικό φάρμακο 8% και 5% στους 3 και 6 μήνες, αντίστοιχα, $p < 0,01$ ετανερσέπτη έναντι εικονικού φαρμάκου, σε όλα τα χρονικά σημεία τόσο για την ανταπόκριση ACR 20 όσο και για την ανταπόκριση ACR 50).

Περίπου το 15% των ατόμων που έλαβαν ετανερσέπτη πέτυχαν ανταπόκριση ACR 70 τον μήνα 3 και τον μήνα 6 συγκριτικά με μικρότερο από 5% των ατόμων του σκέλους εικονικού φαρμάκου. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ετανερσέπτη, κατά κανόνα οι κλινικές ανταποκρίσεις εμφανίστηκαν μέσα σε 1 έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και σχεδόν πάντα ελάμβαναν χώρα στους 3 μήνες. Παρατηρήθηκε ανταπόκριση στη δόση. Τα αποτελέσματα με 10 mg ήταν ενδιάμεσα μεταξύ εικονικού φαρμάκου και 25 mg. Η ετανερσέπτη ήταν σημαντικά καλύτερη απ' ό,τι το εικονικό φάρμακο σε όλες τις παραμέτρους των ACR κριτηρίων καθώς επίσης και σε άλλες μετρήσεις της δραστηριότητας της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που δεν περιλαμβάνονταν στα κριτήρια ανταπόκρισης ACR, όπως η πρωινή δυσκαμψία. Κατά τη διάρκεια της μελέτης χορηγούνταν κάθε 3 μήνες ένα Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας, το οποίο περιλάμβανε τις επιμέρους παραμέτρους της ανικανότητας, της ζωτικότητας, της πνευματικής υγείας, της γενικής κατάστασης της υγείας και της σχετιζόμενης με την αρθρίτιδα κατάστασης της υγείας. Όλες οι επιμέρους παράμετροι του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας ήταν βελτιωμένες στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ετανερσέπτη συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου στους 3 και 6 μήνες.

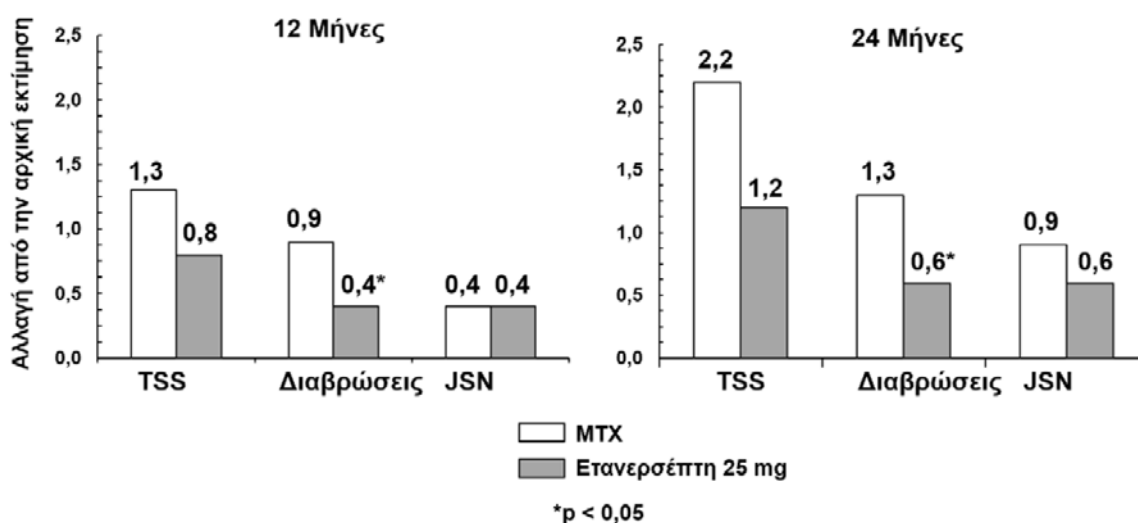
Μετά τη διακοπή της ετανερσέπτης, κατά κανόνα τα συμπτώματα της αρθρίτιδας επανεμφανίστηκαν μέσα σε ένα μήνα. Επανεναρξη της θεραπείας με ετανερσέπτη έπειτα από διακοπές διάρκειας έως και 24 μηνών επέφερε τα ίδια μεγέθη ανταπόκρισης όπως και στους ασθενείς που ελάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς διακοπή της θεραπείας βάσει των αποτελεσμάτων ανοιχτών μελετών. Σε ανοικτές μελέτες παράτασης παρατηρήθηκαν συνεχείς και ανθεκτικές ανταποκρίσεις έως και για 10 έτη όταν οι ασθενείς λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς διακοπή.

Η αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης συγκρίθηκε με αυτήν της μεθοτρεξάτης σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη με τυφλές ακτινογραφικές εκτιμήσεις ως βασικό καταληκτικό σημείο, σε 632 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (διάρκεια < 3 ετών), οι οποίοι δεν είχαν ποτέ λάβει θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Δόσεις των 10 ή των 25 mg ετανερσέπτης χορηγήθηκαν υποδορίως (SC) δύο φορές την εβδομάδα για διάστημα μέχρι και

24 μήνες. Οι δόσεις της μεθοτρεξάτης αυξάνονταν προοδευτικά από 7,5 mg/εβδομάδα μέχρι 20 mg/εβδομάδα κατά μέγιστο για τη διάρκεια των 8 πρώτων εβδομάδων της μελέτης και συνεχίστηκαν για έως και 24 μήνες. Η κλινική βελτίωση, συμπεριλαμβανομένης της έναρξης δράσης εντός 2 εβδομάδων με τα 25 mg ετανερσέπτης ήταν παρόμοια με εκείνη που παρουσιάστηκε στις προηγούμενες μελέτες και διατηρήθηκε για έως και 24 μήνες. Στην αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς είχαν ένα μέτριο βαθμό ανικανότητας, με μέσες τιμές HAQ που κυμαίνονταν από 1,4 έως 1,5. Η θεραπεία με ετανερσέπτη 25 mg είχε σαν αποτέλεσμα ουσιαστική βελτίωση στους 12 μήνες, με περίπου το 44% των ασθενών να επιτυγχάνει φυσιολογική βαθμολογία HAQ (λιγότερο από 0,5). Αυτό το όφελος διατηρήθηκε και στο Έτος 2 αυτής της μελέτης.

Σε αυτήν την μελέτη, η δομική βλάβη της άρθρωσης εκτιμήθηκε ακτινολογικά και εκφράσθηκε ως μεταβολή στην κλίμακα TSS και στις παραμέτρους της, την τιμή διάβρωσης και την τιμή στένωσης του αρθρικού χώρου (JSN). Ακτινογραφίες χεριών/καρπών και ποδιών μελετήθηκαν κατά την αρχική εκτίμηση και στους 6, 12 και 24 μήνες. Η ετανερσέπτη σε δόση 10 mg είχε σταθερά μικρότερη επίδραση στη δομική βλάβη συγκριτικά με τη δόση των 25 mg. Η ετανερσέπτη σε δόση 25 mg ήταν σημαντικά ανώτερη της μεθοτρεξάτης στις τιμές διάβρωσης τόσο στους 12 όσο και στους 24 μήνες. Οι διαφορές σε TSS και JSN δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές μεταξύ της μεθοτρεξάτης και της ετανερσέπτης 25 mg. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο σχεδιάγραμμα που ακολουθεί.

Ακτινολογική εξέλιξη: Σύγκριση της ετανερσέπτης έναντι της μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με RA διάρκειας < 3 ετών



Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, η κλινική αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ακτινολογική εξέλιξη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν ετανερσέπτη ως μονοθεραπεία (25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως), μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (7,5 έως 20 mg εβδομαδιαίως, μέση δόση 20 mg) και το συνδυασμό ετανερσέπτης με μεθοτρεξάτη σε παράλληλη έναρξη, συγκρίθηκαν σε 682 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα διάρκειας από 6 μήνες έως 20 χρόνια (μέσος όρος 5 χρόνια) οι οποίοι είχαν λιγότερο από ικανοποιητική ανταπόκριση σε τουλάχιστον 1 τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) εκτός της μεθοτρεξάτης.

Οι ασθενείς στη θεραπευτική ομάδα της ετανερσέπτης σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη είχαν σημαντικά υψηλότερες ανταποκρίσεις στα ACR 20, ACR 50 και ACR 70 και βελτιώσεις στις τιμές DAS και HAQ τόσο την εβδομάδα 24 όσο και την εβδομάδα 52, σε σύγκριση με τους ασθενείς σε οποιαδήποτε εκ των δύο ομάδων μονοθεραπείας (τα αποτελέσματα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα). Σημαντικά πλεονεκτήματα για την ετανερσέπτη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ετανερσέπτη και τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες.

Αποτελέσματα κλινικής αποτελεσματικότητας στους 12 μήνες: Σύγκριση της ετανερσέπτης έναντι της μεθοτρεξάτης έναντι της ετανερσέπτης σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε ασθενείς με RA διάρκειας από 6 μήνες έως 20 χρόνια

Καταληκτικό σημείο		Μεθοτρεξάτη (n = 228)	Ετανερσέπτη (n = 223)	Ετανερσέπτη + Μεθοτρεξάτη (n = 231)
Ανταπόκριση ACR ^α	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, Φ}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, Φ}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, Φ}
DAS (Βαθμολογία ^β) Αρχική εκτίμηση	(Βαθμολογία ^β) Εβδομάδα 52	5,5	5,7	5,5
	(Βαθμολογία ^β) Εβδομάδα 52	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Ύφεση ^γ	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Αρχική εκτίμηση	1,7	1,7	1,8
	Εβδομάδα 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^α Ασθενείς που δεν συμπλήρωσαν 12 μήνες στη μελέτη θεωρήθηκε ότι δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.

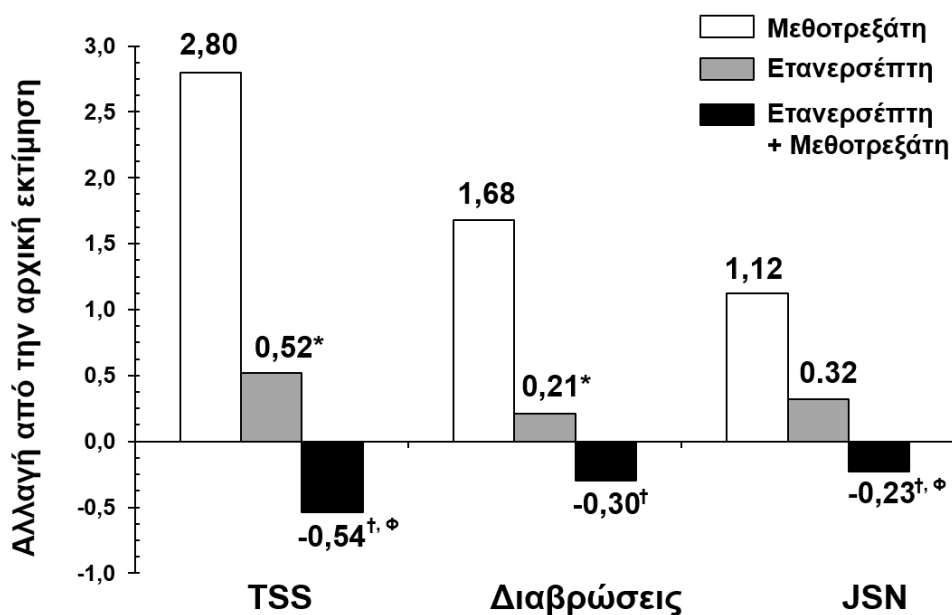
^β Οι τιμές για τη Βαθμολογία δραστηριότητας της νόσου (DAS) είναι μέσες τιμές.

^γ Η ύφεση ορίζεται ως DAS < 1,6.

Σύγκριση κατά ζεύγη p-values: † = p < 0,05 για συγκρίσεις της ετανερσέπτης + μεθοτρεξάτη έναντι μεθοτρεξάτης και Φ = p < 0,05 για συγκρίσεις της ετανερσέπτης + μεθοτρεξάτης έναντι της ετανερσέπτης.

Η ακτινολογική εξέλιξη στους 12 μήνες ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της ετανερσέπτης από ό,τι στην ομάδα της μεθοτρεξάτης, ενώ ο συνδυασμός ήταν σημαντικά καλύτερος σε σύγκριση με οποιαδήποτε εκ των δύο μονοθεραπειών στην επιβράδυνση της ακτινολογικής εξέλιξης (βλέπε τον παρακάτω πίνακα).

Ακτινολογική εξέλιξη: Σύγκριση της ετανερσέπτης έναντι της μεθοτρεξάτης έναντι της ετανερσέπτης σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε ασθενείς με RA διάρκειας από 6 μήνες έως 20 χρόνια (αποτελέσματα 12 Μηνών)



Σύγκριση κατά ζεύγη τιμών p: * = p < 0,05 για συγκρίσεις της ετανερσέπτης έναντι της μεθοτρεξάτης, † = p < 0,05 για συγκρίσεις της ετανερσέπτης + μεθοτρεξάτης έναντι της μεθοτρεξάτης και

$\Phi = p < 0,05$ για συγκρίσεις της ετανερσέπτης + μεθοτρεξάτης έναντι της ετανερσέπτης.

Σημαντικά πλεονεκτήματα για την ετανερσέπτη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ετανερσέπτη και τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες. Παρομοίως, σημαντικά πλεονεκτήματα για τη μονοθεραπεία με ετανερσέπτη συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες.

Σε μια ανάλυση στην οποία όλοι οι ασθενείς που διέκοψαν τη συμμετοχή τους στην μελέτη για οποιοδήποτε λόγο θεωρήθηκε ότι είχαν εξέλξει της νόσου, το ποσοστό των ασθενών χωρίς εξέλιξη (μεταβολή TSS $\leq 0,5$) στους 24 μήνες ήταν υψηλότερο στην ομάδα της ετανερσέπτης σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκριτικά με την ομάδα μονοθεραπείας με ετανερσέπτη και την ομάδα μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη (62%, 50% και 36% αντίστοιχα, $p < 0,05$). Η διαφορά μεταξύ ετανερσέπτης ως μονοθεραπείας και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπείας ήταν επίσης σημαντική ($p < 0,05$). Μεταξύ των ασθενών που συμπλήρωσαν και τους 24 μήνες θεραπείας στη μελέτη, τα αντίστοιχα ποσοστά απουσίας εξέλιξης της νόσου ήταν 78%, 70% και 61% αντίστοιχα.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των 50 mg ετανερσέπτης (δύο SC ενέσεις των 25 mg) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως αξιολογήθηκαν σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διενεργήθηκε σε 420 ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε αυτήν την μελέτη, 53 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο, 214 ασθενείς έλαβαν 50 mg ετανερσέπτης μία φορά εβδομαδιαίως και 153 ασθενείς έλαβαν 25 mg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως. Τα προφίλ ασφαλείας και αποτελεσματικότητας και των δύο θεραπευτικών σχημάτων της ετανερσέπτης ήταν συγκρίσιμα την εβδομάδα 8 όσον αφορά την επίδρασή τους στα σημεία και στα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τα δεδομένα κατά την εβδομάδα 16 δεν έδειξαν συγκρισιμότητα (μη κατωτερότητα) μεταξύ των δύο θεραπευτικών σχημάτων. Μια εφάπαξ ένεση 50 mg/ml ετανερσέπτης διαπιστώθηκε ότι είναι βιοϊσοδύναμη με δύο ταυτόχρονες ενέσεις των 25 mg/ml.

Ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης μελετήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διενεργήθηκε σε 205 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Οι ασθενείς ήταν ηλικίας μεταξύ 18 και 70 ετών και είχαν ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα (≥ 3 διογκωμένες αρθρώσεις και ≥ 3 ευαίσθητες αρθρώσεις) σε τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες μορφές: (1) περιφερική μεσοφαλαγγική (DIP) συμμετοχή, (2) πολυαρθρική αρθρίτιδα (απουσία ρευματοειδών οζιδίων και παρουσία ψωρίασης), (3) βαριά παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα με εκτεταμένη καταστροφή οστού και χόνδρου (*arthritis mutilans*), (4) μη συμμετρική ψωριασική αρθρίτιδα, ή (5) αγκύλωση προσομοιάζουσα με σπονδυλίτιδα. Οι ασθενείς είχαν επίσης κατά πλάκας ψωρίαση με βλάβη διαμέτρου ≥ 2 cm, που τους καθιστούσε κατάλληλους για ένταξη.

Οι ασθενείς είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με ΜΣΑΦ (86%), DMARD (80%) και κορτικοστεροειδή (24%). Οι ασθενείς που επί του παρόντος υποβάλλονται σε αγωγή με μεθοτρεξάτη (σταθερή για ≥ 2 μήνες) θα μπορούσαν να συνεχίσουν με σταθερή δόση ≤ 25 mg/εβδομάδα μεθοτρεξάτης. Δόσεις 25 mg ετανερσέπτης (βάσει των μελετών καθορισμού της δοσολογίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα) ή εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν υποδόρια δύο φορές την εβδομάδα για 6 μήνες. Στο τέλος της διπλά τυφλής μελέτης, οι ασθενείς μπορούσαν να περάσουν σε μια μακροχρόνια μελέτη επέκτασης ανοικτής χορήγησης για συνολική διάρκεια μέχρι και 2 έτη.

Οι κλινικές ανταποκρίσεις εκφράστηκαν ως ποσοστά ασθενών στους οποίους επετεύχθη η ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 και ποσοστά με βελτίωση των Κριτηρίων Ανταπόκρισης στην Ψωριασική Αρθρίτιδα (PsARC). Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Ανταπόκριση των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη

Ανταπόκριση στην ψωριασική αρθρίτιδα		Ποσοστό ασθενών	
		Εικονικό φάρμακο n = 104	Ετανερσέπτη ^α n = 101
ACR 20	Μήνας 3	15	59 ^β
	Μήνας 6	13	50 ^β
ACR 50	Μήνας 3	4	38 ^β
	Μήνας 6	4	37 ^β
ACR 70	Μήνας 3	0	11 ^β
	Μήνας 6	1	9 ^γ
PsARC	Μήνας 3	31	72 ^β
	Μήνας 6	23	70 ^β

^α 25 mg ετανερσέπτης χορηγούμενα SC δύο φορές την εβδομάδα

^β p < 0,001, ετανερσέπτη έναντι εικονικού φαρμάκου

^γ p < 0,01, ετανερσέπτη έναντι εικονικού φαρμάκου

Από τους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που έλαβαν ετανερσέπτη, η κλινική ανταπόκριση ήταν εμφανής κατά το χρόνο της πρώτης επίσκεψης (4 εβδομάδες) και διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια των 6 μηνών της θεραπείας. Η ετανερσέπτη υπερίχε σημαντικά έναντι του εικονικού φαρμάκου σε όλες τις μετρήσεις της δραστηριότητας της νόσου (p < 0,001) και η ανταπόκριση ήταν παρόμοια είτε με συγχορήγηση είτε χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης. Η ποιότητα ζωής των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα εκτιμήθηκε σε κάθε χρονικό σημείο χρησιμοποιώντας το δείκτη μειωμένης ικανότητας της HAQ. Η βαθμολογία στο δείκτη ανικανότητας βελτιώθηκε αισθητά σε όλα τα χρονικά σημεία σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε ετανερσέπτη, σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (p < 0,001).

Οι ακτινολογικές μεταβολές αξιολογήθηκαν στην μελέτη ψωριασικής αρθρίτιδας. Ακτινογραφίες των χεριών και των καρπών λήφθηκαν κατά την αρχική εκτίμηση και στους μήνες 6, 12 και 24. Το τροποποιημένο TSS στους 12 μήνες παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Σε μια ανάλυση στην οποία όλοι οι ασθενείς που διέκοψαν τη συμμετοχή τους στην μελέτη για οποιοδήποτε λόγο θεωρήθηκε ότι είχαν εξέλιξη της νόσου, το ποσοστό των ασθενών χωρίς εξέλιξη (μεταβολή TSS ≤ 0,5) στους 12 μήνες ήταν υψηλότερο στην ομάδα της ετανερσέπτης συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (73% έναντι 47%, αντίστοιχα, p ≤ 0,001). Η επίδραση της ετανερσέπτης στην ακτινολογική εξέλιξη διατηρήθηκε στους ασθενείς που συνέχισαν την θεραπεία κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους. Η επιβράδυνση της περιφερικής αρθρικής προσβολής παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πολυαρθρική συμμετρική προσβολή των αρθρώσεων.

Μέση (SE) ετησιοποιημένη μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση κατά total sharp score

Χρόνος	Εικονικό φάρμακο (n = 104)	Ετανερσέπτη (n = 101)
Μήνας 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^α

SE = τυπικό σφάλμα

^α p = 0,0001

Η θεραπεία με ετανερσέπτη οδήγησε στη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου και αυτό το όφελος διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης έκθεσης μέχρι και 2 έτη.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης σε ασθενείς με ψωριασικές αρθροπάθειες που προσομοιάζουν με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και βαριά παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα με εκτεταμένη καταστροφή οστού και χόνδρου (*arthritis mutilans*), λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που μελετήθηκαν.

