

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benepali 25 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 25 mg de etanercept.

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

La solución es entre transparente y ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido, y está formulada a un pH de $6,2 \pm 0,3$. La osmolalidad de la solución es de 325 ± 35 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Benepali, en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada.

Benepali puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continúo con metotrexato no sea apropiado.

Benepali también está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato.

Benepali, solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

Artritis idiopática juvenil

Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica

Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, ha sido inadecuada. Se ha demostrado que etanercept mejora la función física en pacientes con artritis psoriásica, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante

Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica grave en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Psoriasis en placas

Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA) (ver sección 5.1).

Psoriasis pediátrica en placas

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Benepali debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica o psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas. A los pacientes tratados con Benepali se les debe dar la Tarjeta de Información del Paciente.

Benepali está disponible en presentaciones de 25 y 50 mg.

Posología

Artritis reumatoide

25 mg de etanercept administrados dos veces a la semana es la dosis recomendada. Alternativamente, 50 mg administrados una vez a la semana han demostrado ser seguros y eficaces (ver sección 5.1).

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica

La dosis recomendada es 25 mg de etanercept administrados dos veces a la semana, o 50 mg administrados una vez a la semana.

Para todas las indicaciones mencionadas anteriormente, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente si el paciente no ha respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada de etanercept es 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o una dosis de 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Benepali debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos (ver sección 5.1). El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Benepali está indicada, deben seguirse las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

No se requiere ajuste de la dosis.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis. La posología y administración es la misma que la de adultos de 18 a 64 años de edad.

Población pediátrica

Benepali solo está disponible como jeringa precargada de 25 mg, jeringa precargada de 50 mg y pluma precargada de 50 mg.

Por tanto, no es posible administrar Benepali a los pacientes pediátricos que necesiten una dosis inferior a los 25 mg o 50 mg completos. Los pacientes pediátricos que necesiten una dosis diferente a los 25 mg o 50 mg completos no deben ser tratados con Benepali. Si se necesita una dosis alternativa se deberán usar otros productos de etanercept que ofrezcan esta opción.

La dosis de etanercept para pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que tengan un peso inferior a 62,5 kg se les debe pautar la dosis, con exactitud, en mg/kg utilizando el polvo y el disolvente para solución inyectable o el polvo para solución inyectable (ver debajo las pautas de dosis específicas para cada una de las indicaciones). A los pacientes con un peso igual o superior a 62,5 kg se les pauta la dosis utilizando jeringas precargadas a dosis fijas o la pluma precargada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de etanercept en niños menores de 2 años.

No se dispone de datos.

Artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) administrados dos veces a la semana, mediante inyección subcutánea, con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) administrados una vez a la semana. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 4 meses.

Para niños con AIJ, con peso inferior a 25 kg, puede ser más apropiado utilizar un vial de 10 mg.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea (ver sección 5.1).

En general, etanercept no se debe utilizar en niños menores de 2 años para la indicación de artritis idiopática juvenil.

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)

La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.

Si está indicada una repetición del tratamiento con Benepali, se deben seguir las pautas sobre la duración del mismo anteriormente indicadas. La dosis debe ser 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

En general, etanercept no se debe utilizar en niños menores de 6 años para la indicación de psoriasis en placas.

Forma de administración

Benepali es para uso subcutáneo (ver sección 6.6).

En la sección 7, “Instrucciones de uso”, del prospecto, se incluyen instrucciones detalladas para la administración.

En la sección 3 del prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre dosificación no intencionada o variaciones en la pauta, incluyendo dosis olvidadas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Sepsis o riesgo de sepsis.

En pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, no debe iniciarse el tratamiento con Benepali.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Se debe evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento con Benepali, teniendo en cuenta que la media de la semivida de eliminación de etanercept es aproximadamente 70 horas (rango 7 a 300 horas).

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis, e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis con el uso de etanercept (ver sección 4.8). Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos). En algunos casos no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el retraso en el tratamiento apropiado y en ocasiones la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con Benepali. Se debe suspender la administración de Benepali si un paciente desarrolla una infección grave. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de etanercept en

pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso de Benepali en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o con trastornos subyacentes que pudieran predisponer a los pacientes a infecciones, tales como diabetes avanzada o mal controlada.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis activa, incluyendo tuberculosis miliar, y tuberculosis con localización extra-pulmonar en pacientes en tratamiento con etanercept.

Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva (“latente”) antes de empezar el tratamiento con Benepali. Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con una historia personal de tuberculosis o un posible contacto previo con la tuberculosis y previas y/o actuales terapias inmunosupresoras. Los estudios de detección adecuados, por ejemplo análisis de tuberculina en piel y radiografía de tórax, deben realizarse a todos los pacientes (deben aplicarse las recomendaciones locales). Se recomienda que se registre en la Tarjeta de Información del Paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los prescriptores del riesgo de un resultado falso negativo en la prueba de tuberculina en piel, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

No se debe iniciar la terapia con Benepali si se diagnostica una tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva (“latente”), debe iniciarse un tratamiento para la tuberculosis latente con una terapia anti-tuberculosis antes del inicio del tratamiento con Benepali, y de acuerdo a las recomendaciones locales. En esta situación, el balance riesgo/beneficio de la terapia con Benepali debe ser considerado cuidadosamente.

Se debe informar a todos los pacientes que deben consultar con su médico si aparecen signos o síntomas que sugieran tuberculosis (por ejemplo tos persistente, pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Benepali.

Reactivación de la hepatitis B

Se ha notificado la reactivación de hepatitis B en pacientes que estuvieron previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) y habían recibido tratamiento concomitante con antagonistas del TNF, incluyendo etanercept. Estas notificaciones incluyen casos de reactivación de hepatitis B en pacientes que eran anticuerpos antiHBc positivos, pero antígeno HBs negativos. Se deberá realizar un análisis al paciente para determinar la presencia de infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento con Benepali. En el caso de los pacientes cuyo resultado para la infección por VHB sea positivo, se recomienda consultar a un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B. Debe actuarse con precaución cuando se administre Benepali a pacientes previamente infectados por el VHB. Se debe monitorizar a estos pacientes durante todo el tratamiento, y durante varias semanas después de finalizarlo, para detectar síntomas y signos de una infección activa por VHB. No se dispone de datos adecuados de pacientes infectados por VHB y tratados con antivirales en combinación con antagonistas TNF. En los pacientes que desarrollen una infección por VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Benepali e iniciarse un tratamiento antiviral efectivo junto con el tratamiento de apoyo apropiado.

Empeoramiento de la hepatitis C

Se han notificado casos de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes en tratamiento con etanercept. Se debe utilizar Benepali con precaución en pacientes con historial de hepatitis C.

Tratamiento concomitante con anakinra

La administración concomitante de etanercept y anakinra se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones graves y neutropenia en comparación con la administración sola de etanercept. Esta

combinación no ha demostrado incremento del beneficio clínico. Por tanto, no se recomienda el uso combinado de Benepali y anakinra (ver las secciones 4.5 y 4.8).

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda (ver sección 4.5).

Reacciones alérgicas

Se han observado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas a la administración de etanercept. Las reacciones alérgicas han incluido angioedema y urticaria: se han producido reacciones graves. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, la terapia con Benepali debe interrumpirse inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas TNF, incluyendo etanercept, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. En un ensayo con 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con etanercept, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, disminución de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectoras.

Dos pacientes con artritis idiopática juvenil desarrollaron infección por varicela y signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvieron sin secuelas. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con Benepali y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela Zoster.

La seguridad y eficacia de etanercept en pacientes con inmunosupresión no ha sido evaluada.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)

Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de poscomercialización (ver sección 4.8).