Καμία μελέτη δεν έχει διεξαχθεί σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα με χρήση του δοσολογικού σχήματος 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως. Η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του δοσολογικού σχήματος μία φορά εβδομαδιαίως σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών βασίστηκε σε στοιχεία της μελέτης σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Ενήλικες ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα εκτιμήθηκε σε 3 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες οι οποίες συνέκριναν τη χορήγηση 25 mg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως με εικονικό φάρμακο. Ένα σύνολο από 401 ασθενείς εντάχθηκαν, από τους οποίους οι 203 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ετανερσέπτη. Η μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες (n = 277) περιλάμβανε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 και 70 ετών με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, που ορίστηκε στην κλίμακα οπτικής αναλογίας (VAS) με βαθμολογίες ≥ 30 για τη μέση διάρκεια και έντασης της πρωινής δυσκαμψίας καθώς και με βαθμολογία VAS ≥ 30 για τουλάχιστον 2 από τις 3 ακόλουθες παραμέτρους: γενική αξιολόγηση ασθενούς, μέση τιμή βαθμολογίας VAS για νυκτερινή οσφυαλγία και σύνολο οσφυαλγίας, καθώς και ένας μέσος αριθμός 10 ερωτήσεων του λειτουργικού δείκτη Bath για την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (BASFI). Ασθενείς που λάμβαναν DMARD, ΜΣΑΦ ή κορτικοστεροειδή μπορούσαν να συνεχίσουν να τα λαμβάνουν σε σταθερές δόσεις. Ασθενείς με πλήρη αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Δόσεις 25 mg ετανερσέπτης (βάσει των μελετών καθορισμού της δοσολογίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα) ή εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν υποδορίως δύο φορές την εβδομάδα για 6 μήνες σε 138 ασθενείς.

Το βασικό κριτήριο αποτελεσματικότητας (ASAS 20) ήταν η κατά $\geq 20\%$ βελτίωση σε τουλάχιστον 3 από τις 4 παραμέτρους των κριτηρίων ανταπόκρισης για την αξιολόγηση της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ASAS) (συνολικές αξιολογήσεις ασθενών, οσφυαλγία, BASFI και φλεγμονή) και απουσία επιδείνωσης στην εναπομένουσα παράμετρο. Χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια κριτήρια ανταπόκρισης στις ASAS 50 και 70 με μια βελτίωση 50% ή 70%, αντίστοιχα

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με την ετανερσέπτη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στην κλίμακα ASAS 20, ASAS 50 και ASAS 70 μόλις 2 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας.

Ανταποκρίσεις των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή

Ανταπόκριση στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	Ποσοστό ασθενών	
	Εικονικό φάρμακο n = 139	Ετανερσέπτη n = 138
ASAS 20		
2 εβδομάδες	22	46 ^a
3 μήνες	27	60 ^a
6 μήνες	23	58 ^a
ASAS 50		
2 εβδομάδες	7	24 ^a
3 μήνες	13	45 ^a
6 μήνες	10	42 ^a
ASAS 70		
2 εβδομάδες	2	12 ^b
3 μήνες	7	29 ^b
6 μήνες	5	28 ^b

^a p < 0,001, ετανερσέπτη έναντι εικονικού φαρμάκου

^b p = 0,002, ετανερσέπτη έναντι εικονικού φαρμάκου

Από τους ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα που έλαβαν ετανερσέπτη, η κλινική ανταπόκριση ήταν εμφανής κατά το χρόνο της πρώτης επίσκεψης (2 εβδομάδες) και διατηρήθηκαν σε όλη τη

διάρκεια των 6 μηνών της θεραπείας. Η ανταπόκριση ήταν παρόμοια ανεξάρτητα αν οι ασθενείς ελάμβαναν συνοδό αγωγή κατά την έναρξη της θεραπείας.

Παρόμοια αποτελέσματα επιτεύχθηκαν στις 2 μικρότερες μελέτες της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας.

Σε μια τέταρτη μελέτη, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των 50 mg ετανερσέπτης (δύο SC ενέσεις των 25 mg) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως έναντι των 25 mg ετανερσέπτης χορηγούμενων δύο φορές εβδομαδιαίως αξιολογήθηκαν σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διενεργήθηκε σε 356 ασθενείς με ενεργό αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Το προφίλ της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του δοσολογικού σχήματος των 50 mg χορηγούμενων μία φορά εβδομαδιαίως και των 25 mg χορηγούμενων δύο φορές εβδομαδιαίως ήταν παρόμοιο.

Ενήλικες ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

Η αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης σε ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα (Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ) αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διάρκειας 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Η μελέτη αξιολόγησε 215 ενήλικες ασθενείς (τροποποιημένος πληθυσμός πρόθεσης για θεραπεία) με ενεργό Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ (ηλικίας 18 έως 49 ετών), οριζόμενοι ως οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια κατηγοριοποίησης της ASAS αναφορικά με την αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, αλλά δεν πληρούσαν τα τροποποιημένα κριτήρια κατά New York για την ΑΣ. Οι ασθενείς απαιτούνταν επίσης να έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε δύο ή περισσότερα ΜΣΑΦ. Κατά την διπλά τυφλή περίοδο, οι ασθενείς ελάμβαναν ετανερσέπτη 50 mg εβδομαδιαίως ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Το βασικό κριτήριο αποτελεσματικότητας (ASAS 40) ήταν η κατά 40% βελτίωση σε τουλάχιστον τρεις από τις τέσσερις παραμέτρους κατά ASAS και η απουσία επιδείνωσης στην εναπομένουσα παράμετρο. Η διπλά τυφλή περίοδος ακολουθήθηκε από μια περίοδο ανοικτής χορήγησης, κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν ετανερσέπτη 50 mg εβδομαδιαίως για έως και 92 επιπλέον εβδομάδες. Πραγματοποιήθηκαν σαρώσεις MRI της ιερολαγόνιας άρθρωσης και της σπονδυλικής στήλης προκειμένου να εκτιμηθεί η έκταση της φλεγμονής κατά την αρχική αξιολόγηση και κατά την εβδομάδα 12 και 104.

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με ετανερσέπτη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στα κριτήρια ASAS 40, ASAS 20 και ASAS 5/6. Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε επίσης αναφορικά με το κριτήριο μερικής ύφεσης κατά ASAS και το κριτήριο BASDAI 50. Τα αποτελέσματα της Εβδομάδας 12 παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

**Ανταπόκριση αποτελεσματικότητας σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της μαο-ΑΣ:
Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν τα καταληκτικά σημεία**

Διπλά τυφλές κλινικές ανταποκρίσεις την Εβδομάδα 12	Εικονικό φάρμακο n = 106 έως 109*	Ετανερσέπτη n = 103 έως 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^β
ASAS 20	36,1	52,4 ^γ
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^α
Κριτήριο μερικής ύφεσης κατά ASAS	11,9	24,8 ^γ
Κριτήριο BASDAI***50	23,9	43,8 ^β

* Ορισμένοι ασθενείς δεν παρείχαν πλήρη δεδομένα για κάθε καταληκτικό σημείο

**ASAS = Διεθνής Εταιρεία για την Αξιολόγηση της Σπονδυλαρθρίτιδας (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

***Δείκτης Bath δραστηριότητας νόσου αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

^α: p < 0,001, ^β: < 0,01 και ^γ: < 0,05, αντίστοιχα μεταξύ ετανερσέπτης και εικονικού φαρμάκου

Την εβδομάδα 12, υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία κατά SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada - Καναδική Ερευνητική Κοινοπραξία για τη Σπονδυλαρθρίτιδα) για την ιερολαγόνια άρθρωση όπως μετρήθηκε μέσω σάρωσης MRI για τους

ασθενείς που ελάμβαναν ετανερσέπτη. Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση ήταν 3,8 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ετανερσέπτη (n = 95) έναντι 0,8 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (n = 105) (p < 0,001). Την εβδομάδα 104, η μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στη βαθμολογία κατά SPARCC, όπως μετρήθηκε μέσω σάρωσης MRI, ήταν, για όλα τα άτομα που τους χορηγήθηκε ετανερσέπτη, 4,64 για την ιερολαγονία άρθρωση (n=153) και 1,40 για τη σπονδυλική στήλη (n=154).

Η ετανερσέπτη έδειξε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στις περισσότερες σχετιζόμενες με την υγεία αξιολογήσεις ποιότητας ζωής και σωματικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων του Λειτουργικού δείκτη Bath αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), της βαθμολογίας του ερωτηματολογίου Συνολικής κατάστασης της υγείας EuroQoL 5D και της βαθμολογίας επιμέρους κλίμακας σωματικής λειτουργικότητας του ερωτηματολογίου SF-36.

Η κλινική ανταπόκριση μεταξύ των ασθενών με Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ετανερσέπτη ήταν εμφανής κατά το χρόνο πραγματοποίησης της πρώτης επίσκεψης (2 εβδομάδες) και διατηρήθηκε για 2 έτη θεραπείας. Οι βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και τη φυσική λειτουργία διατηρήθηκαν επίσης για 2 έτη θεραπείας. Τα δεδομένα των 2 ετών δεν αποκάλυψαν νέα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια. Την εβδομάδα 104, 8 ασθενείς είχαν εξέλξει στην απλή ακτινογραφία σε αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα βαθμού 2, σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης, ενδεικτικό της αξονικής σπονδυλαρθροπάθειας.

Ενήλικες ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Η ετανερσέπτη συνιστάται για χρήση σε ασθενείς όπως ορίζεται στην παράγραφο 4.1. Οι ασθενείς του στοχευόμενου πληθυσμού που «δεν ανταποκρίθηκαν» ορίζονται από μη επαρκή ανταπόκριση (PASI < 50 ή PGA λιγότερο από καλό) ή επιδείνωση της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και οι οποίοι ελάμβαναν επαρκή δοσολογία για ικανοποιητικά μεγάλο διάστημα ώστε να αξιολογηθεί η ανταπόκριση με τουλάχιστον κάθε μία από τις τρεις σημαντικότερες διαθέσιμες συστηματικές θεραπείες.

Η αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης έναντι άλλων συστηματικών θεραπειών σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση (που ανταποκρίνονται σε άλλες συστηματικές θεραπείες) δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες που συγκρίνουν απευθείας την ετανερσέπτη με άλλες συστηματικές θεραπείες. Αντιθέτως, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης εκτιμήθηκε σαν τέσσερις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Το κύριο κριτήριο της αποτελεσματικότητας και των τεσσάρων μελετών ήταν το ποσοστό των ασθενών σε κάθε θεραπευτική ομάδα που πέτυχαν βαθμολογία PASI 75 (δηλ. τουλάχιστον 75% βελτίωση στην αρχική τιμή της PASI) στις 12 εβδομάδες.

Η μελέτη 1 ήταν μια μελέτη φάσης 2 σε ασθενείς με ενεργό αλλά κλινικά σταθερή κατά πλάκας ψωρίαση σε $\geq 10\%$ της επιφάνειας του σώματος, ηλικίας ≥ 18 ετών. Εκατόν δώδεκα (112) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη δόσης 25 mg ετανερσέπτης (n = 57) ή εικονικού φαρμάκου (n = 55) δύο φορές εβδομαδιαίως για 24 εβδομάδες.

Στη μελέτη 2 αξιολογήθηκαν 652 ασθενείς με χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση με χρήση των ίδιων κριτηρίων ένταξης με την μελέτη 1, με την προσθήκη ελάχιστης βαθμολογίας PASI της τάξης του 10 στη δοκιμασία διαλογής. Η ετανερσέπτη χορηγήθηκε σε δόσεις των 25 mg μία φορά εβδομαδιαίως, 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg δύο φορές εβδομαδιαίως για 6 διαδοχικούς μήνες. Κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων της διπλά τυφλής θεραπευτικής περιόδου, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή μία από τις ανωτέρω τρεις δόσεις ετανερσέπτης. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ξεκίνησαν τυφλή θεραπεία με ετανερσέπτη (25 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως). Οι ασθενείς στις θεραπευτικές ομάδες με ενεργό φάρμακο συνέχισαν στην εβδομάδα 24 τη δόση στην οποία τυχαιοποιήθηκαν αρχικά.

Στην μελέτη 3 εκτιμήθηκαν 583 ασθενείς και είχε τα ίδια κριτήρια ένταξης με τη μελέτη 2. Στους ασθενείς σε αυτή την μελέτη χορηγήθηκαν 25 mg ή 50 mg ετανερσέπτης ή εικονικό φάρμακο δύο

φορές εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες. Κατόπιν, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 25 mg ετανερσέπτης ανοικτής χορήγησης δύο φορές εβδομαδιαίως για επιπλέον 24 εβδομάδες.

Στην μελέτη 4 εκτιμήθηκαν 142 ασθενείς και είχε παρόμοια κριτήρια ένταξης με τις μελέτες 2 και 3. Στους ασθενείς σε αυτή την μελέτη χορηγήθηκαν 50 mg ετανερσέπτης ή εικονικό φάρμακο μία φορά εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες. Κατόπιν, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 50 mg ετανερσέπτης ανοικτής χορήγησης μία φορά εβδομαδιαίως για επιπλέον 12 εβδομάδες.

Στη μελέτη 1, η θεραπευτική ομάδα της ετανερσέπτης είχε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση του δείκτη PASI 75 την εβδομάδα 12 (30%) συγκριτικά με την θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2%) ($p < 0,0001$). Στις 24 εβδομάδες, το 56% των ασθενών στη θεραπευτική ομάδα της ετανερσέπτης πέτυχαν PASI 75 συγκριτικά με το 5% των ασθενών στη θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης 2, 3 και 4 παρουσιάζονται παρακάτω.

Ανταποκρίσεις ασθενών με ψωρίαση στη μελέτη 2, 3, και 4

Ανταπόκριση (%)	Μελέτη 2					Μελέτη 3			Μελέτη 4		
	Εικονικό φάρμακο	Ετανερσέπτη				Εικονικό φάρμακο	Ετανερσέπτη		Εικονικό φάρμακο	Ετανερσέπτη	
		25 mg δύο φορές την εβδομάδα		50 mg δύο φορές την εβδομάδα			25 mg δύο φορές την εβδομάδα	50 mg δύο φορές την εβδομάδα		50 mg μία φορά την εβδομάδα	50 mg μία φορά την εβδομάδα
		n =	n =	n =	n =		n =	n =		n =	n =
εβδ. 12	εβδ. 12	εβδ. 24 ^α	εβδ. 12	εβδ. 24 ^α	εβδ. 12	εβδ. 12	εβδ. 12	εβδ. 12	εβδ. 12	εβδ. 24 ^α	
Δείκτης PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
Δείκτης PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^β , εξάλειψη των βλαβών ή σχεδόν εξάλειψη των βλαβών	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο

^α Στην μελέτη 2 και τη μελέτη 4 δεν πραγματοποιήθηκε καμία στατιστική σύγκριση στο εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 24, διότι η αρχική ομάδα του εικονικού φαρμάκου άρχισε να λαμβάνει ετανερσέπτη 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως από την εβδομάδα 13 έως την εβδομάδα 24.

^β Dermatologist Static Global Assessment. Εξάλειψη των βλαβών ή σχεδόν εξάλειψη των βλαβών οριζόμενη ως βαθμολογία 0 ή 1 σε μια κλίμακα από 0 έως το 5.

Μεταξύ των ασθενών με κατά πλάκας ψωρίαση που έλαβαν ετανερσέπτη, σημαντικές ανταποκρίσεις συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν προφανείς κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψης (2 εβδομάδες) και διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων της θεραπείας.

Η μελέτη 2 είχε επίσης μια περίοδο διακοπής του φαρμάκου, κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς που πέτυχαν τουλάχιστον 50% βελτίωση στο δείκτη PASI την εβδομάδα 24 διέκοψαν τη θεραπεία. Μελετήθηκαν οι ασθενείς κατά την περίοδο που δεν λάμβαναν θεραπεία για την επανεμφάνιση ($PASI \geq 150\%$ της αρχικής τιμής) και για το χρόνο έως την υποτροπή (ορίζεται ως απώλεια τουλάχιστον της μισής από τη βελτίωση που επιτεύχθηκε μεταξύ της αρχικής τιμής και της

εβδομάδας 24). Κατά την περίοδο διακοπής του φαρμάκου, τα συμπτώματα της ψωρίασης επανήλθαν βαθμιαία, με 3 μήνες διάμεσο χρόνο έως την υποτροπή της νόσου. Δεν παρατηρήθηκε υποτροπή έξαρσης της νόσου ούτε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την ψωρίαση. Υπήρξαν κάποια στοιχεία προς υποστήριξη του οφέλους της επαναθεραπείας με ετανερσέπτη σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν αρχικά στη θεραπεία.

Στη μελέτη 3, η πλειονότητα των ασθενών (77%) που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε 50 mg δύο φορές εβδομαδιαίως και μείωσαν τη δόση της ετανερσέπτης την εβδομάδα 12 σε 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως διατήρησαν την ανταπόκριση του δείκτη PASI 75 έως την εβδομάδα 36. Για τους ασθενείς που έλαβαν 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, η ανταπόκριση PASI 75 συνέχισε να βελτιώνεται μεταξύ της εβδομάδας 12 και 36.

Στη μελέτη 4, η θεραπευτική ομάδα της ετανερσέπτης είχε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση του δείκτη PASI 75 την εβδομάδα 12 (38%) συγκριτικά με την θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2%) ($p < 0,0001$). Για τους ασθενείς που έλαβαν 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, οι ανταποκρίσεις αποτελεσματικότητας συνέχισαν να βελτιώνονται με το 71% των ασθενών να επιτυγχάνει PASI 75 την εβδομάδα 24.

Σε μακροπρόθεσμες (μέχρι 34 μήνες) μελέτες ανοικτής χορήγησης όπου η ετανερσέπτη χορηγήθηκε χωρίς διακοπή, οι κλινικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν και η ασφάλεια ήταν συγκρίσιμη με μελέτες μικρότερης διάρκειας.

Μια ανάλυση δεδομένων από κλινικές μελέτες δεν έδειξε κανένα χαρακτηριστικό της αρχικής εκτίμησης της νόσου το οποίο θα μπορούσε να βοηθήσει τους γιατρούς στην επιλογή του καταλληλότερου δοσολογικού σχήματος (διαλείποντος ή συνεχούς). Συνεπώς, η επιλογή της διαλείπουσας ή συνεχούς θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στην κρίση του γιατρού και τις ατομικές ανάγκες του ασθενούς.

Αντισώματα στην ετανερσέπτη

Αντισώματα στην ετανερσέπτη έχουν ανιχνευθεί στον ορό του αίματος μερικών ατόμων που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ετανερσέπτη. Αυτά τα αντισώματα ήταν γενικώς μη εξουδετερωτικά και παροδικά. Φαίνεται ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και της κλινικής ανταπόκρισης ή των ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης αξιολογήθηκε σε μία μελέτη αποτελούμενη από δύο περιόδους σε 69 παιδιά με πολυαρθριτιδικού τύπου νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, που παρουσίαζαν μία ποικιλία των τύπων έναρξης της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (πολυαρθρίτιδα, ολιγοαρθρίτιδα, συστηματική έναρξη). Περιλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας 4 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ενεργό πολυαρθριτιδικού τύπου νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που παρουσίαζαν αντοχή ή δυσανεξία στη θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Οι ασθενείς παρέμειναν σε μία σταθερή δόση ενός μη-στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου ή/και πρεδνιζόνη ($< 0,2$ mg/kg/ημέρα ή 10 mg σαν ανώτατη δοσολογία). Στην πρώτη περίοδο, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 0,4 mg/kg (μέγιστο 25 mg ανά δόση) ετανερσέπτης υποδορίως 2 φορές εβδομαδιαίως. Στη δεύτερη περίοδο, οι ασθενείς με κλινική ανταπόκριση την 90^η ημέρα τυχαιοποιήθηκαν να παραμείνουν στην ετανερσέπτη ή να λάβουν εικονικό φάρμακο για τέσσερις μήνες και αξιολογήθηκαν για τυχόν έξαρση της νόσου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία μετρήθηκε κατά ACR Pedi 30, που ορίζεται ως βελτίωση 30% σε τουλάχιστον τρία από τα έξι και επιδείνωση 30% σε όχι παραπάνω του ενός από τη βασική ομάδα των 6 κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, που περιλαμβάνει αριθμό ενεργών αρθρώσεων, περιορισμό της κίνησης, γενική αξιολόγηση από τον ασθενή/κηδεμόνα ή τον γιατρό, αξιολόγηση της λειτουργικότητας και ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ). Η έξαρση της νόσου ορίστηκε ως μία επιδείνωση 30% στα τρία από τα έξι κριτήρια της βασικής ομάδας κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και βελτίωση 30% σε όχι περισσότερα του ενός από τα έξι κριτήρια της

βασικής ομάδας κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και τουλάχιστον δύο ενεργές αρθρώσεις.

Στη πρώτη περίοδο της μελέτης, 51 από τους 69 (74%) ασθενείς εκδήλωσαν κλινική ανταπόκριση και εισήχθησαν στη δεύτερη περίοδο. Στη δεύτερη περίοδο, 6 από τους 25 (24%) ασθενείς που διατηρήθηκαν στην ετανερσέπτη εμφάνισαν έξαρση της νόσου συγκριτικά με 20 από τους 26 (77%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p = 0,007$). Από την αρχή της δεύτερης περιόδου, ο μέσος χρόνος έως την έξαρση ήταν 116 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη και 28 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που είχαν κλινική ανταπόκριση στις 90 ημέρες και εισήχθησαν στη δεύτερη περίοδο της μελέτης, μερικοί από τους ασθενείς παρέμειναν στην ετανερσέπτη και συνέχισαν να βελτιώνονται από τον 3^ο έως τον 7^ο μήνα, ενώ αυτοί που έλαβαν εικονικό φάρμακο δεν βελτιώθηκαν.

Σε μία ανοικτή μελέτη, επέκτασης ασφάλειας, 58 παιδιατρικοί ασθενείς από την παραπάνω μελέτη (από την ηλικία των 4 ετών κατά την έναρξη στη μελέτη) συνέχισαν να λαμβάνουν ετανερσέπτη για έως και 10 χρόνια. Τα ποσοστά των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και των σοβαρών λοιμώξεων δεν αυξήθηκαν με την μακροχρόνια έκθεση.