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el periodo de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del TNF. En el periodo poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria, de larga evolución y de alta actividad, que complica la estimación del riesgo.

Sobre la base del conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias hematopoyéticas o de tumores sólidos en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se considera la terapia con antagonistas del TNF para pacientes con una historia de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

En el periodo de poscomercialización, se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia \leq 18 años de edad), incluyendo etanercept. Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias

raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse un riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel

Se han notificado melanomas y cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo etanercept. De manera muy infrecuente, se han notificado casos post-comercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes, especialmente de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Combinando los resultados de ensayos clínicos controlados, se observaron más casos de NMSC en los pacientes que recibieron etanercept en comparación con los pacientes control, particularmente en los pacientes con psoriasis.

Vacunas

No deben administrarse vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con Benepali. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que reciben etanercept. En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo 184 pacientes adultos con artritis psoriásica también recibieron una vacuna polisacárida neumocócica multivalente en la semana 4. En este ensayo la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron etanercept fueron capaces de generar una respuesta inmune efectiva de células B a la vacuna polisacárida neumocócica, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente inferiores y pocos pacientes duplicaron los títulos en comparación con pacientes que no recibieron etanercept, de lo cual se desconoce el significado clínico.

Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con Benepali puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes (ver sección 4.8).

Reacciones hematológicas

En pacientes tratados con etanercept se han notificado raramente casos de pancitopenia y muy raramente casos de anemia aplásica, algunos con resultado mortal. Se debe tener precaución en pacientes tratados con Benepali los cuales tengan un historial de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes y los padres/cuidadores deben ser advertidos de que si el paciente desarrolla signos y síntomas que sugieren la existencia de discrasias sanguíneas o infecciones (como por ejemplo, fiebre persistente, odinofagia, hematomas, sangrado y palidez) mientras están tratándose con Benepali deben informar inmediatamente a su médico. Estos pacientes deberán ser estudiados urgentemente incluyendo un recuento de células sanguíneas completo. Si se confirma una discrasia sanguínea, se deberá interrumpir el tratamiento con Benepali.

Trastornos neurológicos

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con etanercept (ver sección 4.8). Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluidos síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Benepali a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Terapia combinada

En un ensayo clínico controlado de dos años de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide, la combinación de etanercept y metotrexato, no evidenció hallazgos inesperados sobre la seguridad, y el perfil de seguridad de etanercept cuando se administra con metotrexato fue similar a los perfiles notificados en los ensayos de etanercept y metotrexato solos. Están en marcha ensayos a largo plazo para evaluar la seguridad de la combinación. La seguridad a largo plazo cuando etanercept se administra en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs), no ha sido establecida.

No se ha estudiado el uso de etanercept en combinación con otras terapias sistémicas o fototerapia para el tratamiento de la psoriasis.

Insuficiencia renal y hepática

Basado en datos farmacocinéticos (ver sección 5.2), en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se requiere ajuste de dosis; la experiencia clínica en este tipo de pacientes es limitada.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Los médicos deben tener precaución cuando se use Benepali en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Ha habido informes post-comercialización sobre empeoramiento de la ICC, con y sin factores de precipitación identificables, en pacientes que están tomando etanercept. También se han observado casos raros (< 0,1 %) de ICC *de novo*, incluyendo ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad. Dos grandes ensayos clínicos en los que se estaba evaluando el uso de etanercept en el tratamiento de la ICC terminaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia. Aunque no es concluyente, los datos de uno de estos ensayos sugieren una posible tendencia al empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con etanercept.

Hepatitis alcohólica

En un ensayo fase II, aleatorizado, controlado con placebo de 48 pacientes hospitalizados tratados con etanercept o placebo para hepatitis alcohólica de moderada a grave, etanercept no fue eficaz y la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con etanercept fue significativamente superior tras 6 meses. En consecuencia, Benepali no debe usarse en pacientes para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener cuidado cuando utilicen Benepali en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica de moderada a grave.

Granulomatosis de Wegener

En un ensayo controlado con placebo, en el que 89 pacientes adultos fueron tratados con etanercept en adición a la terapia estándar (incluyendo ciclofosfamida o metotrexato y glucocorticoides) para una duración media de 25 meses, no se ha demostrado que etanercept sea un tratamiento eficaz para la granulomatosis de Wegener. La incidencia de neoplasias no cutáneas de diferentes tipos fue significativamente más elevada en pacientes tratados con etanercept que en pacientes del grupo de control. No se recomienda Benepali para el tratamiento de la granulomatosis.

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

En pacientes que reciben medicamentos para la diabetes, se ha observado hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con etanercept, necesiéndose una reducción de los medicamentos antidiabéticos en algunos de estos pacientes.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En un ensayo fase III en artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, no hubo diferencias globales en reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que han recibido etanercept en comparación con pacientes más jóvenes. De todas formas, se debe tener precaución cuando se trata a ancianos y con particular atención con respecto a la ocurrencia de infecciones.

Población pediátrica

Vacunas

Se recomienda que, si es posible, los pacientes pediátricos sean vacunados de acuerdo a los calendarios de vacunación previstos, antes de iniciar el tratamiento con etanercept (ver más arriba el apartado de Vacunas).

Benepali contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 25 mg; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tratamiento concomitante con anakinra

Se ha observado que los pacientes adultos en tratamiento con etanercept y anakinra tienen una tasa superior de infecciones graves en comparación con los pacientes en tratamiento solo con etanercept o solo con anakinra (datos históricos).

Además, en un ensayo doble ciego, controlado con placebo realizado en pacientes adultos que estaban en tratamiento con metotrexato, se ha observado que en los pacientes en tratamiento con etanercept y anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con etanercept (ver secciones 4.4 y 4.8). La combinación etanercept y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda (ver sección 4.4).

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

En un ensayo clínico con pacientes adultos que estaban recibiendo una dosis establecida de sulfasalazina, a la cual se le añadió etanercept, los pacientes en el grupo de combinación experimentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de glóbulos blancos en comparación con los grupos tratados con etanercept o sulfasalazina solos. El significado clínico de esta interacción es desconocido. Los médicos deben tener cuidado cuando consideren el tratamiento combinado con sulfasalazina.

Sin interacción

En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando etanercept se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos o metotrexato (para recomendaciones de vacunación, ver sección 4.4).

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas en ensayos con metotrexato, digoxina o warfarina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con Benepali y hasta 3 semanas después de interrumpir el tratamiento.

Embarazo

En estudios de desarrollo de toxicidad llevados a cabo en ratas y conejos no se observó evidencia de daño fetal o neonatal en ratas debido a etanercept. Los efectos de etanercept sobre el embarazo se han investigado en dos estudios observacionales de cohortes. En un estudio observacional se observó una mayor tasa de defectos congénitos importantes al comparar los embarazos en los que existió una exposición a etanercept (n = 370) durante el primer trimestre, frente a los embarazos en los que no existió exposición a etanercept ni a otros antagonistas del TNF (n = 164) (odds ratio ajustada: 2,4; IC del 95%: 1,0-5,5). Los tipos de defectos congénitos importantes fueron consistentes con los que se notificaron con mayor frecuencia en la población general, y no se identificaron patrones de anomalías concretos. No se observaron cambios en las tasas de abortos espontáneos, nacidos muertos o malformaciones leves. En otro estudio observacional de registros médicos de varios países que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres tratadas con etanercept durante los primeros 90 días de embarazo (n = 425) con aquellas tratadas con medicamentos no biológicos (n = 3.497), no se observó un aumento en el riesgo de defectos congénitos importantes (*odds ratio* [OR] sin ajustar = 1,22, IC del 95%: 0,79-1,90; OR ajustada = 0,96, IC del 95%: 0,58-1,60 tras el ajuste por país, enfermedad materna, número de partos, edad de la madre y tabaquismo al comienzo del embarazo). Este estudio también mostró que no se incrementaban los riesgos de defectos congénitos menores, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los bebés nacidos de mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. Benepali sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Etanercept atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de niños nacidos de pacientes mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. Se desconoce la repercusión clínica de este hecho; sin embargo, los lactantes pueden presentar un aumento del riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de Benepali administrada a la madre.