Η ασφάλεια της μακροχρόνιας χρήσης της ετανερσέπτης ως μονοθεραπεία ($n = 103$), της ετανερσέπτης μαζί με μεθοτρεξάτη ($n = 294$) ή της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη ($n = 197$) αξιολογήθηκε για διάστημα έως και 3 ετών από μία βάση δεδομένων ασφάλειας που περιλάμβανε 594 παιδιά ηλικίας 2 έως 18 ετών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, τα 39 εκ των οποίων ήταν ηλικίας 2 έως 3 ετών. Συνολικά, λοιμώξεις αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με ετανερσέπτη σε σύγκριση με όσους βρίσκονταν υπό θεραπεία με μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (3,8 έναντι 2%) και οι λοιμώξεις που συσχετίστηκαν με τη χρήση της ετανερσέπτης ήταν περισσότερο σοβαρές.

Σε μία άλλη ανοικτή μελέτη, μίας ομάδας, 60 ασθενείς με επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα (15 ασθενείς ηλικίας 2 έως 4 ετών, 23 ασθενείς ηλικίας 5 έως 11 ετών και 22 ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών), 38 ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα (12 έως 17 ετών) και 29 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (12 έως 17 ετών) έλαβαν θεραπεία με ετανερσέπτη στη δόση των 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενη εβδομαδιαίως επί 12 εβδομάδες. Σε κάθε υπότυπο της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, η πλειοψηφία των ασθενών πέτυχε τα κριτήρια ACR Pedi 30 και παρουσίασε κλινική βελτίωση σε δευτερεύοντα τελικά σημεία όπως είναι ο αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων και η συνολική εκτίμηση του ιατρού. Το προφίλ ασφάλειας ήταν σε συμφωνία με αυτό που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ώστε να αξιολογηθούν οι επιδράσεις της συνεχιζόμενης θεραπείας με ετανερσέπτη στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με ετανερσέπτη. Επιπροσθέτως, δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων της διακοπής ή της μείωσης της συνιστώμενης δόσης της ετανερσέπτης μετά από μακροχρόνια χρήση σε ασθενείς με ιδιοπαθή νεανική αρθρίτιδα.

Παιδιατρικοί ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Η αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 211 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 4-17 ετών με μέτρια έως σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση (όπως ορίζεται από ένα δείκτη sPGA ≥ 3 σε $\geq 10\%$ του BSA και PASI ≥ 12). Οι υποψήφιοι ασθενείς είχαν ένα ιστορικό χορήγησης φωτοθεραπείας ή συστηματικής θεραπείας ή η νόσος τους ήταν ανεπαρκώς ελεγχόμενη σε τοπική θεραπεία.

Οι ασθενείς έλαβαν ετανερσέπτη 0,8 mg/kg (μέχρι 50 mg) ή εικονικό φάρμακο μία φορά την εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Την 12^η εβδομάδα, περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη ετανερσέπτης είχαν θετικές αποκρίσεις αποτελεσματικότητας (π.χ. PASI 75) σε σχέση με αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου.

Αποτελέσματα Παιδιατρικής κατά Πλάκας Ψωρίασης στις 12 Εβδομάδες

	Ετανερσέπτη 0,8 mg/kg μία φορά Εβδομαδιαίως (N = 106)	Εικονικό Φάρμακο (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “καθαρή” ή “ελάχιστη”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Σύντμηση: sPGA-static Physician Global Assessment

^a p < 0,0001 έναντι του εικονικού φαρμάκου

Μετά την 12^η εβδομάδα της διπλά τυφλής θεραπείας, όλοι οι ασθενείς έλαβαν ετανερσέπτη 0,8 mg/kg (μέχρι 50 mg) μία φορά την εβδομάδα για 24 επιπλέον εβδομάδες. Οι αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου της ανοιχτής θεραπείας ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στην περίοδο της διπλά τυφλής θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια μίας τυχαιοποιημένης περιόδου διακοπής της θεραπείας, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που ξανά-τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν υποτροπή της νόσου (απώλεια της PASI 75 ανταπόκρισης) σε σύγκριση με ασθενείς που ξανά-τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη ετανερσέπτης. Με συνεχιζόμενη θεραπεία, οι αποκρίσεις διατηρήθηκαν μέχρι και 48 εβδομάδες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας χρήσης της ετανερσέπτης 0,8 mg/kg (έως και 50 mg) άπαξ εβδομαδιαίως αξιολογήθηκε για διάστημα έως και 2 ετών σε μία ανοικτή μελέτη επέκτασης που περιλάμβανε 181 παιδιατρικά άτομα με κατά πλάκας ψωρίαση, πέραν της μελέτης των 48 εβδομάδων που αναφέρεται παραπάνω. Η μακροχρόνια εμπειρία με την ετανερσέπτη ήταν γενικά συγκρίσιμη με την αρχική μελέτη των 48 εβδομάδων και δεν αποκάλυψε κανένα νέο δεδομένο ασφάλειας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι τιμές της ετανερσέπτης στον ορό προσδιορίστηκαν με μια μέθοδο Τεχνικής Ενζυμικού Ανοσοπροσροφητικού Προσδιορισμού (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA), η οποία μπορεί να ανιχνεύσει μεταβολίτες αντιδρώντες στην ELISA καθώς και τη μητρική ουσία.

Απορρόφηση

Η ετανερσέπτη απορροφάται αργά από το σημείο της υποδόριας ένεσης, προσεγγίζοντας τη μέγιστη συγκέντρωση περίπου 48 ώρες μετά τη χορήγηση μιας απλής δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 76%. Με χορήγηση δύο δόσεων εβδομαδιαίως, αναμένεται ότι οι συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου δύο φορές υψηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται μετά από εφάπαξ δόσεις. Μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση 25 mg ετανερσέπτης, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στον ορό που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές ήταν $1,65 \pm 0,66$ μg/ml και η περιοχή κάτω από την καμπύλη ήταν $235 \pm 96,6$ μg × ώρα/ml. Τα προφίλ της μέσης συγκέντρωσης στον ορό σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία ήταν C_{max} της τάξης των 2,4 mg/l έναντι 2,6 mg/l, C_{min} της τάξης των 1,2 mg/l έναντι 1,4 mg/l και μερικό AUC της τάξης των 297 mg × ώρα/l έναντι 316 mg × ώρα/l για τα 50 mg ετανερσέπτης μία φορά εβδομαδιαίως (n = 21) έναντι των 25 mg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως (n = 16), αντίστοιχα. Σε μια ανοιχτής χορήγησης, εφάπαξ δόσης, διασταυρούμενη μελέτη δύο θεραπευτικών σκελών σε υγιείς εθελοντές, η ετανερσέπτη χορηγούμενη ως εφάπαξ ένεση των 50 mg/ml βρέθηκε να είναι βιοϊσοδύναμη με δύο ταυτόχρονες ενέσεις των 25 mg/ml.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, οι τιμές AUC της ετανερσέπτης σε σταθερή κατάσταση ήταν 466 μg × ώρα/ml και 474 μg × ώρα/ml για τα 50 mg ετανερσέπτης μία φορά εβδομαδιαίως (n = 154) και για τα 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως (n = 148), αντίστοιχα.

Κατανομή

Απαιτείται μία διεκθετική καμπύλη για να περιγράψει την συγκέντρωση της ετανερσέπτης έναντι του χρόνου. Ο κεντρικός όγκος κατανομής της ετανερσέπτης είναι 7,6 L, ενώ ο όγκος κατανομής στη σταθερή κατάσταση είναι 10,4 L.

Αποβολή

Η ετανερσέπτη αποβάλλεται αργά από το οργανισμό. Η περίοδος ημιζωής είναι μακρά, περίπου 70 ώρες. Η κάθαρση είναι περίπου 0,066 l/ώρα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, λίγο χαμηλότερη από την τιμή των 0,11 l/ώρα που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική της ετανερσέπτης είναι παρόμοια σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση.

Δεν υπάρχει προφανής διαφορά στη φαρμακοκινητική μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Γραμμικότητα

Η δοσολογική αναλογικότητα δεν αξιολογήθηκε τυπικά, αλλά δεν υπάρχει προφανής κορεσμός της κάθαρσης σε όλο το εύρος δοσολογιών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Αν και υπάρχει αποβολή στα ούρα της ραδιενεργού ουσίας μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένης ετανερσέπτης σε ασθενείς και εθελοντές, δεν παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις της ετανερσέπτης σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας δεν απαιτεί μεταβολή της δοσολογίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις ετανερσέπτης σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Η παρουσία ηπατικής δυσλειτουργίας δεν απαιτεί μεταβολή της δοσολογίας.

Ηλικιωμένοι

Η επίδραση της προχωρημένης ηλικίας μελετήθηκε στην φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού των συγκεντρώσεων της ετανερσέπτης στον ορό. Οι μετρήσεις της κάθαρσης και του όγκου σε ασθενείς ηλικίας 65 έως 87 ετών ήταν παρόμοιες με τις εκτιμήσεις σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Σε μία μελέτη ετανερσέπτης με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα πολυαρθρικής πορείας, σε 69 ασθενείς (ηλικίας 4 έως 17 ετών) χορηγήθηκαν 0,4 mg ετανερσέπτης/kg δύο φορές εβδομαδιαίως για τρεις μήνες. Οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα πιο μικρά παιδιά (ηλικίας 4 ετών) είχαν ελαττωμένη κάθαρση (αυξημένη κάθαρση όταν γίνει προσαρμογή βάσει βάρους) συγκριτικά με τα πιο μεγάλα παιδιά (ηλικίας 12 ετών) και τους ενήλικες. Η χορήγηση ίδιας δοσολογίας συνεπάγεται ότι ενώ τα μεγαλύτερα παιδιά (ηλικίας 10-17 ετών) θα έχουν επίπεδα ορού κοντά σε αυτά που παρατηρούνται στους ενήλικες, τα νεότερα παιδιά θα έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα.

Παιδιατρικοί ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Ασθενείς με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση (ηλικίας 4-17 ετών) έλαβαν 0,8 mg/kg (έως τη μέγιστη δόση των 50 mg ανά εβδομάδα) ετανερσέπτης μία φορά εβδομαδιαίως μέχρι και για 48 εβδομάδες. Οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις στον ορό σε σταθερή κατάσταση κυμάνθηκαν από 1,6 έως 2,1 μg/ml στις εβδομάδες 12, 24 και 48. Αυτές οι μέσες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (που έλαβαν θεραπεία με 0,4 mg/kg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως, έως τη μέγιστη δόση των 50 mg εβδομαδιαίως). Αυτές οι μέσες συγκεντρώσεις ήταν

παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση που ακολούθησαν αγωγή με 25 mg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στις τοξικολογικές μελέτες με ετανερσέπτη δεν υπήρξε ένδειξη δόσοπεριοριστικής τοξικότητας ή βλάβης των οργάνων στόχων. Η ετανερσέπτη θεωρήθηκε ότι στερείται γονιδιακής τοξικότητας από έναν αριθμό *in vitro* και *in vivo* μελετών. Μελέτες καρκινογένεσης και τυπικές αξιολογήσεις της γονιμότητας και της μεταγεννητικής τοξικότητας, δεν διεξήχθησαν με την ετανερσέπτη εξαιτίας της ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων στα τρωκτικά.

Η ετανερσέπτη δεν προκάλεσε θνησιμότητα ή εμφανή σημεία τοξικότητας σε ποντικούς ή αρουραίους έπειτα από εφάπαξ υποδόρια δόση 2.000 mg/kg ή εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 1.000 mg/kg. Η ετανερσέπτη δεν προκάλεσε δόσοπεριοριστική τοξικότητα ή τοξικότητα σε όργανα στόχους σε πιθήκους *cynomolgus* έπειτα από υποδόρια χορήγηση (15 mg/kg) δύο φορές εβδομαδιαίως για 4 ή 26 διαδοχικές εβδομάδες, η οποία να οδήγησε σε βασιζόμενες στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό περισσότερο από 27 φορές υψηλότερες από αυτές που λήφθηκαν σε άτομα στη συνιστώμενη δόση των 25 mg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Χλωριούχο νάτριο
Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Επταϋδρικό όξινο φωσφορικό δινάτριο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες ή τις συσκευές τύπου πένα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Αφού βγάλετε μια σύριγγα ή μια συσκευή τύπου πένα από το ψυγείο, περιμένετε περίπου 30 λεπτά ώστε να επιτραπεί στο διάλυμα Benerali που βρίσκεται μέσα στη σύριγγα ή στη συσκευή τύπου πένα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου. Μην την θερμαίνετε με οποιονδήποτε άλλο τρόπο. Έπειτα, συνιστάται άμεση χρήση.

Το Benerali μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία έως 25°C κατά μέγιστο για μια μεμονωμένη περίοδο μέχρι και τεσσάρων εβδομάδων, μετά από την οποία, δε θα πρέπει να ψύχεται ξανά. Το Benerali θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δε χρησιμοποιηθεί εντός τεσσάρων εβδομάδων από την απομάκρυνση από το ψυγείο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Προγεμισμένη σύριγγα από διαυγές γυαλί (τύπου I) με ανοξειδωτή βελόνα, ελαστικό κάλυμμα βελόνας και ελαστικό έμβολο, η οποία περιέχει 0,98 ml διαλύματος.

Το Benerali είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 4 προγεμισμένες σύριγγες και σε πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες σύριγγες. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας που περιέχει μια προγεμισμένη σύριγγα Benerali. Η σύριγγα στο εσωτερικό της συσκευής τύπου πένας είναι κατασκευασμένη από διαυγές γυαλί τύπου 1 με ανοξειδωτή βελόνα μεγέθους 27 gauge, ελαστικό κάλυμμα βελόνας και ελαστικό έμβολο.

Το Benerali είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας και σε πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Πριν την ένεση, η μίας χρήσης προγεμισμένη σύριγγα του Benerali θα πρέπει να αφήνεται να αποκτήσει την θερμοκρασία δωματίου (περίπου 30 λεπτά). Το κάλυμμα της βελόνας δεν θα πρέπει να αφαιρείται καθώς η προγεμισμένη σύριγγα αφήνεται να αποκτήσει τη θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο ή υποκίτρινο και ενδέχεται να περιέχει μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια πρωτεΐνης.

Πλήρεις οδηγίες για τη χορήγηση δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 7, «Οδηγίες χρήσης».

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Πριν από την ένεση, η μίας χρήσης προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας του Benerali θα πρέπει να αφήνεται να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου (περίπου 30 λεπτά). Το κάλυμμα της βελόνας δεν θα πρέπει να αφαιρείται καθώς η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας αφήνεται να αποκτήσει τη θερμοκρασία δωματίου. Κοιτάζοντας μέσω της θυρίδας ελέγχου, το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο ή υποκίτρινο και ενδέχεται να περιέχει μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια πρωτεΐνης.

Πλήρεις οδηγίες για τη χορήγηση δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 7, «Οδηγίες χρήσης».

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Ιανουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
3400 Hillerød
Δανία

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
3400 Hillerød
Δανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
 - οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

1. Πριν από την κυκλοφορία σε κάθε κράτος μέλος, ο ΚΑΚ θα συμφωνήσει με την αρμόδια αρχή του συγκεκριμένου κράτους μέλους το τελικό εκπαιδευτικό υλικό, το οποίο θα περιλαμβάνει πληροφορίες προς όλους τους επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το προϊόν, σχετικά με την ορθή και ασφαλή χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας/της προγεμισμένης σύριγγας, καθώς και πληροφορίες ότι το προϊόν δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg, μαζί με μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, η οποία θα πρέπει να δίδεται στους ασθενείς που χρησιμοποιούν το Benerali.

2. Το εκπαιδευτικό υλικό του επαγγελματία υγείας θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Οδηγό διδασκαλίας προς διευκόλυνση της εκπαίδευσης του ασθενούς στην ασφαλή χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας/προγεμισμένης σύριγγας
- Μια συσκευή επίδειξης χωρίς βελόνα
- Υλικό προς υπενθύμιση των επαγγελματιών υγείας ότι το Benerali δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg
- Εκπαιδευτικό υλικό προς κοινή χρήση με τους ασθενείς.

3. Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία για τους ασθενείς υπό αγωγή με Benerali:

- Τον κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων και φυματίωσης (TB)
- Τον κίνδυνο συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΣΚΑ)
- Ότι το Benerali δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ (ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΤΩΝ 25 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benepali 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα περιέχει 25 mg ετανερσέπτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Σακχαρόζη, γλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, επταϋδρικό όξινο φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

4 προγεμισμένες σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

Τραβήξτε για να ανοίξετε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1074/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Benepali 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 8 ΚΑΙ 24 (ΜΕ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benepali 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα περιέχει 25 mg ετανερσέπτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, επταϋδρικό όξινο
φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

Πολλαπλή συσκευασία: 8 (2 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες σύριγγες
Πολλαπλή συσκευασία: 24 (6 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1074/006 πολυσυσκευασία των 8 προγεμισμένων συρίγγων (2 συσκευασίες των 4)
EU/1/15/1074/007 πολυσυσκευασία των 24 προγεμισμένων συρίγγων (6 συσκευασίες των 4)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Benepali 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΣΤΟ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ
(4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΡΙΓΓΕΣ) (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benerali 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα περιέχει 25 mg ετανερσέπτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:
Σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, επταϋδρικό όξινο
φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

4 προγεμισμένες σύριγγες
Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

Τραβήξτε για να ανοίξετε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1074/006 πολυσυσκευασία των 8 προγεμισμένων σύριγγων (2 συσκευασίες των 4)

EU/1/15/1074/007 πολυσυσκευασία των 24 προγεμισμένων σύριγγων (6 συσκευασίες των 4)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Benepali 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (2 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΡΙΓΓΕΣ ΤΩΝ 25 mg) ΧΩΡΙΣ BLUE BOX**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benerali 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα περιέχει 25 mg ετανερσέπτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, επταϋδρικό όξινο φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

2 προγεμισμένες σύριγγες
Δεν πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

Ανοίξτε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Benepali 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ (ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΤΩΝ 25 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Benepali ενέσιμο 25 mg
ετανερσέπτη
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

25 mg/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ (ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΤΩΝ 50 mg)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benerali 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα περιέχει 50 mg ετανερσέπτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Σακχαρόζη, γλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, επταϋδρικό όξινο φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

4 προγεμισμένες σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

Τραβήξτε για να ανοίξετε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1074/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Benepali 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 12 ΤΕΜΑΧΙΩΝ (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ
4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΩΝ ΣΥΡΙΓΓΩΝ) (ΜΕ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benerali 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα περιέχει 50 mg ετανερσέπτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, επταϋδρικό όξινο
φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

Πολλαπλή συσκευασία: 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1074/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Benepali 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΣΤΟ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ
(4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΡΙΓΓΕΣ) (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benerali 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα περιέχει 50 mg ετανερσέπτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:
Σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, επταϋδρικό όξινο
φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

4 προγεμισμένες σύριγγες
Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

Τραβήξτε για να ανοίξετε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1074/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Benepali 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (2 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΡΙΓΓΕΣ ΤΩΝ 50 mg) ΧΩΡΙΣ BLUE BOX**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benerali 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σύριγγα περιέχει 50 mg ετανερσέπτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, επταϋδρικό όξινο φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

2 προγεμισμένες σύριγγες
Δεν πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

Ανοίξτε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Benepali 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ (ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΤΩΝ 50 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Benepali ενέσιμο 50 mg
ετανερσέπτη
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

50 mg/1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ (ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ ΤΩΝ 50 mg)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benerali 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε συσκευή τύπου πένας περιέχει 50 mg ετανερσέπτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Σακχαρόζη, γλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, επταϋδρικό όξινο φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

Τραβήξτε για να ανοίξετε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1074/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Benepali 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 12 ΤΕΜΑΧΙΩΝ (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ
4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ) (ΜΕ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benerali 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε συσκευή τύπου πένας περιέχει 50 mg ετανερσέπτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, επταϋδρικό όξινο
φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

Πολλαπλή συσκευασία: 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1074/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Benepali 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΣΤΟ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ
(4 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ) (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benerali 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε συσκευή τύπου πένας περιέχει 50 mg ετανερσέπτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, επταϋδρικό όξινο
φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας
Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

Τραβήξτε για να ανοίξετε

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1074/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Benepali 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (2 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ ΤΩΝ 50 mg)
ΧΩΡΙΣ BLUE BOX**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Benerali 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε συσκευή τύπου πένας περιέχει 50 mg ετανερσέπτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, επταϋδρικό όξινο
φωσφορικό δινάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας
Δεν πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

Ανοίξτε

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Benepali 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ (ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ ΤΩΝ 50 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Benerali 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
ετανερσέπτη
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

50 mg/1 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς του
Benerali
Ετανερσέπτη**

Αυτή η κάρτα περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφαλείας τις οποίες πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Benerali και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Benerali. Αν δεν κατανοείτε αυτές τις πληροφορίες, ζητήστε από το γιατρό σας να σας τις εξηγήσει.

- Δείξτε αυτήν την κάρτα σε οποιονδήποτε γιατρό συμμετέχει στη θεραπεία εσάς ή του παιδιού σας.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Το Benerali δεν ενδείκνυται προς χρήση σε παιδιά και εφήβους που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg. Απευθυνθείτε στο γιατρό σας αν έχετε ερωτήσεις σχετικά με αυτό.

Λοιμώξεις

Το Benerali ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο που διατρέχετε να εμφανίσετε λοιμώξεις, κάτι που θα μπορούσε να καταστεί σοβαρό.

- Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε το Benerali αν έχετε κάποια λοίμωξη. Εάν δεν είστε σίγουροι, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Αν αναπτύξετε συμπτώματα ενδεικτικά λοιμώξεων, όπως πυρετό, επίμονο βήχα, απώλεια βάρους ή νωθρότητα, αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- Πρέπει να αξιολογηθείτε για λοίμωξη από φυματίωση. Ζητήστε από το γιατρό σας να καταγράψει παρακάτω όλες τις ημερομηνίες και τα αποτελέσματα του τελευταίου σας ανιχνευτικού ελέγχου φυματίωσης:

Εξέταση: _____ Εξέταση: _____
Ημ/νία: _____ Ημ/νία: _____
Αποτελέσματα: _____ Αποτελέσματα: _____

- Ζητήστε από το γιατρό σας να παραθέσει τα άλλα φάρμακα που λαμβάνετε και τα οποία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο που διατρέχετε να εμφανίσετε λοίμωξη.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

- Αν πάσχετε από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και πιστεύετε ότι τα συμπτώματά σας (π.χ. λαχάνιασμα ή πρήξιμο των ποδιών) επιδεινώνονται ή αν έχετε νέα εμφάνιση τέτοιων συμπτωμάτων αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.