Lactancia

En ratas lactantes, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. La información limitada de las publicaciones médicas indica que se ha detectado etanercept a niveles bajos en la leche humana. Se podría considerar el uso de etanercept durante la lactancia teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Si bien se espera que la exposición sistémica en lactantes sea baja debido a que etanercept se degrada en gran medida en el tracto gastrointestinal, se dispone de datos limitados sobre la exposición sistémica en lactantes. Por lo tanto, se podría considerar la administración a lactantes de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) de madres en tratamiento con etanercept, a las 16 semanas tras la interrupción de la lactancia (o en un momento anterior si los niveles séricos de etanercept del lactante son indetectables).

Fertilidad

No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad peri y postnatal de etanercept, ni tampoco de los efectos de etanercept sobre la fertilidad y la capacidad reproductiva.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

La influencia de etanercept sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el lugar de punción), infecciones (tales como infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), cefalea, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.

Se han notificado también reacciones adversas graves con etanercept. Los antagonistas de TNF, como etanercept, afectan al sistema inmune, y su utilización puede afectar a las defensas del organismo frente a infecciones y cáncer. Las infecciones graves afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con etanercept. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias con el uso de etanercept, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).

Así mismo también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de etanercept, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

Tabla de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización.

Dentro del Sistema de la Clasificación de Órganos, las reacciones adversas están listadas por orden de frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutáneas)*		Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana,, sepsis e infecciones parasitarias)*	Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por <i>Legionella</i>)*		Reactivación de la hepatitis B, infección por <i>Listeria</i>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Cáncer de piel no-melanoma* (ver sección 4.4)	Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4), Sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplásica*	Histiocitosis hematófaga (síndrome de activación macrófaga)*
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos*	Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva)	Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis		Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 4.4), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria		

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy raras <1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
				crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver sección 4.4), convulsiones		
Trastornos oculares			Uveítis, escleritis			
Trastornos cardiacos			Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ver sección 4.4)	Insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición (ver sección 4.4)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)*		
Trastornos gastrointestinales			Enfermedad inflamatoria intestinal			
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas aumentadas*	Hepatitis autoinmune*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción	Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad eritema multiforme, reacciones liquenoides)	Necrolisis epidérmica tóxica	

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus		
Trastornos renales y urinarios						Glomerulonefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)*	Pirexia				

*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

Descripción reacciones adversas seleccionadas

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con etanercept en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con etanercept en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con etanercept. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con etanercept. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con etanercept, en los ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

En un grupo de 7.416 pacientes tratados con etanercept en ensayos clínicos de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis se notificaron 18 linfomas.

Durante el periodo poscomercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) (ver sección 4.4).

Reacciones en la zona de inyección

Los pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con etanercept tuvieron una incidencia de reacciones en la zona de inyección significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo (36% frente a 9%). Las reacciones en la zona de inyección ocurrieron normalmente en el primer mes.

La duración media fue aproximadamente de 3 a 5 días. En los grupos tratados con etanercept, la mayoría de las reacciones en la zona de inyección no fueron tratadas; de los pacientes a los que se les administró tratamiento, la mayoría recibió preparaciones tópicas, tales como corticosteroides, o antihistamínicos orales. Adicionalmente, algunos pacientes desarrollaron reacciones de recuerdo en la zona de inyección, caracterizadas por una reacción cutánea en la zona de inyección más reciente, así como por la aparición simultánea de reacciones en zonas de inyección previas. Estas reacciones fueron generalmente transitorias y no se repitieron con el tratamiento.

En los ensayos controlados en pacientes con psoriasis en placas, aproximadamente el 13,6% de los pacientes tratados con etanercept desarrollaron reacciones en la zona de inyección durante las primeras 12 semanas de tratamiento frente al 3,4% de los pacientes tratados con placebo.

Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados con placebo no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con etanercept durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con etanercept en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con etanercept combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de etanercept con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

En los ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, en psoriasis en placas, no hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con etanercept y los tratados con placebo. Las infecciones graves ocurridas en pacientes tratados con etanercept incluyen celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, fascitis por *streptococos*, miositis, shock séptico, diverticulitis y abscesos. En los ensayos doble ciego y abiertos en artritis psoriásica, se notificó un caso de 1 paciente que presentó una infección grave (neumonía).

Durante el uso de etanercept se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con etanercept en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas) (ver sección 4.4). El tratamiento con Benepali puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con etanercept, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zoster), bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron etanercept. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia post-comercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver sección 4.4).

Autoanticuerpos

En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados, el porcentaje de

pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos ($\geq 1:40$) fue superior en los pacientes tratados con etanercept (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti ADN de doble cadena fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con etanercept frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo *Crithidia luciliae* (3% de los pacientes tratados con etanercept frente a ningún paciente de los tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con etanercept que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con etanercept sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Ha habido casos raros de pacientes, incluyendo pacientes con factor reumatoide positivo, que han desarrollado otros autoanticuerpos junto a un síndrome tipo lupus o a erupciones compatibles clínicamente, y tras la realización de biopsia, con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide.

Pancitopenia y anemia aplásica

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte (ver sección 4.4).

Enfermedad pulmonar intersticial

En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Tratamiento concomitante con anakinra

En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron un tratamiento concomitante con etanercept y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron solo etanercept, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales $< 1.000/\text{mm}^3$). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Enzimas hepáticas aumentadas

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia: poco frecuente). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas fue del 4,18% (frecuencia: frecuente).

Hepatitis autoinmune

En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,02% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune fue del 0,24% (frecuencia poco frecuente).

Población pediátrica

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos. En los siguientes párrafos se

comentan las diferencias con adultos y otras consideraciones especiales.

Los tipos de infecciones observados en los ensayos clínicos realizados en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 18 años con artritis idiopática juvenil, fueron generalmente de leves a moderados y concordaban con los comúnmente observados en la población pediátrica ambulatoria. Entre las reacciones adversas graves notificadas se incluyen varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica, que se resolvió sin secuelas (ver también sección 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I, e infección en tejidos blandos y en heridas post-operatorias.

En un ensayo realizado en niños con artritis idiopática juvenil, de edades comprendidas entre 4 y 17 años, 43 de 69 niños (62%) experimentaron una infección mientras recibían etanercept durante 3 meses de ensayo (Parte 1, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fue similar en los 58 pacientes que completaron los 12 meses de la fase de extensión abierta. Los tipos y la proporción de acontecimientos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron similares a las observadas en los ensayos con etanercept en pacientes adultos con artritis reumatoide, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron etanercept durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1,7 acontecimientos por paciente año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por paciente año), dolor abdominal (19%, 0,74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por paciente año).