Άλλες πληροφορίες (συμπληρώστε)

Όνομα ασθενούς: _____
Όνομα γιατρού: _____
Τηλέφωνο γιατρού: _____

- Να έχετε μαζί σας αυτήν την κάρτα για 2 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Benerali, δεδομένου ότι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν μετά τη λήψη της τελευταίας σας δόσης του Benerali.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Benepali 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ετανερσέπτη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφαλείας που πρέπει να γνωρίζετε πριν από τη θεραπεία με το Benepali και κατά τη διάρκεια αυτής.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας ή το παιδί που φροντίζετε. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας ή με εκείνα του παιδιού που φροντίζετε.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Benepali και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Benepali
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Benepali
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Benepali
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης (ανατρέξτε στην πίσω σελίδα)

1. Τι είναι το Benepali και ποια είναι η χρήση του

Το Benepali περιέχει τη δραστική ουσία ετανερσέπτη.

Το Benepali είναι ένα φάρμακο, το οποίο αποτελείται από δύο ανθρώπινες πρωτεΐνες. Αναστέλλει τη δραστηριότητα μιας άλλης πρωτεΐνης του σώματος η οποία προκαλεί φλεγμονή. Το Benepali δρα μειώνοντας τη φλεγμονή που σχετίζεται με ορισμένες ασθένειες.

Σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και άνω), το Benepali μπορεί να χρησιμοποιηθεί για:

- μέτρια ή σοβαρή **ρευματοειδή αρθρίτιδα**,
- **ψωριασική αρθρίτιδα**,
- σοβαρή **αξονική σπονδυλαρθρίτιδα** συμπεριλαμβανομένης της **αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας**,
- μέτρια ή σοβαρή **ψωρίαση**.

Σε κάθε περίπτωση, το Benepali συνήθως χρησιμοποιείται όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν απέδωσαν ικανοποιητικά ή δεν είναι κατάλληλες για εσάς.

Για τη **ρευματοειδή αρθρίτιδα**, το Benepali συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και μόνο του εάν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη για εσάς. Είτε χρησιμοποιηθεί μόνο του, είτε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, το Benepali

μπορεί να καθυστερήσει τη βλάβη στις αρθρώσεις σας που προκαλείται από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και να βελτιώσει την ικανότητά σας στις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες.

Για ασθενείς με **ψωριασική αρθρίτιδα** με προσβολή πολλαπλών αρθρώσεων, το Benerali μπορεί να βελτιώσει την ικανότητά σας να προβείτε στις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες.

Για τους ασθενείς με **πολλαπλές, συμμετρικά επώδυνες ή οιδηματώδεις αρθρώσεις** (π.χ. χέρια, καρποί και πόδια), το Benerali μπορεί να επιβραδύνει τη δομική βλάβη, σε εκείνες τις αρθρώσεις, που προκλήθηκαν από την ασθένεια.

Το Benerali επίσης συνταγογραφείται για τη θεραπεία των ακόλουθων νόσων σε παιδιά και εφήβους:

- Για τους ακόλουθους τύπους νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλη για αυτούς:
- Πολυαρθρίτιδα (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός) και επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο.
- Ψωριασική αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο.
- Για τη σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο, όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν είχαν ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλες για αυτούς.
- Σοβαρή ψωρίαση σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση σε (ή δεν μπορούσαν να πάρουν) φωτοθεραπείες ή άλλες συστηματικές θεραπείες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Benerali

Μη χρησιμοποιήσετε το Benerali

- σε περίπτωση που εσείς ή το παιδί που φροντίζετε έχετε **αλλεργία στην ετανερσέπτη** ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα **συστατικά του Benerali** (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Σε περίπτωση που εσείς ή το παιδί έχετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Benerali και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- σε περίπτωση που εσείς ή το παιδί έχετε ή διατρέχετε κίνδυνο να αναπτύξετε μια **σοβαρή λοίμωξη του αίματος** που ονομάζεται σηψαιμία. Εάν δεν είστε σίγουροι, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- σε περίπτωση που εσείς ή το παιδί έχετε **οποιοδήποτε είδος λοίμωξης**. Εάν δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Benerali.

- **Αλλεργικές αντιδράσεις:** Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Benerali, και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.
- **Λοιμώξεις/χειρουργικές επεμβάσεις:** Εάν εσείς ή το παιδί αναπτύξετε μια νέα λοίμωξη ή πρόκειται να υποβληθείτε σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, ο γιατρός σας ίσως επιθυμεί να παρακολουθήσει τη θεραπεία με Benerali.

- **Λοιμώξεις/διαβήτης:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ιστορικό επανεμφανιζόμενων λοιμώξεων ή πάσχετε από διαβήτη ή άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο της λοίμωξης.
- **Λοιμώξεις/παρακολούθηση:** Ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με οποιοδήποτε πρόσφατο ταξίδι εκτός Ευρώπης. Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετό, ρίγη ή βήχα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη συνέχιση της παρακολούθησής σας ή του παιδιού για την παρουσία λοιμώξεων, αφού διακοπεί η χρήση του Benerali.
- **Φυματίωση:** Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Benerali, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την θεραπεία με Benerali. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό, μια ακτινογραφία θώρακος και μια δερματική δοκιμασία φυματίνας. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να καταγράφονται στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν έχετε έρθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία εμφανιστούν συμπτώματα φυματίωσης (όπως επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- **Ηπατίτιδα Β:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εσείς ή το παιδί έχετε ή είχατε στο παρελθόν ηπατίτιδα Β. Ο γιατρός σας θα πρέπει να εξετάσει για την ύπαρξη λοίμωξης από ηπατίτιδα Β πριν εσείς ή το παιδί ξεκινήσετε τη θεραπεία με Benerali. Η θεραπεία με το Benerali μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Αν αυτό συμβεί, θα πρέπει να σταματήσετε τη χρήση του Benerali.
- **Ηπατίτιδα C:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ηπατίτιδα C. Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί την παρακολούθηση της θεραπείας με Benerali σε περίπτωση που η λοίμωξη επιδεινωθεί.
- **Αιματολογικές διαταραχές:** Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε κλινικά σημεία ή συμπτώματα, όπως επίμονος πυρετός, πονόλαιμος, εκχυμώσεις, αιμορραγία ή ωχρότητα. Αντίστοιχα συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύουν την ύπαρξη δυνητικά απειλητικών για τη ζωή διαταραχών του αίματος τα οποία ενδεχομένως να απαιτούν διακοπή του Benerali.
- **Διαταραχές του νευρικού συστήματος και των οφθαλμών:** Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί πάσχετε από σκλήρυνση κατά πλάκας, οπτική νευρίτιδα (φλεγμονή των νεύρων των οφθαλμών) ή εγκάρσια μυελίτιδα (φλεγμονή στη σπονδυλική στήλη). Ο γιατρός σας θα κρίνει εάν το Benerali είναι η κατάλληλη θεραπεία.
- **Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια:** Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, διότι το Benerali πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή υπό αυτές τις συνθήκες.
- **Καρκίνος:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε ή είχατε ποτέ λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος) ή οποιονδήποτε άλλο καρκίνο πριν σας χορηγηθεί Benerali. Ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα, που είχαν τη νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο από το μέσο κίνδυνο για ανάπτυξη λεμφώματος. Παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν Benerali μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη λεμφώματος ή άλλου καρκίνου. Μερικά παιδιά και έφηβοι ασθενείς που έχουν λάβει ετανερσέπτη ή άλλα φάρμακα που δρουν με τον ίδιο τρόπο όπως την ετανερσέπτη έχουν αναπτύξει καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων ασυνήθιστων μορφών, οι οποίοι μερικές φορές οδήγησαν σε θάνατο. Ορισμένοι ασθενείς που λάμβαναν Benerali ανέπτυξαν καρκίνο του δέρματος. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε οποιαδήποτε αλλαγή στην εμφάνιση του δέρματος ή αναπτύξετε οτιδήποτε στο δέρμα.
- **Ανεμευλογιά:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε εκτεθεί σε ανεμευλογιά κατά τη χρήση του Benerali. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν απαιτείται προληπτική θεραπεία για την ανεμευλογιά.
- **Κατάχρηση αλκοόλ:** Το Benerali δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας που σχετίζεται με την κατάχρηση αλκοόλ. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί που φροντίζετε έχετε ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ.
- **Κοκκιωμάτωση Wegener:** Το Benerali δε συνιστάται για τη θεραπεία κοκκιωμάτωσης Wegener, μια σπάνια φλεγμονώδης ασθένεια. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αν εσείς ή το

παιδί που φροντίζετε πάσχετε από κοκκιωμάτωση Wegener.

- **Αντιδιαβητικά φάρμακα:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε διαβήτη ή εάν παίρνετε φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει εάν εσείς ή το παιδί χρειάζεστε μείωση της αντιδιαβητικής αγωγής, ενώ παίρνετε Benepali.
- **Εμβολιασμοί:** Μερικά εμβόλια, όπως το από του στόματος εμβόλιο της πολυομυελίτιδας, δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ κάνετε χρήση του Benepali. Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν εσείς ή το παιδί λάβετε οποιοδήποτε εμβόλιο.

Παιδιά και έφηβοι

Το Benepali δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας με που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg.

- **Εμβολιασμοί:** Εάν είναι δυνατό, τα παιδιά θα πρέπει να έχουν λάβει όλα τα απαραίτητα εμβόλια πριν κάνουν χρήση του Benepali. Μερικά εμβόλια, όπως το από του στόματος εμβόλιο της πολυομυελίτιδας, δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ κάνετε χρήση του Benepali. Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν εσείς ή το παιδί λάβετε κάποιο εμβόλιο.
- **Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου:** Έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβαναν ετανερσέπτη. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί εμφανίσει οποιοδήποτε πόνο και κράμπα στην κοιλιακή χώρα, διάρροια, απώλεια βάρους ή αίμα στα κόπρανα.

Το Benepali δε θα πρέπει κανονικά να χρησιμοποιείται σε παιδιά με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 2 ετών ή σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg ή σε παιδιά με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 12 ετών ή σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg ή σε παιδιά με ψωρίαση ηλικίας μικρότερης των 6 ετών ή σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg.

Άλλα φάρμακα και Benepali

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν εσείς ή το παιδί παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένης της σουλφασαλαζίνης), ακόμα και αυτά που δεν σας συνταγογράφησε ο γιατρός σας.

Εσείς ή το παιδί **δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε** το Benepali με φάρμακα που περιέχουν τη δραστική ουσία ανακίνρα ή αβατασέπτη.

Κύηση και θηλασμός

Θα πρέπει να συνιστάται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Benepali, καθώς και τρεις εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Η χρήση του Benepali κατά την εγκυμοσύνη δεν συνιστάται. Θα πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας εάν μείνετε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Εάν λάβατε Benepali κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το βρέφος σας ενδέχεται να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης. Επιπλέον, σε μία μελέτη διαπιστώθηκαν περισσότερες γενετικές ανωμαλίες στις περιπτώσεις όπου η μητέρα είχε λάβει ετανερσέπτη κατά την κύηση, συγκριτικά με τις μητέρες που δεν είχαν λάβει ετανερσέπτη ή άλλα παρόμοια φάρμακα (TNF-ανταγωνιστές), ωστόσο, δεν αναφέρθηκε κάποιο συγκεκριμένο είδος γενετικής ανωμαλίας. Είναι σημαντικό να αναφέρετε στους γιατρούς του βρέφους και στους άλλους επαγγελματίες υγείας τη χρήση του Benepali κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πριν το βρέφος λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 2, «Εμβολιασμοί»).

Γυναίκες που λαμβάνουν Benepali δεν θα πρέπει να θηλάζουν, επειδή το Benepali περνά στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν πληροφορίες αν η χρήση του Benepali έχει επιπτώσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Benepali περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Benepali

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν αισθάνεστε ότι η δράση του Benepali είναι πολύ ισχυρή ή πολύ ασθενής, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Χρήση σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω)

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Η συνήθης δόση είναι 25 mg χορηγούμενα δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα με ένεση κάτω από το δέρμα.

Παρόλα αυτά, ο γιατρός σας μπορεί να καθορίσει μια εναλλακτική συχνότητα σύμφωνα με την οποία να γίνεται η ένεση του Benepali.

Κατά πλάκας ψωρίαση

Η συνήθης δόση είναι 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως.

Εναλλακτικά, 50 mg μπορούν να χορηγηθούν δύο φορές εβδομαδιαίως έως και για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα από 25 mg δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο καιρό πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Benepali και με βάση την ανταπόκρισή σας, θα αποφασίσει εάν θα χρειαστείτε επανάληψη της θεραπείας. Αν το Benepali δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάστασή σας μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε τη χρήση αυτού του φαρμάκου.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η δόση και η συχνότητα της δοσολογίας για το παιδί ή τον έφηβο θα εξαρτάται από το σωματικό βάρος και τη νόσο. Ο γιατρός σας θα καθορίσει την σωστή δόση για το παιδί και θα σας συνταγογραφήσει την κατάλληλη περιεκτικότητα ετανερσέπτης. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο μπορούν να λάβουν δόση 25 mg χορηγούμενα δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα με την προγεμισμένη σύριγγα ή με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Διατίθενται άλλα προϊόντα ετανερσέπτης με κατάλληλα δοσολογικά σχήματα για παιδιά.

Σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο, ή σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα και με σωματικό βάρος 62,5 kg ή περισσότερο, η συνηθισμένη δόση είναι 25 mg χορηγούμενα δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα.

Σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών με ψωρίαση και με σωματικό βάρος 62,5 kg ή περισσότερο, η συνηθισμένη δόση είναι 50 mg και πρέπει να χορηγούνται μία φορά εβδομαδιαίως. Αν το Benepali δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάσταση του παιδιού μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε το φάρμακο.

Ο γιατρός θα σας δώσει αναλυτικές οδηγίες για την προετοιμασία και τον υπολογισμό της κατάλληλης δόσης.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Benerali χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση).

Λεπτομερείς οδηγίες για το πώς να πραγματοποιήσετε ένεση του Benerali παρέχονται στην παράγραφο 7, «Οδηγίες χρήσης». Μην αναμιγνύετε το διάλυμα του Benerali με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Προς διευκόλυνσή σας, θα ήταν χρήσιμο να γράψετε σε ένα ημερολόγιο ποιες ημέρες της εβδομάδας πρέπει να χρησιμοποιηθεί το Benerali.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Benerali από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσατε μεγαλύτερη δόση Benerali από την κανονική (είτε επειδή πραγματοποιήσατε ένεση περισσότερου προϊόντος σε μία μόνο περίπτωση, είτε επειδή το χρησιμοποιήσατε υπερβολικά συχνά), **επικοινωνήστε άμεσα με έναν γιατρό ή φαρμακοποιό.** Να έχετε πάντα το εξωτερικό κουτί του φαρμάκου μαζί σας, ακόμα κι αν είναι άδειο.

Εάν ξεχάσετε να πραγματοποιήσετε ένεση του Benerali

Εάν ξεχάσετε μια δόση, θα πρέπει να την λάβετε αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός αν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι την επόμενη μέρα, περίπτωση κατά την οποία μπορείτε να παραλείψετε την χαμένη δόση. Μετά συνεχίζετε να κάνετε τις ενέσεις του φαρμάκου τις προκαθορισμένες μέρες. Αν δεν το θυμηθείτε μέχρι την ημέρα της επόμενης ένεσης, μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια ημέρα) για να αναπληρώσετε την ξεχασμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Benerali

Τα συμπτώματά σας μπορεί να επανέλθουν μετά την διακοπή.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Εάν συμβεί οποιοδήποτε από τα ακόλουθα, μην πραγματοποιήσετε περαιτέρω ενέσεις του Benerali.

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας ή πηγαίnete στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

- Προβλήματα στην κατάποση ή την αναπνοή
- Οίδημα στο πρόσωπο, το λαιμό, τα χέρια ή τα πόδια
- Αίσθημα νευρικότητας ή άγχους, αίσθημα παλμών, ξαφνική ερυθρότητα του δέρματος και/ή αίσθημα θερμότητας
- Σοβαρό εξάνθημα, κνησμός ή κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που προκαλούν κνησμό)

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Ωστόσο, οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύει αλλεργική αντίδραση στο Benerali, οπότε πρέπει να ζητήσετε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα, τότε εσείς ή το παιδί μπορεί να χρειάζεστε επείγοντως ιατρική βοήθεια.

- Σημεία **σοβαρών λοιμώξεων** (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονίας, των εν τω βάθει δερματικών λοιμώξεων, των λοιμώξεων των αρθρώσεων και των λοιμώξεων του αίματος) όπως υψηλό πυρετό που μπορεί να συνοδεύεται από βήχα, λαχάνιασμα, ρίγη, αδυναμία ή μια θερμή, κόκκινη, ευαίσθητη, επώδυνη περιοχή στο δέρμα ή τις αρθρώσεις,
- Σημεία **διαταραχών του αίματος**, όπως αιμορραγία, μώλωπες ή ωχρότητα,
- Σημεία **νευρικών διαταραχών**, όπως μούδιασμα ή μυρμηκίαση, μεταβολές στην όραση, πόνο στον μάτι ή εμφάνιση αδυναμίας ένα από τα χέρια ή τα πόδια,
- Σημεία **καρδιακής ανεπάρκειας ή επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας**, όπως κόπωση, λαχάνιασμα μετά από δραστηριότητα, οίδημα στους αστραγάλους, αίσθημα πληρότητας στο λαιμό ή την κοιλιά, λαχάνιασμα κατά τις νυχτερινές ώρες ή βήχα, κυανό χρώμα στα νύχια ή χείλη,
- Σημεία **καρκίνων**: Οι καρκίνοι μπορεί να προσβάλλουν οποιοδήποτε μέρος του σώματος, συμπεριλαμβανομένων του δέρματος και του αίματος, ενώ τα πιθανά σημεία εξαρτώνται από το είδος και τη θέση εμφάνισης του καρκίνου. Αυτά τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια βάρους, πυρετό, πρήξιμο (με ή χωρίς πόνο), επίμονο βήχα, παρουσία εξογκωμάτων ή ανάπτυξη μορφωμάτων στο δέρμα,
- Σημεία **αυτοάνοσων αντιδράσεων** (όπου παράγονται αντισώματα, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν βλάβη στους φυσιολογικούς ιστούς του σώματος), όπως πόνο, φαγούρα, αδυναμία και μη φυσιολογική αναπνοή, σκέψη, αίσθηση ή όραση,
- Σημεία **λύκου ή συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο**, όπως μεταβολές του βάρους, επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στους μύες ή τις αρθρώσεις ή κόπωση,
- Σημεία **φλεγμονής των αιμοφόρων αγγείων** όπως πόνο, πυρετό, ερυθρότητα ή θερμότητα του δέρματος ή φαγούρα.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες ή όχι συχνές αλλά είναι σοβαρές καταστάσεις (κάποιες από αυτές μπορούν σπανίως να είναι θανατηφόρες). Εάν παρατηρηθεί οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας ή πηγαίνατε στο τμήμα επείγοντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του Benerali περιλαμβάνουν τις παρακάτω ομάδες με φθίνουσα συχνότητα:

- **Πολύ συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):
Λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων του κρυολογήματος, ιγμορίτιδας, βρογχίτιδας, ουρολοιμώξεων, λοιμώξεων του δέρματος), αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας, του μωλωπισμού, της ερυθρότητας, του κνησμού, του πόνου και του οιδήματος).
Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (αυτές δεν εμφανίζονται τόσο συχνά μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας).
Ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν αντίδραση σε ένα προγενέστερο σημείο της ένεσης.
- **Συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):
Αλλεργικές αντιδράσεις, πυρετός, εξάνθημα, κνησμός, αντισώματα έναντι φυσιολογικών ιστών (ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων).
- **Όχι συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):
Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων πνευμονίας, εν τω βάθει λοιμώξεων του δέρματος, λοιμώξεων των αρθρώσεων, λοιμώξεων του αίματος και λοιμώξεων σε διάφορα σημεία), επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός ουδετερόφιλων (έναν τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, καρκίνος του δέρματος (εκτός από μελάνωμα), τοπικό οίδημα του δέρματος (αγγειοοίδημα), κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες

κόκκινου ή ωχρού δέρματος που συχνά προκαλούν κνησμό), φλεγμονή του οφθαλμού, ψωρίαση (νέα ή επιδείνωση υφιστάμενης), φλεγμονή των αγγείων που επηρεάζει πολλαπλά όργανα, αυξημένα ηπατικά ένζυμα στις εξετάσεις αίματος (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα των αυξημένων ηπατικών ενζύμων στις εξετάσεις αίματος, χαρακτηρίζεται ως συχνή).