Se notificaron 4 casos de síndrome de activación macrófaga en ensayos clínicos en artritis idiopática juvenil.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas

En un ensayo de 48 semanas en 211 niños de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis pediátrica en placas, los acontecimientos adversos notificados fueron similares a los observados en ensayos anteriores en adultos con psoriasis en placas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, no se observó toxicidad limitante de la dosis. La dosis más alta evaluada ha sido una dosis de carga inicial intravenosa de 32 mg/m² seguida de dosis subcutánea de 16 mg/m² administradas dos veces a la semana. Un paciente con artritis reumatoide se autoadministró por error 62 mg de etanercept subcutáneo dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar efectos adversos. No se conoce ningún antídoto para etanercept.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), código ATC: L04AB01

Benepali es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citoquina dominante en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide. También se han encontrado niveles elevados de TNF en la membrana sinovial y placas psoriásicas de pacientes con artritis psoriásica y en el suero y el tejido sinovial de pacientes con espondilitis anquilosante. En psoriasis en placas, la infiltración por células inflamatorias incluyendo las células T conduce al incremento de los niveles de TNF en lesiones psoriásicas comparadas con los niveles en la piel no involucrada. Etanercept es un inhibidor competitivo de la unión del TNF a sus receptores de superficie celular, y, por ello, inhibe la actividad biológica del TNF. El TNF y la linfoxina son citoquinas proinflamatorias que se unen a dos receptores de superficie diferentes: los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR) 55-kilodalton (p55) y 75-kilodalton (p75). Ambos TNFR existen de forma natural unidos a la membrana y en forma soluble. Se cree que los TNFR solubles regulan la actividad biológica del TNF.

El TNF y la linfoxina existen predominantemente como homotrímeros, dependiendo su actividad biológica del entrecruzamiento de los TNFR de la superficie celular. Los receptores solubles diméricos, tales como etanercept poseen mayor afinidad por el TNF que los receptores monoméricos y son inhibidores competitivos considerablemente más potentes de la unión del TNF a sus receptores celulares. Además, la utilización de una región Fc de inmunoglobulina como elemento de fusión en la construcción de un receptor dimérico la dota de una vida media sérica más larga.

Mecanismo de acción

Gran parte de la patología articular en la artritis reumatoide y espondilitis anquilosante y de la patología cutánea en psoriasis en placas, está mediada por moléculas proinflamatorias ligadas a una red controlada por el TNF. Se piensa que el mecanismo de acción del etanercept es la inhibición competitiva de la unión del TNF al TNFR de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF provocando que el TNF sea biológicamente inactivo. El etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales que regulan a la baja (por ejemplo, citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que se inducen o regulan por el TNF.

Eficacia clínica y seguridad

Esta sección presenta datos de cuatro ensayos controlados aleatorizados en pacientes adultos con artritis reumatoide, un ensayo en pacientes adultos con artritis psoriásica, un ensayo en pacientes adultos con espondilitis anquilosante, dos ensayos en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica, cuatro ensayos en pacientes adultos con psoriasis en placas, tres ensayos en artritis idiopática juvenil y un ensayo en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

Pacientes adultos con artritis reumatoide

La eficacia de etanercept fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El ensayo evaluó 234 pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) activa, que habían fracasado al tratamiento previo con, al menos, uno pero no más de cuatro, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs). Se administraron dosis subcutáneas de 10 mg o 25 mg de etanercept o placebo, dos veces a la semana durante 6 meses consecutivos. Los resultados de este ensayo controlado se expresaron en forma de porcentaje de mejoría de la artritis reumatoide utilizando los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

La respuesta ACR20 y 50 a los 3 y 6 meses, fue mayor en los pacientes tratados con etanercept que en los pacientes tratados con placebo (ACR20: etanercept 62% y 59%, placebo 23% y 11% a los 3 y 6 meses respectivamente; ACR50: etanercept 41% y 40%, placebo 8% y 5% a los 3 y 6 meses respectivamente; $p < 0,01$ etanercept vs placebo en todos los puntos de tiempo para las respuestas ACR20 y ACR50).

Aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron etanercept alcanzaron una respuesta ACR70 en el mes 3 y 6, en comparación con menos del 5% de los pacientes en el grupo placebo. Entre los pacientes que recibieron etanercept, las respuestas clínicas aparecieron, generalmente, entre la primera y segunda semana desde el inicio del tratamiento y prácticamente siempre ocurrieron en tres meses. Se

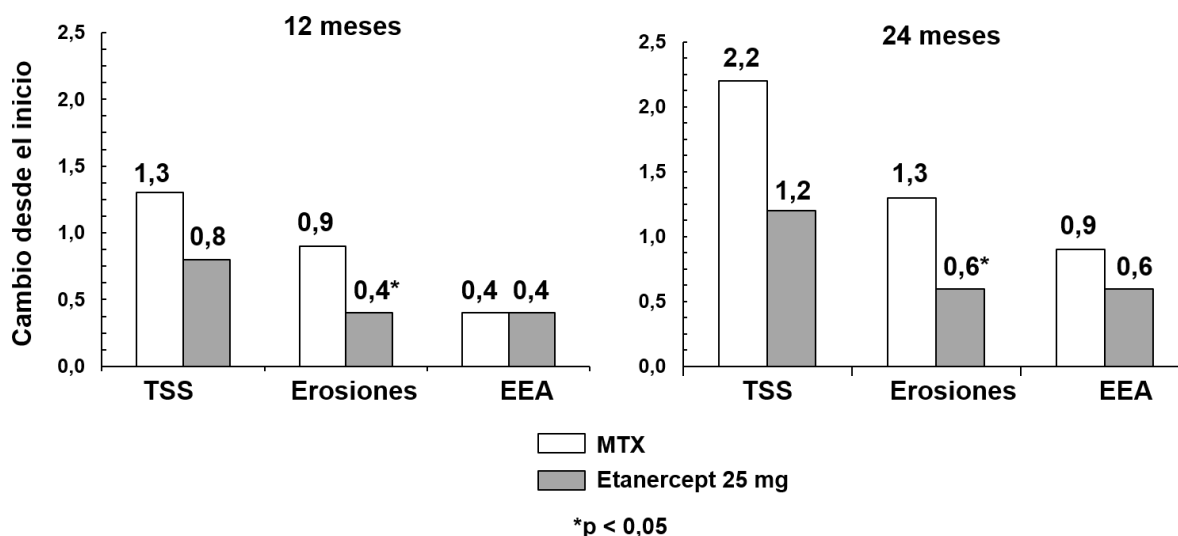
observó una relación dosis respuesta; los resultados con 10 mg fueron intermedios entre el placebo y la dosis de 25 mg. Etanercept fue significativamente mejor que el placebo en todos los componentes de los criterios de la ACR, así como en otras medidas de actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide, no incluidas en los criterios de respuesta de la ACR, como la rigidez matutina. Durante el ensayo, cada 3 meses se administró un Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) que incluye parámetros de discapacidad, vitalidad, salud mental, estado general de salud y subdominios del estado de salud asociado a la artritis. Todos los subdominios del cuestionario HAQ mejoraron en los pacientes tratados con etanercept a los 3 y 6 meses en comparación con los pacientes control.

Después de la interrupción de etanercept, los síntomas de la artritis generalmente reaparecieron en un mes. La reintroducción del tratamiento con etanercept después de interrupciones de hasta 24 meses resultó en la misma magnitud de respuesta que los pacientes que recibieron etanercept sin interrupción del tratamiento en base a los resultados de los ensayos abiertos. Se han observado respuestas duraderas continuadas de hasta 10 años en los ensayos abiertos de extensión del tratamiento cuando los pacientes recibieron etanercept sin interrupción.

La eficacia de etanercept se comparó con la de metotrexato en un ensayo, aleatorizado, controlado con comparador activo, con evaluaciones radiográficas ciegas como variable primaria de evaluación en 632 pacientes adultos con artritis reumatoide activa (< 3 años de duración), que no habían recibido nunca antes tratamiento con metotrexato. Se administraron dosis de 10 o 25 mg de etanercept por vía subcutánea (SC) dos veces por semana durante 24 meses. Las dosis de metotrexato se fueron aumentando desde 7,5 mg/semana hasta un máximo de 20 mg/semana durante las primeras 8 semanas del ensayo, manteniéndose hasta los 24 meses. La mejoría clínica incluyendo un comienzo de acción de 2 semanas conseguida con 25 mg de etanercept, fue similar a la observada en los ensayos previos, y se mantuvo hasta 24 meses. En la visita de inicio, los pacientes presentaron un grado moderado de discapacidad, con puntuaciones medias de HAQ de 1,4 a 1,5. El tratamiento con etanercept 25 mg produjo una mejora sustancial a los 12 meses, con un 44% aproximadamente de pacientes que alcanzaron una puntuación normal de HAQ (menor a 0,5). Este beneficio se mantuvo en el segundo año del ensayo.

En este ensayo, se evaluó radiográficamente el daño estructural en las articulaciones, expresándose como cambio en la prueba de puntuación total de Sharp (TSS) y en sus componentes, la puntuación de la erosión y la puntuación del Estrechamiento del Espacio Articular (EEA). Las radiografías de manos/muñecas y pies se leyeron en la visita de inicio y a los 6, 12 y 24 meses. La dosis de etanercept de 10 mg presentó de forma consistente un efecto menor que la de 25 mg sobre el daño estructural. Etanercept 25 mg fue significativamente superior a metotrexato en términos de erosión tanto a los 12 como a los 24 meses. Las diferencias en TSS y EEA no fueron estadísticamente significativas entre metotrexato y etanercept 25 mg. Los resultados se muestran en la figura que aparece a continuación.

Progresión radiográfica: comparación de etanercept vs metotrexato en pacientes con AR de < 3 años de duración



En otro ensayo controlado con comparador activo doble-ciego, aleatorizado, en pacientes con AR tratados con etanercept en monoterapia (25 mg dos veces por semana), metotrexato en monoterapia (7,5 a 20 mg por semana, siendo 20 mg la dosis media), y la combinación de etanercept y metotrexato iniciada concomitantemente, se compararon la eficacia clínica, la seguridad y la progresión radiográfica en 682 pacientes adultos con artritis reumatoide activa de 6 meses a 20 años de duración (mediana 5 años) que tuvieron una respuesta no satisfactoria a al menos 1 fármaco modificador de la enfermedad (FARMEs) distinto de metotrexato.

Los pacientes en el grupo de etanercept en combinación con metotrexato tuvieron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 y mejoras de las escalas DAS y HAQ significativamente mayores, a las 24 y a las 52 semanas, que los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento en monoterapia (los resultados se muestran en la tabla a continuación). Después de 24 meses de tratamiento, también se observaron ventajas significativas con la administración de etanercept en combinación con metotrexato, al compararla con la administración de ambos, etanercept y metotrexato, como monoterapia.

Resultados de eficacia clínica a los 12 meses: comparación de etanercept vs metotrexato vs etanercept en combinación con metotrexato en pacientes con AR de 6 meses a 20 años de duración

Variable		Metotrexato (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotrexato (n = 231)
Respuestas ACR ^a	ACR20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, Φ}
	ACR50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, Φ}
	ACR70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, Φ}
DAS	(Índice ^b) Basal	5,5	5,7	5,5
	(Índice ^b) Semana 52	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remisión ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Basal	1,7	1,7	1,8
	Semana 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Los pacientes que no completaron los 12 meses en el ensayo fueron considerados como pacientes no respondedores.

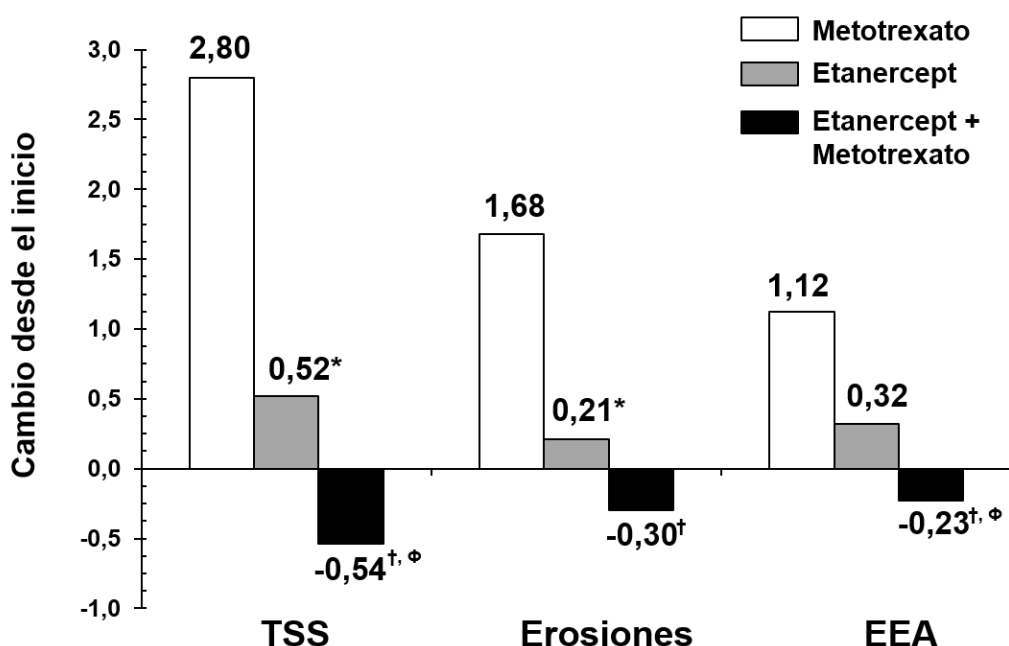
^b Los valores para DAS (escala de actividad de la enfermedad) son valores medios.

° La remisión se define como DAS < 1,6.

Valores p de comparación de pares: † = p < 0,05 para comparaciones de etanercept + metotrexato vs metotrexato y Φ = p < 0,05 para comparaciones de etanercept + metotrexato vs etanercept.

La progresión radiográfica a los 12 meses fue significativamente menor en el grupo de etanercept que en el grupo de metotrexato, mientras que la combinación fue significativamente mejor que cualquiera de los grupos de monoterapia en lo relativo al entretimiento de la progresión radiográfica (ver la figura siguiente).

Progresión radiográfica: comparación de etanercept vs metotrexato vs etanercept en combinación con metotrexato en pacientes con AR de 6 meses a 20 años de duración (resultados a los 12 meses)



Valores p de comparación de pares: * = p < 0,05 para comparaciones de etanercept vs metotrexato, † = p < 0,05 para comparaciones de etanercept + metotrexato vs metotrexato y Φ = p < 0,05 para comparaciones de etanercept + metotrexato vs etanercept.

Después de 24 meses de tratamiento, también se observaron ventajas significativas con la administración de etanercept en combinación con metotrexato, al compararla con la administración de ambos, etanercept y metotrexato, en monoterapia. De forma similar, también se observaron, después de 24 meses de tratamiento, ventajas significativas del tratamiento con etanercept en monoterapia frente al tratamiento con metotrexato en monoterapia.

En un análisis, en el que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el ensayo por cualquier motivo habían progresado, el porcentaje de pacientes que no experimentó una progresión (cambio en TSS ≤ 0,5) a los 24 meses fue mayor en el grupo de etanercept en combinación con metotrexato, comparado con los grupos de etanercept en monoterapia y de metotrexato en monoterapia (62%, 50% y 36%, respectivamente; p < 0,05). La diferencia entre los grupos de etanercept en monoterapia y metotrexato en monoterapia también fue significativa (p < 0,05). Las tasas de ausencia de progresión, entre los pacientes del ensayo que completaron el periodo total de 24 meses de tratamiento, fueron de un 78%, 70% y 61%, respectivamente.