- **Σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):
Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων του έντονου τοπικού οιδήματος του δέρματος και του συριγμού), λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος), λευχαιμία (καρκίνος που επηρεάζει το αίμα και τον μυελό των οστών), μελάνωμα (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), συνύπαρξη χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων, ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, διαταραχές του νευρικού συστήματος (με σοβαρή μυϊκή αδυναμία και σημεία και συμπτώματα παρόμοια με αυτά της σκλήρυνσης κατά πλάκας ή της φλεγμονής των οπτικών νεύρων ή του νωτιαίου μυελού), φυματίωση, πρωτοεμφανιζόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σπασμοί, ερυθματώδης λύκος ή σύνδρομο προσομοιάζον του λύκου (τα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις και κούραση), δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό σχηματισμό φλυκταινών και ξεφλούδισμα του δέρματος, φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του οργανισμού (αυτοάνοση ηπατίτιδα, σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή), διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσει τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (σαρκοειδωση), φλεγμονή ή ουλώδης πνευμονικός ιστός (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα της φλεγμονής ή του ουλώδους πνευμονικού ιστού χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή), ευκαιριακές λοιμώξεις (λοιμώξεις που εμφανίζονται λόγω αποδυναμωμένου ανοσοποιητικού συστήματος).
- **Πολύ σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):
Αδυναμία του μυελού των οστών να παράγει ζωτικά κύτταρα του αίματος, βλάβη στα νεύρα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain-Barré (μια σοβαρή πάθηση που μπορεί να επηρεάσει την αναπνοή και να προκαλέσει βλάβη στα όργανα του σώματος), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (μια δερματική πάθηση που είναι απειλητική για τη ζωή).
- **Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):
Καρκίνωμα από κύτταρα Merkel (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), υπερβολική ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων που σχετίζεται με φλεγμονή (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων), υποτροπή της ηπατίτιδας Β (μια λοίμωξη του ήπατος), επιδείνωση μιας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (μυϊκή φλεγμονή και αδυναμία με συνοδό δερματικό εξάνθημα), Listeria (μια βακτηριακή λοίμωξη).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με αυτές που αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Venepali

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα της προγεμισμένης σύριγγας μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Αφού βγάλετε μια σύριγγα από το ψυγείο, **περιμένετε περίπου 30 λεπτά ώστε να επιτραπεί στο διάλυμα Venerali που βρίσκεται μέσα στη σύριγγα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου**. Μην την θερμαίνετε με οποιονδήποτε άλλο τρόπο. Έπειτα, συνιστάται άμεση χρήση.

Το Venerali μπορεί να φυλάσσεται εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία έως 25°C κατά μέγιστο για μια μεμονωμένη περίοδο μέχρι και τεσσάρων εβδομάδων, μετά από την οποία, δε θα πρέπει να ψύχεται ξανά. Το Venerali θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δε χρησιμοποιηθεί εντός τεσσάρων εβδομάδων από την απομάκρυνση από το ψυγείο. Συνιστάται να καταγράφετε την ημερομηνία που το Venerali απομακρύνεται από το ψυγείο και την ημερομηνία μετά το πέρας της οποίας το Venerali θα πρέπει να απορριφθεί (όχι περισσότερο από 4 εβδομάδες μετά από την απομάκρυνση από το ψυγείο).

Ελέγχετε το διάλυμα στην σύριγγα. Θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο ή υποκίτρινο και ενδέχεται να περιέχει μικρά λευκά ή σχεδόν διαφανή σωματίδια πρωτεΐνης. Η εμφάνιση αυτή είναι φυσιολογική για το Venerali. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί, είναι θολό ή εάν υπάρχουν σωματίδια εκτός από αυτά που περιγράφηκαν παραπάνω. Εάν η εμφάνιση του διαλύματος σας ανησυχεί, επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Venerali

- Η δραστική ουσία είναι η ετανερσέπτη. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 25 mg ετανερσέπτης.
- Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, επταϋδρικό όξινο φωσφορικό δινάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Venerali και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Venerali διατίθεται ως προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει ένα διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο ή υποκίτρινο ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Το Venerali είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 4 προγεμισμένες σύριγγες, πολυσυσκευασίες που αποτελούνται από 2 χάρτινα κουτιά, καθένα από τα οποία περιέχει 4 προγεμισμένες σύριγγες και πολυσυσκευασίες που αποτελούνται από 6 χάρτινα κουτιά, καθένα από τα οποία περιέχει 4 προγεμισμένες σύριγγες. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
3400 Hillerød

Δανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė
Tel: +370 52 14 02 60

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

Nederland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Ewopharma AG pārstāvniecība
Tel: + 371 66 16 40 32

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Οδηγίες χρήσης

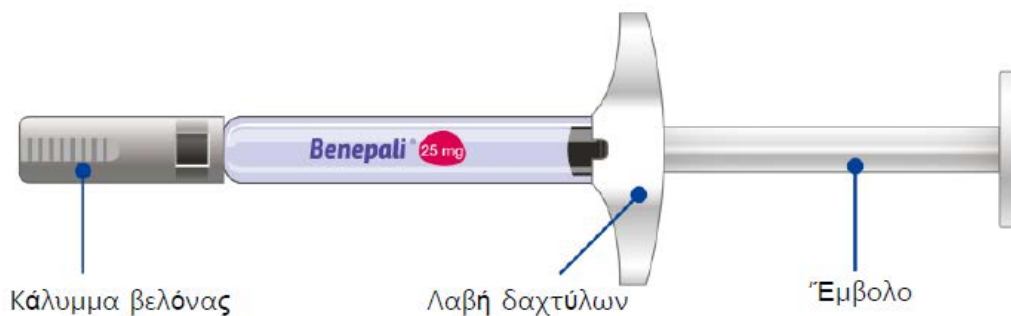
Διαβάστε τις οδηγίες χρήσης προτού ξεκινήσετε τη χρήση του Benepali και διαβάζετε τις επίσης κάθε φορά που επανεκτελείτε τη συνταγή σας. Μπορεί να υπάρχουν νέες πληροφορίες.

- **Μην** επιχειρήσετε να κάνετε την ένεση εκτός εάν ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας σας έχει δείξει πώς να χορηγείτε την ένεση.

Μια προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης περιέχει μία δόση Benepali των 25 mg.

Βρείτε μια καλά φωτιζόμενη, καθαρή επιφάνεια και συγκεντρώστε όλα τα υλικά που χρειάζεστε:

- **Μια νέα προγεμισμένη σύριγγα Benepali**



- **Μην** ανακινείτε την προγεμισμένη σύριγγα.

Δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία:

- **1 τολύπιο με οινόπνευμα, γάζα και επίδεσμος**



- **Δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων**



A. Πριν ξεκινήσετε

1. Επιθεωρήστε την προγεμισμένη σύριγγα:

Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη σήμανση της προγεμισμένης σύριγγας.

- **Μην** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα μετά την ημερομηνία λήξης.
- **Μην** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα αν έχει υποστεί πτώση σε σκληρή επιφάνεια. Τα στοιχεία εντός της προγεμισμένης σύριγγας μπορεί να έχουν σπάσει.
- **Μην** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα αν το κάλυμμα της βελόνας απουσιάζει ή δεν έχει προσαρτηθεί με ασφάλεια.

2. Επιθεωρήστε το διάλυμα:

Κοιτάξτε το φάρμακο μέσα στην προγεμισμένη σύριγγα.

Το φάρμακο θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο ή υποκίτρινο και ενδέχεται να περιέχει μικρά λευκά ή σχεδόν διαφανή σωματίδια πρωτεΐνης.

- **Μην** χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί, είναι θολό ή εάν υπάρχουν σωματίδια εκτός από αυτά που περιγράφηκαν παραπάνω.

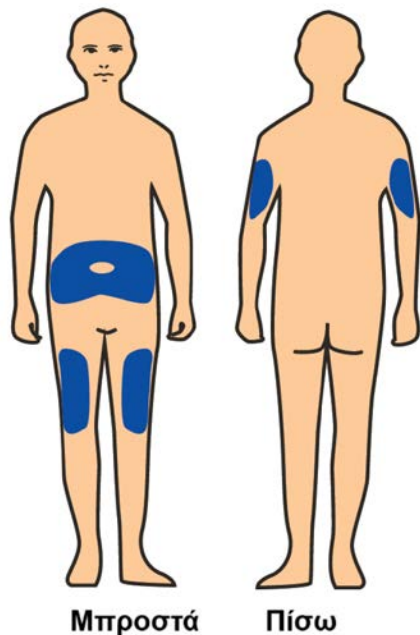
3. Αφήστε το φάρμακο να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου:

Αφαιρέστε μία προγεμισμένη σύριγγα από το ψυγείο και αφήστε τη σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 30 λεπτά προτού πραγματοποιήσετε την ένεση.

Αυτό είναι σημαντικό ώστε το φάρμακο να χορηγηθεί ευκολότερα και με μεγαλύτερη άνεση.

- Μην αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνας παρά μόνο όταν θα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.
- Μην χρησιμοποιείτε πηγές θερμότητας, όπως φούρνο μικροκυμάτων ή ζεστό νερό, για να θερμάνετε το Benerali.

4. Επιλέξτε μια θέση ένεσης:



Η προγεμισμένη σύριγγα του Benerali προορίζεται για υποδόρια ένεση. Θα πρέπει να ενίεται στο μηρό, την κοιλιακή χώρα ή στο πίσω μέρος του μπράτσου (δείτε την εικόνα στα αριστερά).

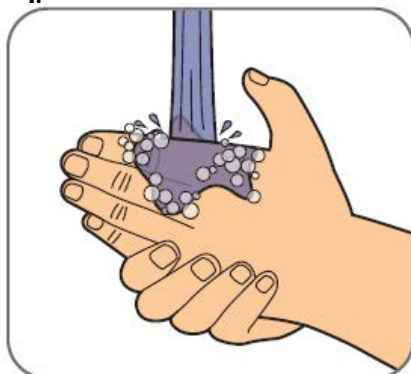
Εναλλάσσετε τη θέση πραγματοποίησης της ένεσης.

Αν πραγματοποιείτε την ένεση στην κοιλιακή χώρα, επιλέξτε ένα σημείο σε απόσταση τουλάχιστον 5 εκατοστών από τον ομφαλό.

- Μην πραγματοποιείτε την ένεση σε περιοχές που είναι κόκκινες, σκληρές, μωλωπισμένες ή ευαίσθητες στην αφή.
- Μην πραγματοποιείτε την ένεση σε ουλές ή ραγάδες.
- Αν έχετε ψωρίαση, μην πραγματοποιείτε την ένεση σε υπερυψωμένες, παχιές, κόκκινες ή φολιδωτές περιοχές του δέρματος ή σε βλάβες.

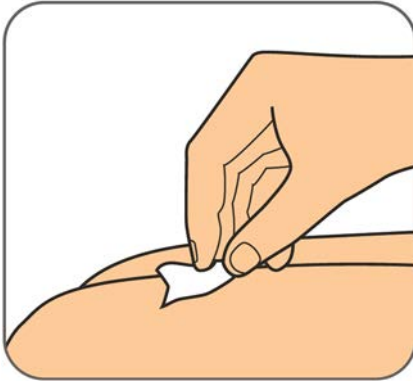
B. Βήματα πραγματοποίησης της ένεσης

Βήμα 1:



Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

Βήμα 2:

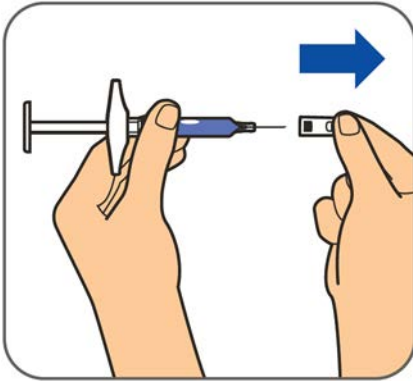


Σκουπίστε με το τολύπιο με οινόπνευμα το σημείο που θα γίνει η ένεση.

Ανατρέξτε στην ενότητα «Επιλέξτε μια θέση ένεσης» για οδηγίες σχετικά με την επιλογή μιας θέσης ένεσης.

- **Μην αγγίζετε ξανά αυτή την περιοχή πριν κάνετε την ένεση.**

Βήμα 3:



Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας τραβώντας το προς τα έξω και απορρίψτε το στα κοινά απορρίμματα ή στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Ανατρέξτε στην ενότητα «Επιλέξτε μια θέση ένεσης» για οδηγίες σχετικά με την επιλογή μιας θέσης ένεσης.

- **Μην στρίβετε και μην λυγίζετε το κάλυμμα της βελόνας κατά την αφαίρεσή του, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει ζημιά στη βελόνα.**
- **Μην αγγίζετε το έμβολο κατά την αφαίρεση του καλύμματος της βελόνας.**
- **Μην επανατοποθετείτε ποτέ το κάλυμμα στη βελόνα.**

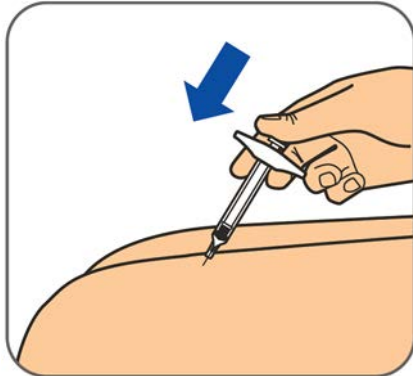
Βήμα 4:



Τσιμπήστε ελαφρά μια πτυχή δέρματος στη θέση ένεσης που καθαρίσατε. Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα υπό γωνία 45 μοιρών πάνω από το δέρμα. Με μια γρήγορη, σύντομη κίνηση, εισαγάγετε την βελόνα πλήρως μέσα στο δέρμα.

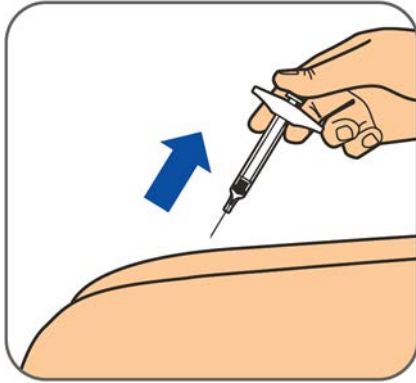
Μπορείτε να αφήσετε το δέρμα που τσιμπήσατε αφού η βελόνα εισαχθεί εντελώς.

Βήμα 5:



Πιέστε αργά το έμβολο προς τα κάτω για να εγχύσετε όλο το διάλυμα Venerali.

Βήμα 6:



Όταν η σύριγγα αδειάσει, αφαιρέστε τη βελόνα από το δέρμα διατηρώντας τη γωνία υπό την οποία την εισαγάγατε.

- **Ποτέ μην επανατοποθετείτε το κάλυμμα στη βελόνα.** Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό από τρύπημα βελόνας.

Απόρριψη:



Απορρίψτε ολόκληρη τη σύριγγα σε ένα εγκεκριμένο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Ζητήστε από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψής σας οδηγίες για τη σωστή απόρριψη ενός γεμάτου δοχείου απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων. Μπορείτε να προμηθευτείτε δοχεία απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων από το τοπικό σας φαρμακείο.

- **Μην πετάτε το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων στον κάδο με τα οικιακά σκουπίδια.**
- **Μην το απορρίπτετε στην ανακύκλωση.**
- **Μην επαναχρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα του Benerali.**
- **Να φυλάσσετε πάντοτε το δοχείο σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.**

Γ. Φροντίδα του σημείου της ένεσης

Αν υπάρχει αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, πιέστε μια γάζα πάνω από το σημείο.

- **Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης.**

Αν χρειάζεται, καλύψτε το σημείο της ένεσης με επίδεσμο.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Benepali 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ετανερσέπτη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφαλείας που πρέπει να γνωρίζετε πριν από τη θεραπεία με το Benepali και κατά τη διάρκεια αυτής.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας ή το παιδί που φροντίζετε. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας ή με εκείνα του παιδιού που φροντίζετε.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Benepali και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Benepali
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Benepali
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Benepali
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης (ανατρέξτε στην πίσω σελίδα)

1. Τι είναι το Benepali και ποια είναι η χρήση του

Το Benepali περιέχει τη δραστική ουσία ετανερσέπτη.

Το Benepali είναι ένα φάρμακο, το οποίο αποτελείται από δύο ανθρώπινες πρωτεΐνες. Αναστέλλει τη δραστηριότητα μιας άλλης πρωτεΐνης του σώματος η οποία προκαλεί φλεγμονή. Το Benepali δρα μειώνοντας τη φλεγμονή που σχετίζεται με ορισμένες ασθένειες.

Σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και άνω), το Benepali μπορεί να χρησιμοποιηθεί για:

- μέτρια ή σοβαρή **ρευματοειδή αρθρίτιδα**,
- **ψωριασική αρθρίτιδα**,
- σοβαρή **αξονική σπονδυλαρθρίτιδα** συμπεριλαμβανομένης της **αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας**,
- μέτρια ή σοβαρή **ψωρίαση**.

Σε κάθε περίπτωση, το Benepali συνήθως χρησιμοποιείται όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν απέδωσαν ικανοποιητικά ή δεν είναι κατάλληλες για εσάς.

Για τη **ρευματοειδή αρθρίτιδα**, το Benepali συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και μόνο του εάν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη για εσάς. Είτε χρησιμοποιηθεί μόνο του, είτε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, το Benepali

μπορεί να καθυστερήσει τη βλάβη στις αρθρώσεις σας που προκαλείται από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και να βελτιώσει την ικανότητά σας στις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες.

Για ασθενείς με **ψωριασική αρθρίτιδα** με προσβολή πολλαπλών αρθρώσεων, το Venerali μπορεί να βελτιώσει την ικανότητά σας να προβείτε στις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες.

Για τους ασθενείς με **πολλαπλές, συμμετρικά επώδυνες ή οιδηματώδεις αρθρώσεις** (π.χ. χέρια, καρποί και πόδια), το Venerali μπορεί να επιβραδύνει τη δομική βλάβη, σε εκείνες τις αρθρώσεις, που προκλήθηκαν από την ασθένεια.

Το Venerali επίσης συνταγογραφείται για τη θεραπεία των ακόλουθων νόσων σε παιδιά και εφήβους:

- Για τους ακόλουθους τύπους νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλη για αυτούς:
- Πολυαρθρίτιδα (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός) και επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο.
- Ψωριασική αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο.
- Για τη σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο, όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν είχαν ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλες για αυτούς.
- Σοβαρή ψωρίαση σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση σε (ή δεν μπορούσαν να πάρουν) φωτοθεραπείες ή άλλες συστηματικές θεραπείες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Venerali

Μη χρησιμοποιήσετε το Venerali

- σε περίπτωση που εσείς ή το παιδί που φροντίζετε έχετε **αλλεργία στην ετανερσέπτη** ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα **συστατικά του Venerali** (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Σε περίπτωση που εσείς ή το παιδί έχετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Venerali και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- σε περίπτωση που εσείς ή το παιδί έχετε ή διατρέχετε κίνδυνο να αναπτύξετε μια **σοβαρή λοίμωξη του αίματος** που ονομάζεται σηψαιμία. Εάν δεν είστε σίγουροι, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- σε περίπτωση που εσείς ή το παιδί έχετε **οποιοδήποτε είδος λοίμωξης**. Εάν δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Venerali.

- **Αλλεργικές αντιδράσεις:** Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Venerali, και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.
- **Λοιμώξεις/χειρουργικές επεμβάσεις:** Εάν εσείς ή το παιδί αναπτύξετε μια νέα λοίμωξη ή πρόκειται να υποβληθείτε σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, ο γιατρός σας ίσως επιθυμεί να παρακολουθήσει τη θεραπεία με Venerali.

- **Λοιμώξεις/διαβήτης:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ιστορικό επανεμφανιζόμενων λοιμώξεων ή πάσχετε από διαβήτη ή άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο της λοίμωξης.
- **Λοιμώξεις/παρακολούθηση:** Ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με οποιοδήποτε πρόσφατο ταξίδι εκτός Ευρώπης. Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετό, ρίγη ή βήχα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη συνέχιση της παρακολούθησής σας ή του παιδιού για την παρουσία λοιμώξεων, αφού διακοπεί η χρήση του Venerali.
- **Φυματίωση:** Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Venerali, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την θεραπεία με Venerali. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό, μια ακτινογραφία θώρακος και μια δερματική δοκιμασία φυματίνας. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να καταγράφονται στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν έχετε έρθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία εμφανιστούν συμπτώματα φυματίωσης (όπως επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- **Ηπατίτιδα Β:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εσείς ή το παιδί έχετε ή είχατε στο παρελθόν ηπατίτιδα Β. Ο γιατρός σας θα πρέπει να εξετάσει για την ύπαρξη λοίμωξης από ηπατίτιδα Β πριν εσείς ή το παιδί ξεκινήσετε τη θεραπεία με Venerali. Η θεραπεία με το Venerali μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Αν αυτό συμβεί, θα πρέπει να σταματήσετε τη χρήση του Venerali.
- **Ηπατίτιδα C:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ηπατίτιδα C. Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί την παρακολούθηση της θεραπείας με Venerali σε περίπτωση που η λοίμωξη επιδεινωθεί.
- **Αιματολογικές διαταραχές:** Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε κλινικά σημεία ή συμπτώματα, όπως επίμονος πυρετός, πονόλαιμος, εκχυμώσεις, αιμορραγία ή ωχρότητα. Αντίστοιχα συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύουν την ύπαρξη δυνητικά απειλητικών για τη ζωή διαταραχών του αίματος τα οποία ενδεχομένως να απαιτούν διακοπή του Venerali.
- **Διαταραχές του νευρικού συστήματος και των οφθαλμών:** Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί πάσχετε από σκλήρυνση κατά πλάκας, οπτική νευρίτιδα (φλεγμονή των νεύρων των οφθαλμών) ή εγκάρσια μυελίτιδα (φλεγμονή στη σπονδυλική στήλη). Ο γιατρός σας θα κρίνει εάν το Venerali είναι η κατάλληλη θεραπεία.
- **Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια:** Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, διότι το Venerali πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή υπό αυτές τις συνθήκες.
- **Καρκίνος:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε ή είχατε ποτέ λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος) ή οποιονδήποτε άλλο καρκίνο πριν σας χορηγηθεί Venerali. Ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα, που είχαν τη νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο από το μέσο κίνδυνο για ανάπτυξη λεμφώματος. Παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν Venerali μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη λεμφώματος ή άλλου καρκίνου. Μερικά παιδιά και έφηβοι ασθενείς που έχουν λάβει ετανερσέπτη ή άλλα φάρμακα που δρουν με τον ίδιο τρόπο όπως την ετανερσέπτη έχουν αναπτύξει καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων ασυνήθιστων μορφών, οι οποίοι μερικές φορές οδήγησαν σε θάνατο. Ορισμένοι ασθενείς που λάμβαναν Venerali ανέπτυξαν καρκίνο του δέρματος. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε οποιαδήποτε αλλαγή στην εμφάνιση του δέρματος ή αναπτύξετε οτιδήποτε στο δέρμα.
- **Ανεμευλογιά:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε εκτεθεί σε ανεμευλογιά κατά τη χρήση του Venerali. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν απαιτείται προληπτική θεραπεία για την ανεμευλογιά.
- **Κατάχρηση αλκοόλ:** Το Venerali δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας που σχετίζεται με την κατάχρηση αλκοόλ. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί που φροντίζετε έχετε ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ.
- **Κοκκιωμάτωση Wegener:** Το Venerali δε συνιστάται για τη θεραπεία κοκκιωμάτωσης Wegener, μια σπάνια φλεγμονώδης ασθένεια. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αν εσείς ή το

παιδί που φροντίζετε πάσχετε από κοκκιωμάτωση Wegener.