La seguridad y eficacia de 50 mg de etanercept (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administrados una vez a la semana fue evaluada en un ensayo doble ciego controlado con placebo en 420 pacientes con artritis reumatoide activa. En este ensayo, 53 pacientes recibieron placebo, 214 pacientes recibieron 50 mg de etanercept una vez a la semana y 153 pacientes recibieron 25 mg de etanercept

dos veces a la semana. Los perfiles de seguridad y eficacia de los dos regímenes de tratamiento de etanercept fueron comparables en la semana 8 en lo que se refiere a los efectos sobre los signos y síntomas de artritis reumatoide; los datos a 16 semanas no mostraron comparabilidad (ni inferioridad) entre los dos regímenes.

Pacientes adultos con artritis psoriásica

Se evaluó la eficacia de etanercept en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 205 pacientes con artritis psoriásica. Los pacientes tenían entre 18 y 70 años de edad y tenían artritis psoriásica activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas) en al menos una de las siguientes formas: (1) afectación interfalángica distal (IFD); (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoides y presencia de psoriasis); (3) artritis mutilante; (4) artritis psoriásica asimétrica; o (5) tipo espondilitis anquilosante. Los pacientes también tenían psoriasis en placas con una lesión valorable ≥ 2 cm de diámetro.

Los pacientes habían sido tratados previamente con AINEs (86%), FARMES (80%) y corticosteroides (24%). Los pacientes que en ese momento estaban en tratamiento con metotrexato (estables durante 2 o más meses) pudieron continuar a una dosis estable igual o inferior a 25 mg/semana de metotrexato. Se administraron 2 veces a la semana dosis SC de 25 mg de etanercept (en base a los ensayos de búsqueda de dosis en pacientes con artritis reumatoide) o placebo durante 6 meses. Una vez finalizado el ensayo doble ciego, los pacientes pudieron participar en un ensayo de extensión, abierto, a largo plazo, durante un periodo máximo de 2 años.

Las respuestas clínicas se expresaron como porcentajes de pacientes que consiguieron la respuesta ACR20, 50 y 70 y porcentajes con mejora en el criterio de respuesta de artritis psoriásica (PsARC). La tabla siguiente resume los resultados.

Respuestas de pacientes con artritis psoriásica en un ensayo controlado con placebo

Respuesta artritis psoriásica		Porcentaje de pacientes	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Mes 3	15	59 ^b
	Mes 6	13	50 ^b
ACR 50	Mes 3	4	38 ^b
	Mes 6	4	37 ^b
ACR 70	Mes 3	0	11 ^b
	Mes 6	1	9 ^c
PsARC	Mes 3	31	72 ^b
	Mes 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanercept SC dos veces a la semana

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

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

Las respuestas clínicas entre pacientes con artritis psoriásica que recibieron etanercept fueron visibles en la primera visita (4 semanas) y se mantuvieron a lo largo de los 6 meses de tratamiento. Etanercept resultó significativamente mejor que placebo en todas las determinaciones de actividad de la enfermedad ($p < 0,001$), y las respuestas fueron similares con y sin tratamiento concomitante con metotrexato. Se evaluó la calidad de vida de los pacientes con artritis psoriásica en cada momento utilizando el índice de discapacidad del HAQ. El resultado del índice de discapacidad resultó significativamente mejorado en todo momento en los pacientes con artritis psoriásica tratados con etanercept en relación con los tratados con placebo ($p < 0,001$).

En el ensayo de artritis psoriásica se evaluaron las alteraciones radiográficas. Se obtuvieron radiografías de las manos y de las muñecas al comienzo del ensayo, y a los 6, 12 y 24 meses. En la tabla que se incluye a continuación, se presenta la TSS modificada a los 12 meses. En un análisis, en el que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el ensayo por cualquier motivo,

habían progresado, el porcentaje de pacientes que no experimentó una progresión (cambio en TSS $\leq 0,5$) a los 12 meses fue mayor en el grupo de etanercept, en comparación con el grupo de placebo (73% vs 47%, respectivamente, $p \leq 0,001$). El efecto de etanercept sobre la progresión radiográfica se mantuvo en los pacientes que continuaron el tratamiento durante el segundo año. En los pacientes con afectación poliarticular simétrica de las articulaciones, se observó un enlentecimiento del desarrollo del daño de las articulaciones periféricas.

Cambio anual medio (SE), desde la visita de inicio, según la puntuación total de Sharp

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

SE = error estándar

^a p = 0,0001

El tratamiento con Etanercept produjo una mejoría en la función física durante el periodo doble ciego, manteniéndose dicho beneficio durante el periodo máximo de exposición a largo plazo de hasta 2 años.

No existen datos suficientes sobre la eficacia de etanercept, en los pacientes que presentan artropatías tipo artritis psoriásica mutilante y artropatías tipo espondilitis anquilosante, debido al reducido número de pacientes estudiados.

No se ha realizado ningún ensayo en pacientes con artritis psoriásica, utilizando el régimen de dosificación de 50 mg una vez a la semana. La evidencia sobre la eficacia del régimen de dosificación de una vez a la semana en esta población de pacientes se ha basado en los datos procedentes del ensayo llevado a cabo en pacientes con espondilitis anquilosante.

Pacientes adultos con espondilitis anquilosante

La eficacia de etanercept en la espondilitis anquilosante se evaluó en 3 ensayos aleatorizados, doble ciego, en los que se comparó la administración de 25 mg de etanercept dos veces a la semana frente a placebo. Un total de 401 pacientes fueron incluidos en el ensayo, de los cuales 203 fueron tratados con etanercept. El mayor de estos ensayos (n = 277) incluyó a pacientes de edades comprendidas entre 18 y 70 años y que tenían espondilitis anquilosante activa definida según los marcadores de la escala analógica visual (EAV) de ≥ 30 para un promedio de duración e intensidad de rigidez matutina y marcadores de la escala analógica visual ≥ 30 para al menos 2 de los siguientes 3 parámetros: evaluación global del paciente; la media de la escala analógica visual para dolor de espalda nocturno y dolor de espalda total; media de 10 preguntas sobre el índice funcional de espondilitis anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: BASFI). Los pacientes que recibieron FARMES, AINEs o corticosteroides pudieron continuar con ellos a dosis estables. No se incluyeron en el ensayo pacientes con anquilosis completa de la columna. Se administraron por vía subcutánea dosis de 25 mg de etanercept (en base a los ensayos de búsqueda de dosis en pacientes con artritis reumatoide) o placebo dos veces por semana durante 6 meses en 138 pacientes.

La variable primaria de eficacia (ASAS 20) se definió como mejoría $\geq 20\%$ en al menos 3 de los 4 parámetros (evaluaciones globales del paciente, dolor de espalda, BASFI e inflamación) en la evaluación de espondilitis anquilosante (ASAS) y ausencia de deterioro en el parámetro restante. Las respuestas ASAS 50 y ASAS 70 utilizaron los mismos criterios con mejorías del 50% o del 70%, respectivamente.

Comparado con placebo, el tratamiento con etanercept dio lugar a mejoras significativas en la respuesta ASAS 20, ASAS 50 y ASAS 70, a las dos semanas del inicio del tratamiento.

Respuestas de pacientes con espondilitis anquilosante en un ensayo controlado con placebo

Respuesta espondilitis anquilosante	Porcentaje de pacientes	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 semanas	22	46 ^a
3 meses	27	60 ^a
6 meses	23	58 ^a
ASAS 50		
2 semanas	7	24 ^a
3 meses	13	45 ^a
6 meses	10	42 ^a
ASAS 70		
2 semanas	2	12 ^b
3 meses	7	29 ^b
6 meses	5	28 ^b

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

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

Entre los pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron etanercept, las respuestas clínicas fueron evidentes en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de los 6 meses de tratamiento. Las respuestas fueron similares tanto en los pacientes que estaban recibiendo tratamientos concomitantes al inicio del estudio, como en los que no.

En los dos ensayos más pequeños de espondilitis anquilosante se obtuvieron resultados similares.

En un cuarto ensayo, se evaluó la seguridad y la eficacia de 50 mg de etanercept (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administrados una vez a la semana frente a etanercept 25 mg administrado dos veces a la semana, en un ensayo doble ciego, controlado con placebo en 356 pacientes que padecían espondilitis anquilosante activa. Los perfiles de seguridad y de eficacia de los regímenes de 50 mg una vez a la semana y de 25 mg dos veces a la semana fueron similares.

Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica

Ensayo 1

La eficacia de etanercept en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (SpAax-nr) se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. En el ensayo se evaluó a 215 pacientes adultos (población por intención de tratar modificada) con SpAax-nr activa (de entre 18 y 49 años), definida como aquellos pacientes que cumplían los criterios de clasificación de ASAS de la espondiloartritis axial, pero no cumplían los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA. Los pacientes también debían presentar una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINEs. En el periodo doble ciego, los pacientes recibieron 50 mg semanales de etanercept o placebo durante 12 semanas. La variable primaria de eficacia (ASAS 40) se definió como mejoría del 40% en al menos tres de los cuatro parámetros de ASAS y ausencia de deterioro en el parámetro restante. Al periodo doble ciego le siguió un periodo abierto en el que todos los pacientes recibieron 50 mg semanales de etanercept durante un periodo de hasta 92 semanas adicionales. Mediante resonancia magnética (IRM) se obtuvieron imágenes de la articulación sacroilíaca y la columna vertebral con el fin de evaluar la inflamación, en la visita de inicio y en las semanas 12 y 104.

Comparado con placebo, el tratamiento con etanercept dio como resultado mejorías estadísticamente significativas en las respuestas ASAS 40, ASAS 20 y ASAS 5/6. También se observó una mejoría significativa en las respuestas ASAS remisión parcial y BASDAI 50. En la tabla siguiente figuran los resultados de la semana 12.

Respuesta de eficacia en el ensayo de SpAax-nr controlado con placebo: porcentaje de pacientes que alcanzaron las variables

Repuestas clínicas doble ciego en la semana 12	Placebo n = entre 106 y 109*	Etanercept n = entre 103 y 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS remisión parcial	11,9	24,8 ^c
BASDAI*** 50	23,9	43,8 ^b

*Algunos pacientes no proporcionaron datos completos para todas las variables

**ASAS=Sociedad Internacional de Evaluación de las Espondiloartritis

***Índice de Bath de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ y c: $< 0,05$, respectivamente entre etanercept y placebo

En la semana 12 se produjo una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación SPARCC (Consortio de Investigación de la Espondiloartritis de Canadá) para la articulación sacroilíaca, determinada mediante IRM, en los pacientes que recibían etanercept. El cambio promedio ajustado desde la visita de inicio fue de 3,8 para los pacientes tratados con etanercept ($n = 95$) frente a 0,8 para los pacientes tratados con placebo ($n = 105$) ($p < 0,001$). En la semana 104, el cambio promedio desde la visita de inicio en la puntuación SPARCC determinada mediante IRM para los pacientes tratados con etanercept fue de 4,64 para la articulación sacroilíaca ($n=153$) y 1,40 para la columna vertebral ($n=154$).

Comparado con placebo, etanercept mostró una mejoría, desde la visita de inicio hasta la semana 12, estadística y significativamente mayor en la mayoría de las evaluaciones de calidad de vida relacionada con la salud y de la función física, incluyendo el BASFI (Índice Funcional de Bath de la Espondilitis Anquilosante), la puntuación de estado de salud global del cuestionario EuroQol 5D y la puntuación del componente físico del cuestionario SF-36.

Las repuestas clínicas entre los pacientes con SpAax-nr que recibieron etanercept fueron evidentes en la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de los 2 años de tratamiento. La mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud y de la función física también se mantuvo a lo largo de los 2 años de tratamiento. Los datos a los 2 años no revelaron nuevos hallazgos sobre la seguridad. En la semana 104,8 los pacientes evolucionaron a una puntuación bilateral de grado 2 por rayos X en columna de acuerdo al sistema de graduación propuesto por los criterios de Nueva York modificados, indicativo de espondiloartropatía axial.

Ensayo 2

Este ensayo multicéntrico, abierto, en fase 4, de 3 periodos evaluó la retirada y el retratamiento con etanercept en pacientes con SpAax nr activa que alcanzaron una respuesta adecuada (enfermedad inactiva definida como proteína C reactiva [PCR] de la escala de la actividad de la enfermedad en la espondilitis anquilosante [ASDAS, por sus siglas en inglés] inferior a 1,3) después de 24 semanas de tratamiento.

209 pacientes adultos con SpAax-nr activa (de 18 a 49 años de edad), definida como aquellos pacientes que cumplían los criterios de clasificación de la evaluación de la Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis (ASAS) para la espondiloartritis axial (pero no cumplían los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA), con resultados positivos en la IRM (inflamación activa en la IRM que sugiere fuertemente sacroileítis asociada con SpA) y/o hsPCR positiva (definida como PCR de alta sensibilidad [hsCRP] >3 mg/l), y síntomas activos definidos como una PCR de la ASDAS mayor o igual a 2,1 en la visita de selección recibieron 50 mg semanales de etanercept sin enmascaramiento y un AINE de base estable a la dosis antiinflamatoria tolerada óptima durante 24 semanas en el periodo 1. Los pacientes también debían presentar una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINE. En la semana 24, 119 (57%) pacientes alcanzaron inactividad de la enfermedad y entraron en el periodo 2, fase de retirada de 40 semanas en la que los

pacientes interrumpieron el tratamiento con etanercept, pero mantuvieron el AINE de base. La variable de eficacia primaria fue la aparición de brotes de la enfermedad (definidos como una velocidad de sedimentación globular (VSG) de la ASDAS mayor o igual a 2,1) en las 40 semanas posteriores a la retirada de etanercept. Los pacientes con brote de la enfermedad se volvieron a tratar con 50 mg semanales de etanercept durante 12 semanas (periodo 3).

En el periodo 2, la proporción de pacientes que experimentaron ≥ 1 brote de la enfermedad aumentó del 22% (25/112) en la semana 4 al 67% (77/115) en la semana 40. En general, el 75% (86/115) de los pacientes experimentaron un brote de la enfermedad en cualquier momento en las 40 semanas posteriores a la retirada de etanercept.

La variable secundaria principal del ensayo 2 fue estimar el tiempo hasta el brote de la enfermedad después de la retirada de etanercept y, además, comparar el tiempo hasta el brote de la enfermedad con los pacientes del ensayo 1 que cumplieron con los requisitos de entrada en la fase de retirada del ensayo 2 y continuaron el tratamiento con etanercept.

La mediana del tiempo hasta el brote de la enfermedad posterior a la retirada de etanercept fue de 16 semanas (IC del 95%: 13-24 semanas). Menos del 25% de los pacientes en el ensayo 1 a quienes no se les retiró el tratamiento experimentaron un brote de la enfermedad durante las 40 semanas equivalentes al periodo 2 del ensayo 2. El tiempo hasta el brote de la enfermedad fue más corto y estadísticamente significativo en los pacientes que interrumpieron el tratamiento con etanercept (ensayo 2) en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento continuo con etanercept (ensayo 1), $p < 0,0001$.

De los 87 pacientes que entraron en el periodo 3 y fueron tratados nuevamente con 50 mg semanales de etanercept durante 12 semanas, el 62% (54/87) volvieron a alcanzar la inactividad de la enfermedad, y de éstos, el 50% la volvieron a alcanzar en un plazo de 5 semanas (IC del 95%: 4-8 semanas).