- **Αντιδιαβητικά φάρμακα:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε διαβήτη ή εάν παίρνετε φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει εάν εσείς ή το παιδί χρειάζεστε μείωση της αντιδιαβητικής αγωγής, ενώ παίρνετε Benepali.
- **Εμβολιασμοί:** Μερικά εμβόλια, όπως το από του στόματος εμβόλιο της πολυομυελίτιδας, δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ κάνετε χρήση του Benepali. Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν εσείς ή το παιδί λάβετε οποιοδήποτε εμβόλιο.

Παιδιά και έφηβοι

Το Benepali δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας με που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg.

- **Εμβολιασμοί:** Εάν είναι δυνατό, τα παιδιά θα πρέπει να έχουν λάβει όλα τα απαραίτητα εμβόλια πριν κάνουν χρήση του Benepali. Μερικά εμβόλια, όπως το από του στόματος εμβόλιο της πολυομυελίτιδας, δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ κάνετε χρήση του Benepali. Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν εσείς ή το παιδί λάβετε κάποιο εμβόλιο.
- **Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου:** Έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβαναν ετανερσέπτη. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί εμφανίσει οποιοδήποτε πόνο και κράμπα στην κοιλιακή χώρα, διάρροια, απώλεια βάρους ή αίμα στα κόπρανα.

Το Benepali δε θα πρέπει κανονικά να χρησιμοποιείται σε παιδιά με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 2 ετών ή σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg ή σε παιδιά με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 12 ετών ή σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg ή σε παιδιά με ψωρίαση ηλικίας μικρότερης των 6 ετών ή σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg.

Άλλα φάρμακα και Benepali

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν εσείς ή το παιδί παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένης της σουλφασαλαζίνης), ακόμα και αυτά που δεν σας συνταγογράφησε ο γιατρός σας.

Εσείς ή το παιδί **δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε** το Benepali με φάρμακα που περιέχουν τη δραστική ουσία ανακίνρα ή αβατασέπτη.

Κύηση και θηλασμός

Θα πρέπει να συνιστάται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Benepali, καθώς και τρεις εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Η χρήση του Benepali κατά την εγκυμοσύνη δεν συνιστάται. Θα πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας εάν μείνετε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Εάν λάβατε Benepali κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το βρέφος σας ενδέχεται να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης. Επιπλέον, σε μία μελέτη διαπιστώθηκαν περισσότερες γενετικές ανωμαλίες στις περιπτώσεις όπου η μητέρα είχε λάβει ετανερσέπτη κατά την κύηση, συγκριτικά με τις μητέρες που δεν είχαν λάβει ετανερσέπτη ή άλλα παρόμοια φάρμακα (TNF-ανταγωνιστές), ωστόσο, δεν αναφέρθηκε κάποιο συγκεκριμένο είδος γενετικής ανωμαλίας. Είναι σημαντικό να αναφέρετε στους γιατρούς του βρέφους και στους άλλους επαγγελματίες υγείας τη χρήση του Benepali κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πριν το βρέφος λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 2, «Εμβολιασμοί»).

Γυναίκες που λαμβάνουν Benepali δεν θα πρέπει να θηλάζουν, επειδή το Benepali περνά στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν πληροφορίες αν η χρήση του Benepali έχει επιπτώσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Benepali περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Benepali

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν αισθάνεστε ότι η δράση του Benepali είναι πολύ ισχυρή ή πολύ ασθενής, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Χρήση σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω)

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Η συνήθης δόση είναι 50 mg χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα με ένεση κάτω από το δέρμα. Παρόλα αυτά, ο γιατρός σας μπορεί να καθορίσει μια εναλλακτική συχνότητα σύμφωνα με την οποία να γίνεται η ένεση του Benepali.

Κατά πλάκας ψωρίαση

Η συνήθης δόση είναι 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως.

Εναλλακτικά, 50 mg μπορούν να χορηγηθούν δύο φορές εβδομαδιαίως έως και για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα από 50 mg μία φορά την εβδομάδα.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο καιρό πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Benepali και με βάση την ανταπόκρισή σας, θα αποφασίσει εάν θα χρειαστείτε επανάληψη της θεραπείας. Αν το Benepali δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάστασή σας μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε τη χρήση αυτού του φαρμάκου.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η δόση και η συχνότητα της δοσολογίας για το παιδί ή τον έφηβο θα εξαρτάται από το σωματικό βάρος και τη νόσο. Ο γιατρός σας θα καθορίσει την σωστή δόση για το παιδί και θα σας συνταγογραφήσει την κατάλληλη περιεκτικότητα ετανερσέπτης. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο μπορούν να λάβουν δόση 25 mg χορηγούμενα δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα με την προγεμισμένη σύριγγα ή με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

Διατίθενται άλλα προϊόντα ετανερσέπτης με κατάλληλα δοσολογικά σχήματα για παιδιά.

Σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο, ή σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα και με σωματικό βάρος 62,5 kg ή περισσότερο, η συνηθισμένη δόση είναι 25 mg χορηγούμενα δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα.

Σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών με ψωρίαση και με σωματικό βάρος 62,5 kg ή περισσότερο, η συνηθισμένη δόση είναι 50 mg και πρέπει να χορηγούνται μία φορά εβδομαδιαίως. Αν το Benepali δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάσταση του παιδιού μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε το φάρμακο.

Ο γιατρός θα σας δώσει αναλυτικές οδηγίες για την προετοιμασία και τον υπολογισμό της κατάλληλης δόσης.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Benerali χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση).

Λεπτομερείς οδηγίες για το πώς να πραγματοποιήσετε ένεση του Benerali παρέχονται στην παράγραφο 7, «Οδηγίες χρήσης». Μην αναμιγνύετε το διάλυμα του Benerali με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Προς διευκόλυνσή σας, θα ήταν χρήσιμο να γράψετε σε ένα ημερολόγιο ποιες ημέρες της εβδομάδας πρέπει να χρησιμοποιηθεί το Benerali.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Benerali από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσατε μεγαλύτερη δόση Benerali από την κανονική (είτε επειδή πραγματοποιήσατε ένεση περισσότερου προϊόντος σε μία μόνο περίπτωση, είτε επειδή το χρησιμοποιήσατε υπερβολικά συχνά), **επικοινωνήστε άμεσα με έναν γιατρό ή φαρμακοποιό.** Να έχετε πάντα το εξωτερικό κουτί του φαρμάκου μαζί σας, ακόμα κι αν είναι άδειο.

Εάν ξεχάσετε να πραγματοποιήσετε ένεση του Benerali

Εάν ξεχάσετε μια δόση, θα πρέπει να την λάβετε αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός αν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι την επόμενη μέρα, περίπτωση κατά την οποία μπορείτε να παραλείψετε την χαμένη δόση. Μετά συνεχίζετε να κάνετε τις ενέσεις του φαρμάκου τις προκαθορισμένες μέρες. Αν δεν το θυμηθείτε μέχρι την ημέρα της επόμενης ένεσης, μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια ημέρα) για να αναπληρώσετε την ξεχασμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Benerali

Τα συμπτώματά σας μπορεί να επανέλθουν μετά την διακοπή.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Εάν συμβεί οποιοδήποτε από τα ακόλουθα, μην πραγματοποιήσετε περαιτέρω ενέσεις του Benerali.

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας ή πηγαίνατε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

- Προβλήματα στην κατάποση ή την αναπνοή
- Οίδημα στο πρόσωπο, το λαιμό, τα χέρια ή τα πόδια
- Αίσθημα νευρικότητας ή άγχους, αίσθημα παλμών, ξαφνική ερυθρότητα του δέρματος και/ή αίσθημα θερμότητας
- Σοβαρό εξάνθημα, κνησμός ή κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που προκαλούν κνησμό)

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Ωστόσο, οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύει αλλεργική αντίδραση στο Benerali, οπότε πρέπει να ζητήσετε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα, τότε εσείς ή το παιδί μπορεί να χρειάζεστε επειγόντως ιατρική βοήθεια.

- Σημεία **σοβαρών λοιμώξεων** (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονίας, των εν τω βάθει δερματικών λοιμώξεων, των λοιμώξεων των αρθρώσεων και των λοιμώξεων του αίματος), όπως υψηλό πυρετό που μπορεί να συνοδεύεται από βήχα, λαχάνιασμα, ρίγη, αδυναμία ή μια θερμή, κόκκινη, ευαίσθητη, επώδυνη περιοχή στο δέρμα ή τις αρθρώσεις,
- Σημεία **διαταραχών του αίματος**, όπως αιμορραγία, μώλωπες ή ωχρότητα,
- Σημεία **νευρικών διαταραχών**, όπως μούδιασμα ή μυρμηκίαση, μεταβολές στην όραση, πόνο στον μάτι ή εμφάνιση αδυναμίας ένα από τα χέρια ή τα πόδια,
- Σημεία **καρδιακής ανεπάρκειας ή επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας**, όπως κόπωση, λαχάνιασμα μετά από δραστηριότητα, οίδημα στους αστραγάλους, αίσθημα πληρότητας στο λαιμό ή την κοιλιά, λαχάνιασμα κατά τις νυχτερινές ώρες ή βήχα, κυανό χρώμα στα νύχια ή χείλη,
- Σημεία **καρκίνων**: Οι καρκίνοι μπορεί να προσβάλλουν οποιοδήποτε μέρος του σώματος, συμπεριλαμβανομένων του δέρματος και του αίματος, ενώ τα πιθανά σημεία εξαρτώνται από το είδος και τη θέση εμφάνισης του καρκίνου. Αυτά τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια βάρους, πυρετό, πρήξιμο (με ή χωρίς πόνο), επίμονο βήχα, παρουσία εξογκωμάτων ή ανάπτυξη μορφωμάτων στο δέρμα,
- Σημεία **αυτοάνοσων αντιδράσεων** (όπου παράγονται αντισώματα, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν βλάβη στους φυσιολογικούς ιστούς του σώματος), όπως πόνο, φαγούρα, αδυναμία και μη φυσιολογική αναπνοή, σκέψη, αίσθηση ή όραση,
- Σημεία **λύκου ή συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο**, όπως μεταβολές του βάρους, επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στους μύες ή τις αρθρώσεις ή κόπωση,
- Σημεία **φλεγμονής των αιμοφόρων αγγείων** όπως πόνο, πυρετό, ερυθρότητα ή θερμότητα του δέρματος ή φαγούρα.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες ή όχι συχνές αλλά είναι σοβαρές καταστάσεις (κάποιες από αυτές μπορούν σπανίως να είναι θανατηφόρες). Εάν παρατηρηθεί οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του Benepali περιλαμβάνουν τις παρακάτω ομάδες με φθίνουσα συχνότητα:

- **Πολύ συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):
Λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων του κρυολογήματος, ιγμορίτιδας, βρογχίτιδας, ουρολοιμώξεων, λοιμώξεων του δέρματος), αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας, του μωλωπισμού, της ερυθρότητας, του κνησμού, του πόνου και του οιδήματος).
Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (αυτές δεν εμφανίζονται τόσο συχνά μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας).
Ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν αντίδραση σε ένα προγενέστερο σημείο της ένεσης.
- **Συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):
Αλλεργικές αντιδράσεις, πυρετός, εξάνθημα, κνησμός, αντισώματα έναντι φυσιολογικών ιστών (ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων).
- **Όχι συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):
Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων πνευμονίας, εν τω βάθει λοιμώξεων του δέρματος, λοιμώξεων των αρθρώσεων, λοιμώξεων του αίματος και λοιμώξεων σε διάφορα σημεία), επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός ουδετερόφιλων (έναν τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, καρκίνος του δέρματος (εκτός από μελάνωμα), τοπικό οίδημα του δέρματος (αγγειοοίδημα), κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που συχνά προκαλούν κνησμό), φλεγμονή του οφθαλμού, ψωρίαση (νέα ή επιδείνωση υφιστάμενης), φλεγμονή των αγγείων που επηρεάζει πολλαπλά όργανα, αυξημένα ηπατικά ένζυμα στις εξετάσεις αίματος (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα των αυξημένων ηπατικών ενζύμων στις εξετάσεις

αίματος, χαρακτηρίζεται ως συχνή).

- **Σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):
Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων του έντονου τοπικού οιδήματος του δέρματος και του συριγμού), λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος), λευχαιμία (καρκίνος που επηρεάζει το αίμα και τον μυελό των οστών), μελάνωμα (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), συνύπαρξη χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων, ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, διαταραχές του νευρικού συστήματος (με σοβαρή μυϊκή αδυναμία και σημεία και συμπτώματα παρόμοια με αυτά της σκλήρυνσης κατά πλάκας ή της φλεγμονής των οπτικών νεύρων ή του νωτιαίου μυελού), φυματίωση, πρωτοεμφανιζόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σπασμοί, ερυθματώδης λύκος ή σύνδρομο προσομοιάζον του λύκου (τα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις και κούραση), δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό σχηματισμό φλυκταινών και ξεφλούδισμα του δέρματος, φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του οργανισμού (αυτοάνοση ηπατίτιδα, σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή), διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσει τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (σαρκοειδωση), φλεγμονή ή ουλώδης πνευμονικός ιστός (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα της φλεγμονής ή του ουλώδους πνευμονικού ιστού χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή), ευκαιριακές λοιμώξεις (λοιμώξεις που εμφανίζονται λόγω αποδυναμωμένου ανοσοποιητικού συστήματος).
- **Πολύ σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):
Αδυναμία του μυελού των οστών να παράγει ζωτικά κύτταρα του αίματος, βλάβη στα νεύρα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain-Barré (μια σοβαρή πάθηση που μπορεί να επηρεάσει την αναπνοή και να προκαλέσει βλάβη στα όργανα του σώματος), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (μια δερματική πάθηση που είναι απειλητική για τη ζωή).
- **Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):
Καρκίνωμα από κύτταρα Merkel (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), υπερβολική ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων που σχετίζεται με φλεγμονή (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων), υποτροπή της ηπατίτιδας Β (μια λοίμωξη του ήπατος), επιδείνωση μιας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (μυϊκή φλεγμονή και αδυναμία με συνοδό δερματικό εξάνθημα), Listeria (μια βακτηριακή λοίμωξη).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με αυτές που αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω **του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Venerali

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα της προγεμισμένης σύριγγας μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Αφού βγάλετε μια σύριγγα από το ψυγείο, **περιμένετε περίπου 30 λεπτά ώστε να επιτραπεί στο διάλυμα Venerali που βρίσκεται μέσα στη σύριγγα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου**. Μην την θερμαίνετε με οποιονδήποτε άλλο τρόπο. Έπειτα, συνιστάται άμεση χρήση.

Το Venerali μπορεί να φυλάσσεται εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία έως 25°C κατά μέγιστο για μια μεμονωμένη περίοδο μέχρι και τεσσάρων εβδομάδων, μετά από την οποία, δε θα πρέπει να ψύχεται ξανά. Το Venerali θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δε χρησιμοποιηθεί εντός τεσσάρων εβδομάδων από την απομάκρυνση από το ψυγείο. Συνιστάται να καταγράφετε την ημερομηνία που το Venerali απομακρύνεται από το ψυγείο και την ημερομηνία μετά το πέρας της οποίας το Venerali θα πρέπει να απορριφθεί (όχι περισσότερο από 4 εβδομάδες μετά από την απομάκρυνση από το ψυγείο).

Ελέγχετε το διάλυμα στην σύριγγα. Θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο ή υποκίτρινο και ενδέχεται να περιέχει μικρά λευκά ή σχεδόν διαφανή σωματίδια πρωτεΐνης. Η εμφάνιση αυτή είναι φυσιολογική για το Venerali. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί, είναι θολό ή εάν υπάρχουν σωματίδια εκτός από αυτά που περιγράφηκαν παραπάνω. Εάν η εμφάνιση του διαλύματος σας ανησυχεί, επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Venerali

- Η δραστική ουσία είναι η ετανερσέπτη. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 50 mg ετανερσέπτης.
- Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, γλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, επταϋδρικό όξινο φωσφορικό δινάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Venerali και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Venerali διατίθεται ως προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει ένα διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο ή υποκίτρινο ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Το Venerali είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 4 προγεμισμένες σύριγγες και σε πολλαπλές συσκευασίες που αποτελούνται από 3 κουτιά το καθένα από τα οποία περιέχει 4 προγεμισμένες σύριγγες. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
3400 Hillerød
Δανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

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)30 223 864 72

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
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

Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė
Tel: +370 52 14 02 60

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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

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

Latvija
Ewopharma AG pārstāvniecība
Tel: + 371 66 16 40 32

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Οδηγίες χρήσης

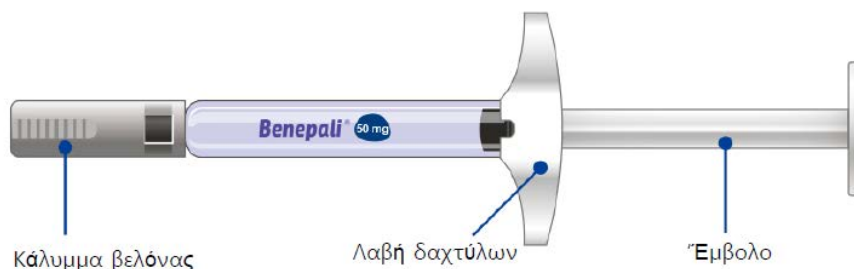
Διαβάστε τις οδηγίες χρήσης προτού ξεκινήσετε τη χρήση του Benerali και διαβάζετε τις επίσης κάθε φορά που επανεκτελείτε τη συνταγή σας. Μπορεί να υπάρχουν νέες πληροφορίες.

- **Μην επιχειρήσετε να κάνετε την ένεση εκτός εάν ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας σας έχει δείξει πώς να χορηγείτε την ένεση.**

Μια προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης περιέχει μία δόση Benerali των 50 mg.

Βρείτε μια καλά φωτιζόμενη, καθαρή επιφάνεια και συγκεντρώστε όλα τα υλικά που χρειάζεστε:

- **Μια νέα προγεμισμένη σύριγγα Benerali**



- **Μην ανακινείτε την προγεμισμένη σύριγγα.**

Δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία:

- **1 τολύπιο με οινόπνευμα, γάζα και επίδεσμος**



- **Δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων**



A. Πριν ξεκινήσετε

1. Επιθεωρήστε την προγεμισμένη σύριγγα:

Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη σήμανση της προγεμισμένης σύριγγας.

- **Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα μετά την ημερομηνία λήξης.**
- **Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα αν έχει υποστεί πτώση σε σκληρή επιφάνεια.** Τα στοιχεία εντός της προγεμισμένης σύριγγας μπορεί να έχουν σπάσει.
- **Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα αν το κάλυμμα της βελόνας απουσιάζει ή δεν έχει προσαρτηθεί με ασφάλεια.**

2. Επιθεωρήστε το διάλυμα:

Κοιτάξτε το φάρμακο μέσα στην προγεμισμένη σύριγγα.

Το φάρμακο θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο ή υποκίτρινο και ενδέχεται να περιέχει μικρά λευκά ή σχεδόν διαφανή σωματίδια πρωτεΐνης.

- **Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί, είναι θολό ή εάν υπάρχουν σωματίδια εκτός από αυτά που περιγράφηκαν παραπάνω.**

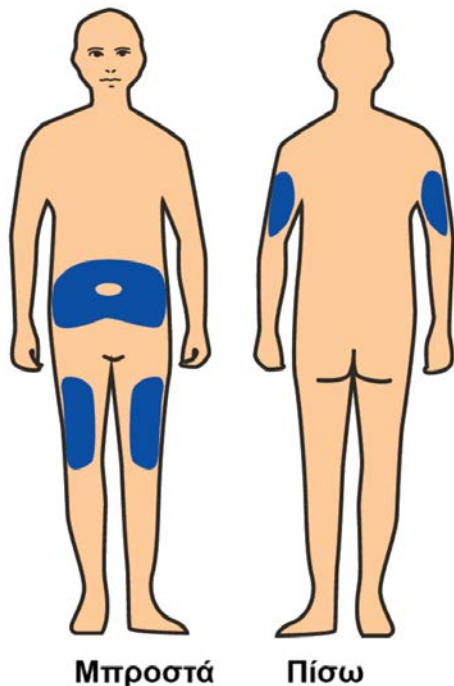
3. Αφήστε το φάρμακο να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου:

Αφαιρέστε μία προγεμισμένη σύριγγα από το ψυγείο και αφήστε τη σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 30 λεπτά προτού πραγματοποιήσετε την ένεση.

Αυτό είναι σημαντικό ώστε το φάρμακο να χορηγηθεί ευκολότερα και με μεγαλύτερη άνεση.

- **Μην** αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνας παρά μόνο όταν θα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.
- **Μην** χρησιμοποιείτε πηγές θερμότητας, όπως φούρνο μικροκυμάτων ή ζεστό νερό, για να θερμάνετε το Benerali.

4. Επιλέξτε μια θέση ένεσης:



Η προγεμισμένη σύριγγα του Benerali προορίζεται για υποδόρια ένεση. Θα πρέπει να ενίεται στο μηρό, την κοιλιακή χώρα ή στο πίσω μέρος του μπράτσου (δείτε την εικόνα στα αριστερά).

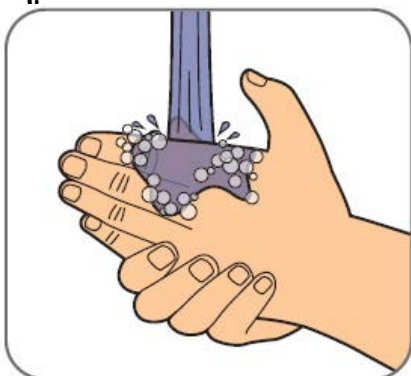
Εναλλάσσετε τη θέση πραγματοποίησης της ένεσης.

Αν πραγματοποιείτε την ένεση στην κοιλιακή χώρα, επιλέξτε ένα σημείο σε απόσταση τουλάχιστον 5 εκατοστών από τον ομφαλό.

- **Μην** πραγματοποιείτε την ένεση σε περιοχές που είναι κόκκινες, σκληρές, μωλωπισμένες ή ευαίσθητες στην αφή.
- **Μην** πραγματοποιείτε την ένεση σε ουλές ή ραγάδες.
- Αν έχετε ψωρίαση, **μην** πραγματοποιείτε την ένεση σε υπερυψωμένες, παχιές, κόκκινες ή φολιδωτές περιοχές του δέρματος ή σε βλάβες.

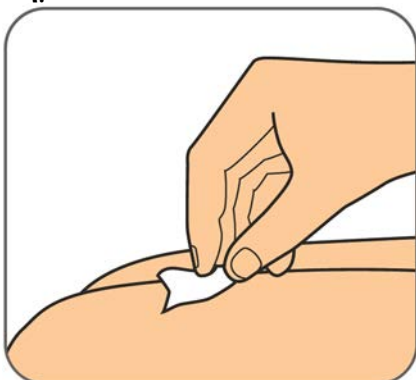
B. Βήματα πραγματοποίησης της ένεσης

Βήμα 1:



Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

Βήμα 2:

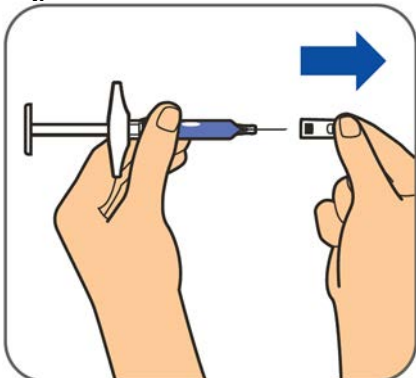


Σκουπίστε με το τολύπιο με οινόπνευμα το σημείο που θα γίνει η ένεση.

Ανατρέξτε στην ενότητα «Επιλέξτε μια θέση ένεσης» για οδηγίες σχετικά με την επιλογή μιας θέσης ένεσης.

- **Μην** αγγίζετε ξανά αυτή την περιοχή πριν κάνετε την ένεση.

Βήμα 3:



Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας τραβώντας το προς τα έξω και απορρίψτε το στα κοινά απορρίμματα ή στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Ανατρέξτε στην ενότητα «Επιλέξτε μια θέση ένεσης» για οδηγίες σχετικά με την επιλογή μιας θέσης ένεσης.

- **Μην** στρίβετε και μην λυγίζετε το κάλυμμα της βελόνας κατά την αφαίρεσή του, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει ζημιά στη βελόνα.
- **Μην** αγγίζετε το έμβολο κατά την αφαίρεση του καλύμματος της βελόνας.
- **Μην** επαναποθετείτε ποτέ το κάλυμμα στη βελόνα.

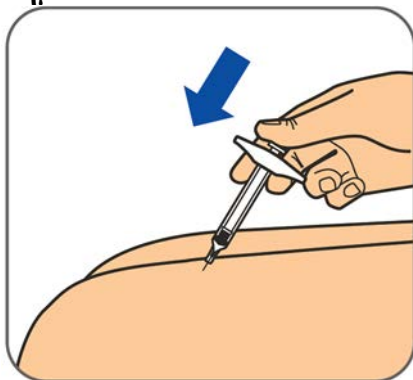
Βήμα 4:



Τσιμπήστε ελαφρά μια πτυχή δέρματος στη θέση ένεσης που καθαρίσατε. Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα υπό γωνία 45 μοιρών πάνω από το δέρμα. Με μια γρήγορη, σύντομη κίνηση, εισαγάγετε την βελόνα πλήρως μέσα στο δέρμα.

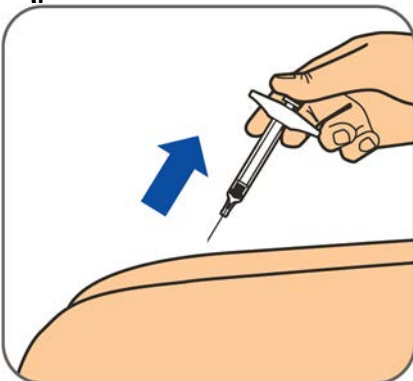
Μπορείτε να αφήσετε το δέρμα που τσιμπήσατε αφού η βελόνα εισαχθεί εντελώς.

Βήμα 5:



Πιέστε αργά το έμβολο προς τα κάτω για να εγχύσετε όλο το διάλυμα Benerali.

Βήμα 6:



Όταν η σύριγγα αδειάσει, αφαιρέστε τη βελόνα από το δέρμα διατηρώντας τη γωνία υπό την οποία την εισαγάγατε.

- **Ποτέ** μην επανατοποθετείτε το κάλυμμα στη βελόνα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό από τρύπημα βελόνας.

Απόρριψη:



Απορρίψτε ολόκληρη τη σύριγγα σε ένα εγκεκριμένο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Ζητήστε από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψής σας οδηγίες για τη σωστή απόρριψη ενός γεμάτου δοχείου απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων. Μπορείτε να προμηθευτείτε δοχεία απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων από το τοπικό σας φαρμακείο.

- **Μην** πετάτε το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων στον κάδο με τα οικιακά σκουπίδια.
- **Μην** το απορρίπτετε στην ανακύκλωση.
- **Μην** επαναχρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα του Benerali.
- **Να φυλάσσετε πάντοτε το δοχείο σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.**

Γ. Φροντίδα του σημείου της ένεσης

Αν υπάρχει αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, πιέστε μια γάζα πάνω από το σημείο.

- **Μην** τρίβετε το σημείο της ένεσης.

Αν χρειάζεται, καλύψτε το σημείο της ένεσης με επίδεσμο.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Benepali 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ετανερσέπτη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφαλείας που πρέπει να γνωρίζετε πριν από τη θεραπεία με το Benepali και κατά τη διάρκεια αυτής.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας ή το παιδί που φροντίζετε. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας ή με εκείνα του παιδιού που φροντίζετε.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Benepali και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Benepali
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Benepali
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Benepali
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης (ανατρέξτε στην πίσω σελίδα)

1. Τι είναι το Benepali και ποια είναι η χρήση του

Το Benepali περιέχει τη δραστική ουσία ετανερσέπτη.

Το Benepali είναι ένα φάρμακο, το οποίο αποτελείται από δύο ανθρώπινες πρωτεΐνες. Αναστέλλει τη δραστηριότητα μιας άλλης πρωτεΐνης του σώματος η οποία προκαλεί φλεγμονή. Το Benepali δρα μειώνοντας τη φλεγμονή που σχετίζεται με ορισμένες ασθένειες.

Σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και άνω), το Benepali μπορεί να χρησιμοποιηθεί για:

- μέτρια ή σοβαρή **ρευματοειδή αρθρίτιδα**,
- **ψωριασική αρθρίτιδα**,
- σοβαρή **αξονική σπονδυλαρθρίτιδα** συμπεριλαμβανομένης της **αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας**,
- μέτρια ή σοβαρή **ψωρίαση**.

Σε κάθε περίπτωση, το Benepali συνήθως χρησιμοποιείται όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν απέδωσαν ικανοποιητικά ή δεν είναι κατάλληλες για εσάς.

Για τη **ρευματοειδή αρθρίτιδα**, το Benepali συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και μόνο του εάν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη για εσάς. Είτε χρησιμοποιηθεί μόνο του, είτε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, το Benepali

μπορεί να καθυστερήσει τη βλάβη στις αρθρώσεις σας που προκαλείται από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και να βελτιώσει την ικανότητά σας στις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες.

Για ασθενείς με **ψωριασική αρθρίτιδα** με προσβολή πολλαπλών αρθρώσεων, το Benepali μπορεί να βελτιώσει την ικανότητά σας να προβείτε στις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες.

Για τους ασθενείς με **πολλαπλές, συμμετρικά επώδυνες ή οιδηματώδεις αρθρώσεις** (π.χ. χέρια, καρποί και πόδια), το Benepali μπορεί να επιβραδύνει τη δομική βλάβη, σε εκείνες τις αρθρώσεις, που προκλήθηκαν από την ασθένεια.

Το Benepali επίσης συνταγογραφείται για τη θεραπεία των ακόλουθων νόσων σε παιδιά και εφήβους:

- Για τους ακόλουθους τύπους νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλη για αυτούς:
- Πολυαρθρίτιδα (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός) και επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο.
- Ψωριασική αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο.
- Για τη σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο, όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν είχαν ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλες για αυτούς.
- Σοβαρή ψωρίαση σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση σε (ή δεν μπορούσαν να πάρουν) φωτοθεραπείες ή άλλες συστηματικές θεραπείες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Benepali

Μη χρησιμοποιήσετε το Benepali

- σε περίπτωση που εσείς ή το παιδί που φροντίζετε έχετε **αλλεργία στην ετανερσέπτη** ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα **συστατικά του Benepali** (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Σε περίπτωση που εσείς ή το παιδί έχετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Benepali και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- σε περίπτωση που εσείς ή το παιδί έχετε ή διατρέχετε κίνδυνο να αναπτύξετε μια **σοβαρή λοίμωξη του αίματος** που ονομάζεται σηψαιμία. Εάν δεν είστε σίγουροι, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- σε περίπτωση που εσείς ή το παιδί έχετε **οποιοδήποτε είδος λοίμωξης**. Εάν δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Benepali.

- **Αλλεργικές αντιδράσεις:** Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην πραγματοποιήσετε άλλη ένεση του Benepali, και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.
- **Λοιμώξεις/χειρουργικές επεμβάσεις:** Εάν εσείς ή το παιδί αναπτύξετε μια νέα λοίμωξη ή πρόκειται να υποβληθείτε σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, ο γιατρός σας ίσως επιθυμεί να παρακολουθήσει τη θεραπεία με Benepali.

- **Λοιμώξεις/διαβήτης:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ιστορικό επανεμφανιζόμενων λοιμώξεων ή πάσχετε από διαβήτη ή άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο της λοίμωξης.
- **Λοιμώξεις/παρακολούθηση:** Ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με οποιοδήποτε πρόσφατο ταξίδι εκτός Ευρώπης. Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετό, ρίγη ή βήχα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη συνέχιση της παρακολούθησής σας ή του παιδιού για την παρουσία λοιμώξεων, αφού διακόψετε τη χρήση του Benepali.
- **Φυματίωση:** Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Benepali, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την θεραπεία με Benepali. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό, μια ακτινογραφία θώρακος και μια δερματική δοκιμασία φυματίνης. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να καταγράφονται στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν έχετε έρθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία εμφανιστούν συμπτώματα φυματίωσης (όπως επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- **Ηπατίτιδα Β:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εσείς ή το παιδί έχετε ή είχατε στο παρελθόν ηπατίτιδα Β. Ο γιατρός σας θα πρέπει να εξετάσει για την ύπαρξη λοίμωξης από ηπατίτιδα Β πριν εσείς ή το παιδί ξεκινήσετε τη θεραπεία με Benepali. Η θεραπεία με το Benepali μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Αν αυτό συμβεί, θα πρέπει να σταματήσετε τη χρήση του Benepali.
- **Ηπατίτιδα C:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ηπατίτιδα C. Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί την παρακολούθηση της θεραπείας με Benepali σε περίπτωση που η λοίμωξη επιδεινωθεί.
- **Αιματολογικές διαταραχές:** Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε κλινικά σημεία ή συμπτώματα, όπως επίμονος πυρετός, πονόλαιμος, εκχυμώσεις, αιμορραγία ή ωχρότητα. Αντίστοιχα συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύουν την ύπαρξη δυνητικά απειλητικών για τη ζωή διαταραχών του αίματος τα οποία ενδεχομένως να απαιτούν διακοπή του Benepali.
- **Διαταραχές του νευρικού συστήματος και των οφθαλμών:** Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί πάσχετε από σκλήρυνση κατά πλάκας, οπτική νευρίτιδα (φλεγμονή των νεύρων των οφθαλμών) ή εγκάρσια μυελίτιδα (φλεγμονή στη σπονδυλική στήλη). Ο γιατρός σας θα κρίνει εάν το Benepali είναι η κατάλληλη θεραπεία.
- **Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια:** Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, διότι το Benepali πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή υπό αυτές τις συνθήκες.
- **Καρκίνος:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε ή είχατε ποτέ λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος) ή οποιονδήποτε άλλο καρκίνο πριν σας χορηγηθεί Benepali. Ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα, που είχαν τη νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο από το μέσο κίνδυνο για ανάπτυξη λεμφώματος. Παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν Benepali μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη λεμφώματος ή άλλου καρκίνου. Μερικά παιδιά και έφηβοι ασθενείς που έχουν λάβει ετανερσέπτη ή άλλα φάρμακα που δρουν με τον ίδιο τρόπο όπως την ετανερσέπτη έχουν αναπτύξει καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων ασυνήθιστων μορφών, οι οποίοι μερικές φορές οδήγησαν σε θάνατο. Ορισμένοι ασθενείς που λάμβαναν Benepali ανέπτυξαν καρκίνο του δέρματος. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε οποιαδήποτε αλλαγή στην εμφάνιση του δέρματος ή αναπτύξετε οτιδήποτε στο δέρμα.
- **Ανεμευλογιά:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε εκτεθεί σε ανεμευλογιά κατά τη χρήση του Benepali. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν απαιτείται προληπτική θεραπεία για την ανεμευλογιά.
- **Κατάχρηση αλκοόλ:** Το Benepali δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας που σχετίζεται με την κατάχρηση αλκοόλ. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί που φροντίζετε έχετε ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ.
- **Κοκκιωμάτωση Wegener:** Το Benepali δε συνιστάται για τη θεραπεία κοκκιωμάτωσης Wegener, μια σπάνια φλεγμονώδης ασθένεια. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αν εσείς ή το

παιδί που φροντίζετε πάσχετε από κοκκιωμάτωση Wegener.

- **Αντιδιαβητικά φάρμακα:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε διαβήτη ή εάν παίρνετε φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει εάν εσείς ή το παιδί χρειάζεστε μείωση της αντιδιαβητικής αγωγής, ενώ παίρνετε Benepali.
- **Εμβολιασμοί:** Μερικά εμβόλια, όπως το από του στόματος εμβόλιο της πολυομυελίτιδας, δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ κάνετε χρήση του Benepali. Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν εσείς ή το παιδί λάβετε οποιοδήποτε εμβόλιο.

Παιδιά και έφηβοι

Το Benepali δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά και εφήβους που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg.

- **Εμβολιασμοί:** Εάν είναι δυνατό, τα παιδιά θα πρέπει να έχουν λάβει όλα τα απαραίτητα εμβόλια πριν κάνουν χρήση του Benepali. Μερικά εμβόλια, όπως το από του στόματος εμβόλιο της πολυομυελίτιδας, δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ κάνετε χρήση του Benepali. Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν εσείς ή το παιδί λάβετε κάποιο εμβόλιο.
- **Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου:** Έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβαναν ετανερσέπτη. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί εμφανίσει οποιοδήποτε πόνο και κράμπα στην κοιλιακή χώρα, διάρροια, απώλεια βάρους ή αίμα στα κόπρανα.

Το Benepali δε θα πρέπει κανονικά να χρησιμοποιείται σε παιδιά με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 2 ετών ή σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg ή σε παιδιά με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 12 ετών ή σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg ή σε παιδιά με ψωρίαση ηλικίας μικρότερης των 6 ετών ή σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg.

Άλλα φάρμακα και Benepali

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν εσείς ή το παιδί παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένης της σουλφασαλαζίνης), ακόμα και αυτά που δεν σας συνταγογράφησε ο γιατρός σας.

Εσείς ή το παιδί **δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε** το Benepali με φάρμακα που περιέχουν τη δραστική ουσία ανακίνρα ή αβατασέπτη.

Κύηση και θηλασμός

Θα πρέπει να συνιστάται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Benepali, καθώς και τρεις εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Η χρήση του Benepali κατά την εγκυμοσύνη δεν συνιστάται. Θα πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας εάν μείνετε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Εάν λάβετε Benepali κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το βρέφος σας ενδέχεται να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης. Επιπλέον, σε μία μελέτη διαπιστώθηκαν περισσότερες γενετικές ανωμαλίες στις περιπτώσεις όπου η μητέρα είχε λάβει ετανερσέπτη κατά την κύηση, συγκριτικά με τις μητέρες που δεν είχαν λάβει ετανερσέπτη ή άλλα παρόμοια φάρμακα (TNF-ανταγωνιστές), ωστόσο, δεν αναφέρθηκε κάποιο συγκεκριμένο είδος γενετικής ανωμαλίας. Είναι σημαντικό να αναφέρετε στους γιατρούς του βρέφους και στους άλλους επαγγελματίες υγείας τη χρήση του Benepali κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πριν το βρέφος λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο (για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 2, «Εμβολιασμοί»).

Γυναίκες που λαμβάνουν Benepali δεν θα πρέπει να θηλάζουν, επειδή το Benepali περνά στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν υπάρχουν πληροφορίες αν η χρήση του Benepali έχει επιπτώσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Benepali περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Benepali

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν αισθάνεστε ότι η δράση του Benepali είναι πολύ ισχυρή ή πολύ ασθενής, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Χρήση σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω)

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Η συνήθης δόση είναι 50 mg χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα με ένεση κάτω από το δέρμα. Παρόλα αυτά, ο γιατρός σας μπορεί να καθορίσει μια εναλλακτική συχνότητα σύμφωνα με την οποία να γίνεται η ένεση του Benepali.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η συνήθης δόση είναι 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως.

Εναλλακτικά, 50 mg μπορούν να χορηγηθούν δύο φορές εβδομαδιαίως έως και για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα από 50 mg μία φορά την εβδομάδα.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο καιρό πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Benepali και με βάση την ανταπόκρισή σας, θα αποφασίσει εάν θα χρειαστείτε επανάληψη της θεραπείας. Αν το Benepali δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάστασή σας μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε τη χρήση αυτού του φαρμάκου.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η δόση και η συχνότητα της δοσολογίας για το παιδί ή τον έφηβο θα εξαρτάται από το σωματικό βάρος και τη νόσο. Ο γιατρός σας θα καθορίσει την σωστή δόση για το παιδί και θα σας συνταγογραφήσει την κατάλληλη περιεκτικότητα ετανερσέπτης. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο μπορούν να λάβουν δόση 25 mg χορηγούμενα δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα με την προγεμισμένη σύριγγα ή με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

Διατίθενται άλλα προϊόντα ετανερσέπτης με κατάλληλα δοσολογικά σχήματα για παιδιά.

Σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα και που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο, ή σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα και που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο, η συνηθισμένη δόση είναι 25 mg χορηγούμενα δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα.

Σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών με ψωρίαση και που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο, η συνηθισμένη δόση είναι 50 mg και πρέπει να χορηγούνται μία φορά εβδομαδιαίως. Αν το Benepali δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάσταση του παιδιού μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε το φάρμακο.

Ο γιατρός θα σας δώσει αναλυτικές οδηγίες για την προετοιμασία και τον υπολογισμό της κατάλληλης δόσης.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Venerali χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια χρήση).

Λεπτομερείς οδηγίες χρήσης για τον τρόπο ένεσης του Venerali παρέχονται στην ενότητα 7, «Οδηγίες χρήσης». Μην αναμιγνύετε το διάλυμα του Venerali με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Προς διευκόλυνσή σας, θα ήταν χρήσιμο να γράψετε σε ένα ημερολόγιο ποιες ημέρες της εβδομάδας πρέπει να χρησιμοποιηθεί το Venerali.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Venerali από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσατε μεγαλύτερη δόση Venerali από την κανονική (είτε επειδή πραγματοποιήσατε ένεση περισσότερου προϊόντος σε μία μόνο περίπτωση, είτε επειδή το χρησιμοποιήσατε υπερβολικά συχνά), **επικοινωνήστε άμεσα με έναν γιατρό ή φαρμακοποιό.** Να έχετε πάντα το εξωτερικό κουτί του φαρμάκου μαζί σας, ακόμα κι αν είναι άδειο.

Εάν ξεχάσετε να πραγματοποιήσετε ένεση του Venerali

Εάν ξεχάσετε μια δόση, θα πρέπει να την λάβετε αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός αν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι την επόμενη μέρα, περίπτωση κατά την οποία μπορείτε να παραλείψετε την χαμένη δόση. Μετά συνεχίζετε να κάνετε τις ενέσεις του φαρμάκου τις προκαθορισμένες μέρες. Αν δεν το θυμηθείτε μέχρι την ημέρα της επόμενης ένεσης, μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια ημέρα) για να αναπληρώσετε την ξεχασμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Venerali

Τα συμπτώματά σας μπορεί να επανέλθουν μετά την διακοπή.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Αν συμβεί οποιοδήποτε από τα ακόλουθα, μην πραγματοποιήσετε άλλη ένεση Venerali. **Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.**

- Προβλήματα στην κατάποση ή την αναπνοή
- Οίδημα στο πρόσωπο, το λαιμό, τα χέρια ή τα πόδια
- Αίσθημα νευρικότητας ή άγχους, αίσθημα παλμών, ξαφνική ερυθρότητα του δέρματος και/ή αίσθημα θερμότητας
- Σοβαρό εξάνθημα, κνησμός ή κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που προκαλούν κνησμό)

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Ωστόσο, οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύει αλλεργική αντίδραση στο Venerali, οπότε πρέπει να ζητήσετε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα, τότε εσείς ή το παιδί μπορεί να χρειάζεστε επειγόντως ιατρική βοήθεια.

- Σημεία **σοβαρών λοιμώξεων** (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονίας, των εν τω βάθει δερματικών λοιμώξεων, των λοιμώξεων των αρθρώσεων και των λοιμώξεων του αίματος), όπως υψηλό πυρετό που μπορεί να συνοδεύεται από βήχα, λαχάνιασμα, ρίγη, αδυναμία ή μια θερμή, κόκκινη, ευαίσθητη, επώδυνη περιοχή στο δέρμα ή τις αρθρώσεις,
- Σημεία **διαταραχών του αίματος**, όπως αιμορραγία, μώλωπες ή ωχρότητα,
- Σημεία **νευρικών διαταραχών**, όπως μούδιασμα ή μυρμηκίαση, μεταβολές στην όραση, πόνο στον μάτι ή εμφάνιση αδυναμίας ένα από τα χέρια ή τα πόδια,
- Σημεία **καρδιακής ανεπάρκειας ή επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας**, όπως κόπωση, λαχάνιασμα μετά από δραστηριότητα, οίδημα στους αστραγάλους, αίσθημα πληρότητας στο λαιμό ή την κοιλιά, λαχάνιασμα κατά τις νυχτερινές ώρες ή βήχα, κυανό χρώμα στα νύχια ή χείλη,
- Σημεία **καρκίνων**: Οι καρκίνοι μπορεί να προσβάλλουν οποιοδήποτε μέρος του σώματος, συμπεριλαμβανομένων του δέρματος και του αίματος, ενώ τα πιθανά σημεία εξαρτώνται από το είδος και τη θέση εμφάνισης του καρκίνου. Αυτά τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια βάρους, πυρετό, πρήξιμο (με ή χωρίς πόνο), επίμονο βήχα, παρουσία εξογκωμάτων ή ανάπτυξη μορφωμάτων στο δέρμα,
- Σημεία **αυτοάνοσων αντιδράσεων** (όπου παράγονται αντισώματα, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν βλάβη στους φυσιολογικούς ιστούς του σώματος), όπως πόνο, φαγούρα, αδυναμία και μη φυσιολογική αναπνοή, σκέννη, αίσθηση ή όραση,
- Σημεία **λύκου ή συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο**, όπως μεταβολές του βάρους, επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στους μύες ή τις αρθρώσεις ή κόπωση,
- Σημεία **φλεγμονής των αιμοφόρων αγγείων** όπως πόνο, πυρετό, ερυθρότητα ή θερμότητα του δέρματος ή φαγούρα.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες ή όχι συχνές αλλά είναι σοβαρές καταστάσεις (κάποιες από αυτές μπορούν σπανίως να είναι θανατηφόρες). Εάν παρατηρηθεί οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του Benepali περιλαμβάνουν τις παρακάτω ομάδες με φθίνουσα συχνότητα:

- **Πολύ συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):
Λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων του κρυολογήματος, ιγμορίτιδας, βρογχίτιδας, ουρολοιμώξεων, λοιμώξεων του δέρματος), αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας, του μωλωπισμού, της ερυθρότητας, του κνησμού, του πόνου και του οιδήματος).
Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (αυτές δεν εμφανίζονται τόσο συχνά μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας).
Ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν αντίδραση σε ένα προγενέστερο σημείο της ένεσης.
- **Συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):
Αλλεργικές αντιδράσεις, πυρετός, εξάνθημα, κνησμός, αντισώματα έναντι φυσιολογικών ιστών (ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων).
- **Όχι συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):
Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων πνευμονίας, εν τω βάθει λοιμώξεων του δέρματος, λοιμώξεων των αρθρώσεων, λοιμώξεων του αίματος και λοιμώξεων σε διάφορα σημεία), επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός ουδετερόφιλων (έναν τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, καρκίνος του δέρματος (εκτός από μελάνωμα), τοπικό οίδημα του δέρματος (αγγειοοίδημα), κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που συχνά προκαλούν κνησμό), φλεγμονή του οφθαλμού, ψωρίαση (νέα ή επιδείνωση υφιστάμενης), φλεγμονή των αγγείων που επηρεάζει πολλαπλά όργανα, αυξημένα ηπατικά ένζυμα στις εξετάσεις αίματος (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης

θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα των αυξημένων ηπατικών ενζύμων στις εξετάσεις αίματος, χαρακτηρίζεται ως συχνή).

- **Σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):
Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένων του έντονου τοπικού οιδήματος του δέρματος και του συριγμού), λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος), λευχαιμία (καρκίνος που επηρεάζει το αίμα και τον μυελό των οστών), μελάνωμα (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), συνύπαρξη χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων, ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, διαταραχές του νευρικού συστήματος (με σοβαρή μυϊκή αδυναμία και σημεία και συμπτώματα παρόμοια με αυτά της σκλήρυνσης κατά πλάκας ή της φλεγμονής των οπτικών νεύρων ή του νωτιαίου μυελού), φυματίωση, πρωτοεμφανιζόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σπασμοί, ερυθρηματώδης λύκος ή σύνδρομο προσομοιάζον του λύκου (τα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις και κούραση), δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό σχηματισμό φλυκταινών και ξεφλούδισμα του δέρματος, φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του οργανισμού (αυτοάνοση ηπατίτιδα, σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή), διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσει τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (σαρκοειδωση), φλεγμονή ή ουλώδης πνευμονικός ιστός (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα της φλεγμονής ή του ουλώδους πνευμονικού ιστού χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή). ευκαιριακές λοιμώξεις (λοιμώξεις που εμφανίζονται λόγω αποδυναμωμένου ανοσοποιητικού συστήματος).
- **Πολύ σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):
Αδυναμία του μυελού των οστών να παράγει ζωτικά κύτταρα του αίματος, βλάβη στα νεύρα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain-Barré (μια σοβαρή πάθηση που μπορεί να επηρεάσει την αναπνοή και να προκαλέσει βλάβη στα όργανα του σώματος), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (μια δερματική πάθηση που είναι απειλητική για τη ζωή).
- **Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):
Καρκίνωμα από κύτταρα Merkel (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), υπερβολική ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων που σχετίζεται με φλεγμονή (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων), υποτροπή της ηπατίτιδας Β (μια λοίμωξη του ήπατος), επιδείνωση μιας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (μυϊκή φλεγμονή και αδυναμία με συνοδό δερματικό εξάνθημα), Listeria (μια βακτηριακή λοίμωξη).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με αυτές που αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω **του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Venerali

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Αφού βγάλετε μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το ψυγείο, **περιμένετε περίπου 30 λεπτά ώστε να επιτραπεί στο διάλυμα Benerali που βρίσκεται μέσα στη συσκευή τύπου πέννας να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου**. Μην την θερμαίνετε με οποιονδήποτε άλλο τρόπο. Έπειτα, συνιστάται άμεση χρήση.

Το Benerali μπορεί να φυλάσσεται εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία έως 25°C κατά μέγιστο για μια μεμονωμένη περίοδο μέχρι και τεσσάρων εβδομάδων, μετά από την οποία, δε θα πρέπει να ψύχεται ξανά. Το Benerali θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δε χρησιμοποιηθεί εντός τεσσάρων εβδομάδων από την απομάκρυνση από το ψυγείο. Συνιστάται να καταγράφετε την ημερομηνία που το Benerali απομακρύνεται από το ψυγείο και την ημερομηνία μετά το πέρας της οποίας το Benerali θα πρέπει να απορριφθεί (όχι περισσότερο από 4 εβδομάδες μετά από την απομάκρυνση από το ψυγείο).

Επιθεωρήστε το διάλυμα μέσα στην συσκευή τύπου πέννας μέσω του διαφανούς παραθύρου ελέγχου. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο ή υποκίτρινο και ενδέχεται να περιέχει μικρά λευκά ή σχεδόν διαφανή σωματίδια πρωτεΐνης. Η εμφάνιση αυτή είναι φυσιολογική για το Benerali. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί, είναι θολό ή εάν υπάρχουν σωματίδια εκτός από αυτά που περιγράφηκαν παραπάνω. Εάν η εμφάνιση του διαλύματος σας ανησυχεί, επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Benerali

- Η δραστική ουσία είναι η ετανερσέπτη. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 50 mg ετανερσέπτης.
- Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, επταϋδρικό όξινο φωσφορικό δινάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Benerali και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Benerali παρέχεται με τη μορφή ενέσιμου διαλύματος σε μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας (ενέσιμο διάλυμα). Η συσκευή τύπου πέννας περιέχει ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο ή υποκίτρινο ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Το Benerali είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες που περιέχουν 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας και σε πολλαπλές συσκευασίες που αποτελούνται από 3 κουτιά το καθένα από τα οποία περιέχει 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
3400 Hillerød

Δανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė
Tel: +370 52 14 02 60

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

Nederland

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

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Ewopharma AG pārstāvniecība
Tel: + 371 66 16 40 32

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Οδηγίες χρήσης

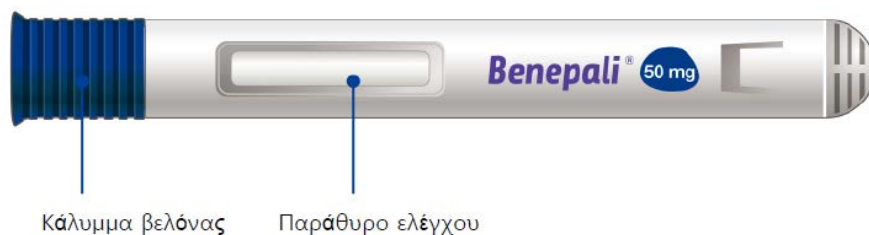
Διαβάστε τις οδηγίες χρήσης προτού ξεκινήσετε τη χρήση του Benerali και διαβάζετε τις επίσης κάθε φορά που επανεκτελείτε τη συνταγή σας. Μπορεί να υπάρχουν νέες πληροφορίες.

- **Μην** επιχειρήσετε να κάνετε την ένεση εκτός εάν ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας σας έχει δείξει πώς να χορηγείτε την ένεση.

Μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μίας χρήσης περιέχει μία δόση Benerali των 50 mg.

Βρείτε μια καλά φωτιζόμενη, καθαρή επιφάνεια και συγκεντρώστε όλα τα υλικά που χρειάζεστε:

- **Μια νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Benerali**



- **Μην** ανακινείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία:

- **1** τολύπιο με οινόπνευμα, γάζα και επίδεσμος



- **Δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων**



A. Πριν ξεκινήσετε

1. Επιθεωρήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας:

Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη σήμανση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας.

- **Μην** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μετά την ημερομηνία λήξης.
- **Μην** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας αν έχει υποστεί πτώση σε σκληρή επιφάνεια. Τα στοιχεία εντός της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας μπορεί να έχουν σπάσει.
- **Μην** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας αν το κάλυμμα απουσιάζει ή δεν έχει προσαρτηθεί με ασφάλεια.

2. Επιθεωρήστε το διάλυμα:

Κοιτάξτε το φάρμακο μέσω του παραθύρου ελέγχου.

Το φάρμακο θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο ή υποκίτρινο και ενδέχεται να περιέχει μικρά λευκά ή σχεδόν διαφανή σωματίδια πρωτεΐνης.

- **Μην χρησιμοποιείτε** το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί, είναι θολό ή εάν υπάρχουν σωματίδια εκτός από αυτά που περιγράφηκαν παραπάνω.

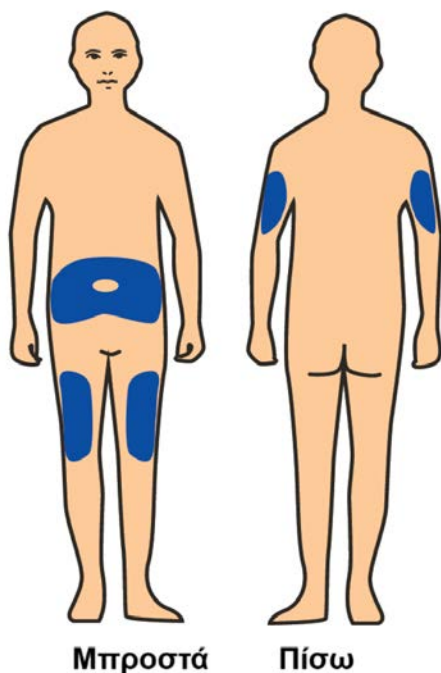
3. Αφήστε το φάρμακο να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου:

Αφαιρέστε μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το χάρτινο κουτί στο οποίο φυλάσσεται στο ψυγείο και αφήστε τη σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 30 λεπτά προτού πραγματοποιήσετε την ένεση.

Αυτό είναι σημαντικό ώστε το φάρμακο να χορηγηθεί ευκολότερα και με μεγαλύτερη άνεση.

- **Μην** αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνας παρά μόνο όταν θα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.
- **Μην** χρησιμοποιείτε πηγές θερμότητας, όπως φούρνο μικροκυμάτων ή ζεστό νερό, για να θερμάνετε το Benerali.

4. Επιλέξτε μια θέση ένεσης:



Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας του Benerali προορίζεται για υποδόρια ένεση. Θα πρέπει να ενίεται στο μηρό, την κοιλιακή χώρα ή στο πίσω μέρος του μπράτσου (δείτε την εικόνα στα αριστερά).

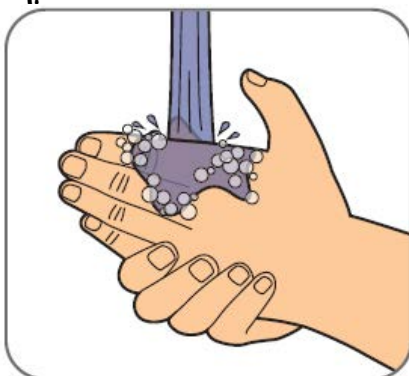
Εναλλάσσετε τη θέση πραγματοποίησης της ένεσης.

Αν πραγματοποιείτε την ένεση στην κοιλιακή χώρα, επιλέξτε ένα σημείο σε απόσταση τουλάχιστον 5 εκατοστών από τον ομφαλό.

- **Μην** πραγματοποιείτε την ένεση σε περιοχές που είναι κόκκινες, σκληρές, μωλωπισμένες ή ευαίσθητες στην αφή.
- **Μην** πραγματοποιείτε την ένεση σε ουλές ή ραγάδες.
- Αν έχετε ψωρίαση, **μην** πραγματοποιείτε την ένεση σε υπερυψωμένες, παχιές, κόκκινες ή φολιδωτές περιοχές του δέρματος ή σε βλάβες.

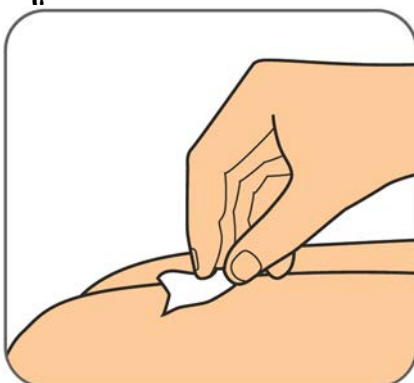
B. Βήματα πραγματοποίησης της ένεσης

Βήμα 1:



Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

Βήμα 2:

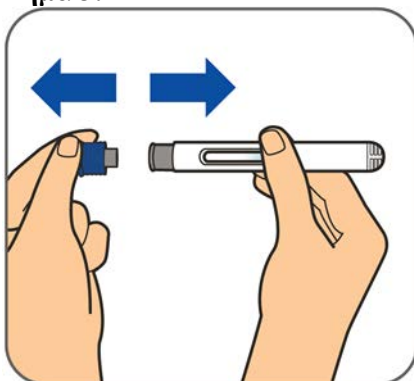


Σκουπίστε με το τολόπιο με οινόπνευμα το σημείο που θα γίνει η ένεση.

Ανατρέξτε στην ενότητα «Επιλέξτε μια θέση ένεσης» για οδηγίες σχετικά με την επιλογή μιας θέσης ένεσης.

- Μην αγγίζετε ξανά αυτή την περιοχή πριν κάνετε την ένεση.

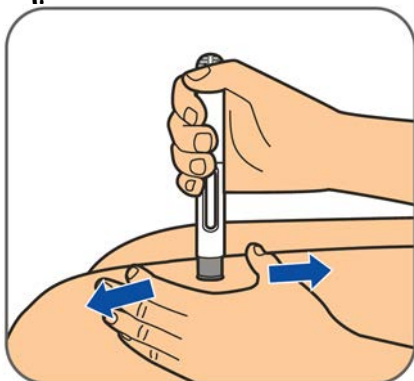
Βήμα 3:



Τραβήξτε το κάλυμμα της βελόνας με μια ευθεία κίνηση και απορρίψτε το στα σκουπίδια ή στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

- Μην στρίβετε και μην λυγίζετε το κάλυμμα της βελόνας ενώ το αφαιρείτε, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει ζημιά στη βελόνα. Μην επανατοποθετείτε το κάλυμμα στη βελόνα.
- Ποτέ μην επανατοποθετείτε το κάλυμμα στη βελόνα.

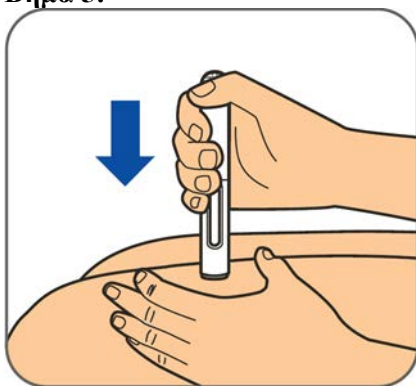
Βήμα 4:



Τεντώστε ελαφρά το δέρμα στη θέση ένεσης που καθαρίσατε. Κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας υπό γωνία περίπου 90 μοιρών πάνω από το δέρμα.

- Μην τσιμπάτε το δέρμα.
- Με το τέντωμα του δέρματος δημιουργείται μια σταθερή επιφάνεια.

Βήμα 5:



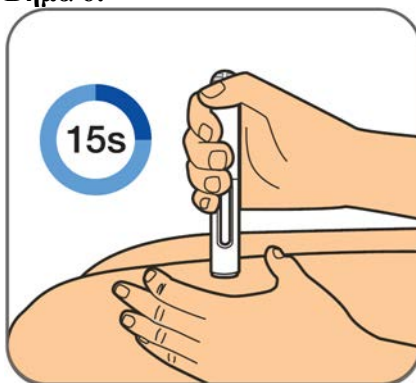
Πιέστε σταθερά την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μέσα στο δέρμα για να αρχίσετε την ένεση.

Θα ακουστεί ένας χαρακτηριστικός ήχος από τη συσκευή όταν αρχίσει η ένεση.

Συνεχίστε να πιέζετε σταθερά την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στη θέση της ένεσης.

Θα ακουστεί ένας δεύτερος χαρακτηριστικός ήχος από τη συσκευή.

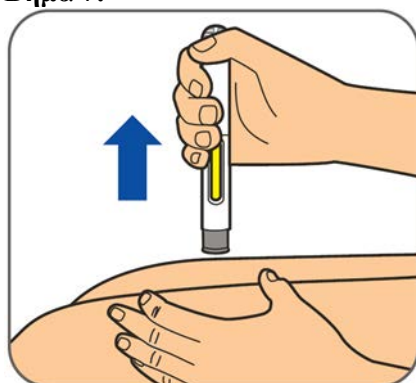
Βήμα 6:



Αφού ακουστεί ο δεύτερος χαρακτηριστικός ήχος, μετρήστε αργά μέχρι το 15 για να βεβαιωθείτε ότι ολοκληρώθηκε η ένεση.

- **Μην απελευθερώνετε πρόωρα την πίεση στη θέση της ένεσης, προτού ολοκληρωθεί η ένεση του διαλύματος.**
- **Μην μετακινείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας κατά τη διάρκεια της ένεσης.**

Βήμα 7:



Απομακρύνετε την κενή συσκευή τύπου πέννας από το δέρμα.

Το προστατευτικό της βελόνας θα καλύψει πλήρως τη βελόνα.

Ελέγξτε την κίτρινη ράβδο του εμβόλου στο παράθυρο για να επιβεβαιώσετε ότι χορηγήθηκε η πλήρης δόση.

Απόρριψη:



Απορρίψτε την κενή συσκευή τύπου πέννας σε ένα εγκεκριμένο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Ζητήστε από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψής σας οδηγίες για τη σωστή απόρριψη ενός γεμάτου δοχείου απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων. Μπορείτε να προμηθευτείτε δοχεία απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων από το τοπικό σας φαρμακείο.

- **Μην πετάτε το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων στον κάδο με τα οικιακά σκουπίδια.**
- **Μην το απορρίπτετε στην ανακύκλωση.**
- **Να φυλάσσετε πάντοτε το δοχείο σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.**

Γ. Φροντίδα του σημείου της ένεσης

Αν υπάρχει αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, πιέστε μια γάζα πάνω από το σημείο.

- **Μην** τρίβετε το σημείο της ένεσης.

Αν χρειάζεται, καλύψτε το σημείο της ένεσης με επίδεσμο.