Pacientes adultos con psoriasis en placas

Se recomienda el uso de etanercept en la población de pacientes definida en la sección 4.1. En la población de estudio, los pacientes que “no han respondido a” se definen como los que presentan una respuesta insuficiente (PASI < 50 o PGA menos que bueno), o un empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, y que han recibido una dosis adecuada durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta a al menos uno de los tres principales tratamientos sistémicos disponibles.

No se ha evaluado la eficacia de etanercept frente a otras terapias sistémicas en pacientes con psoriasis de moderada a grave (que responden a otras terapias sistémicas) en ensayos que comparen directamente etanercept con otras terapias sistémicas. En cambio, se evaluó la eficacia y seguridad de etanercept en cuatro ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. La variable primaria de eficacia en los cuatro ensayos fue la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que alcanzaron el PASI 75 (esto es, al menos un 75% de mejoría en la Puntuación de Área de Psoriasis e Índice de Gravedad desde la visita de inicio) a las 12 semanas.

El ensayo 1 fue un ensayo en fase 2 en pacientes con psoriasis en placas activa, pero clínicamente controlada, en los que la superficie corporal afectada era $\geq 10\%$ y tenían una edad ≥ 18 años. Se aleatorizaron 112 pacientes que recibieron una dosis de 25 mg de etanercept ($n = 57$) o placebo ($n = 55$) dos veces a la semana durante 24 semanas.

El ensayo 2 evaluó 652 pacientes con psoriasis en placas crónica, utilizando los mismos criterios de inclusión que el ensayo 1 con la adición de una puntuación mínima del Área de Psoriasis e Índice de Gravedad (PASI) de 10 en la visita de selección. Se administró etanercept a dosis de 25 mg una vez a la semana, 25 mg dos veces a la semana o 50 mg dos veces a la semana durante 6 meses consecutivos. Durante las primeras 12 semanas del periodo de tratamiento doble ciego, los pacientes recibieron placebo o una de las tres dosis de etanercept antes mencionadas. Después de 12 semanas de

tratamiento, los pacientes del grupo placebo comenzaron el tratamiento ciego con etanercept (25 mg dos veces a la semana); los pacientes de los grupos de tratamiento con fármaco activo continuaron tratados hasta la semana 24 con la dosis a la que inicialmente fueron aleatorizados.

El ensayo 3 evaluó 583 pacientes y tuvo los mismos criterios de inclusión que el ensayo 2. Los pacientes en este ensayo recibieron una dosis de 25 mg o 50 mg de etanercept, o placebo dos veces a la semana durante 12 semanas; posteriormente todos los pacientes del ensayo pasaron a una fase abierta en la que recibieron 25 mg de etanercept dos veces a la semana durante 24 semanas adicionales.

El ensayo 4 evaluó 142 pacientes y tuvo los mismos criterios de inclusión que los ensayos 2 y 3. Los pacientes en este ensayo recibieron en la fase abierta una dosis de 50 mg de etanercept o placebo una vez a la semana, durante 12 semanas; posteriormente todos los pacientes del ensayo pasaron a una fase abierta en la que recibieron 50 mg de etanercept una vez a la semana durante 12 semanas adicionales.

En el ensayo 1, el grupo tratado con etanercept tuvo una proporción de pacientes con una respuesta PASI 75 significativamente mayor en la semana 12 (30%) en comparación con el grupo tratado con placebo (2%) ($p < 0,0001$). A las 24 semanas, el 56% de los pacientes del grupo tratado con etanercept había alcanzado el PASI 75 en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo. A continuación se muestran los resultados de los ensayos 2, 3 y 4.

Respuestas de pacientes con psoriasis en los ensayos 2, 3 y 4

Respuesta (%)	Ensayo 2					Ensayo 3			Ensayo 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg Bisemanales		50 mg Bisemanales			25 mg Bisemanales	50 mg Bisemanales		50 mg Semanales	50 mg Semanales
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
sem. 12	sem. 12	sem. 24 ^a	sem. 12	sem. 24 ^a	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , aclaramiento o casi aclaramiento	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ comparado con placebo

a No se realizaron comparaciones estadísticas frente a placebo en la semana 24 de los ensayos 2 y 4 porque el grupo placebo original comenzó recibiendo 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg semanales de etanercept desde la semana 13 a la semana 24.

b Evaluación Global Estática Dermatológica. Aclaramiento o casi aclaramiento definido como 0 o 1 sobre una escala de 0 a 5.

Entre los pacientes con psoriasis en placas que recibieron etanercept, respuestas significativas respecto a placebo fueron evidentes en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de las 24 semanas de terapia.

El ensayo 2 tuvo también un periodo de retirada del fármaco durante el cual a los pacientes que alcanzaron una mejoría de PASI de al menos un 50% en la semana 24 se les suspendió el tratamiento. Durante el periodo sin tratamiento, se evaluó la incidencia de rebotes (PASI \geq 150% desde la visita de inicio) y el tiempo hasta la recaída (definida como una pérdida de al menos la mitad de la mejoría alcanzada entre la visita de inicio y la semana 24). Durante el periodo de retirada, los síntomas de psoriasis volvieron gradualmente con una media de recurrencia de la enfermedad de 3 meses. No se

observó ningún efecto adverso grave relativo a la psoriasis ni empeoramiento de la enfermedad. Se observaron indicios que permiten avalar el beneficio del retratamiento con etanercept en pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento.

En el ensayo 3, la mayoría de los pacientes (77%) que fueron aleatorizados inicialmente a recibir 50 mg dos veces por semana y a los que se les redujo su dosis de etanercept en la semana 12 a 25 mg dos veces a la semana mantuvieron su respuesta PASI 75 a lo largo de la semana 36. En los pacientes que recibieron 25 mg dos veces a la semana a lo largo del ensayo, la respuesta PASI 75 continuó mejorando entre las semanas 12 a 36.

En el ensayo 4, el grupo tratado con etanercept tuvo una proporción superior de pacientes con PASI 75 en la semana 12 (38%) en comparación con el grupo tratado con placebo (2%) ($p < 0,0001$). Para pacientes que recibieron 50 mg una vez a la semana a lo largo del ensayo, las respuestas de eficacia siguieron mejorando y el 71% alcanzaron el PASI 75 en la semana 24.

En los ensayos abiertos a largo plazo (de hasta 34 meses) en los que se administró etanercept sin interrupción, las respuestas clínicas fueron mantenidas y la seguridad fue comparable a la observada en ensayos a corto plazo.

Un análisis de los datos de los ensayos clínicos no reveló ninguna característica basal de la enfermedad que ayudara a los médicos a seleccionar la opción de dosificación más apropiada (intermitente o continua). En consecuencia, la elección de la terapia intermitente o continua deberá basarse en el juicio del médico y las necesidades individuales del paciente.

Anticuerpos frente a etanercept

Se detectaron anticuerpos frente a etanercept en el suero de algunos sujetos tratados con etanercept. Estos anticuerpos eran generalmente no neutralizantes y transitorios. No parece que exista relación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

Población pediátrica

Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

La seguridad y eficacia de etanercept fue evaluada en un ensayo clínico en dos fases en 69 niños con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular que presentaban una variedad de formas de inicio de artritis idiopática juvenil (oligoartritis, oligoartritis y de aparición sistémica). Se incluyeron pacientes entre 4 y 17 años de edad con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular de moderada o grave, no respondedores o intolerantes a metotrexato; los pacientes permanecieron con una dosis estable de un único medicamento antiinflamatorio no esteroideo y/o prednisona ($< 0,2$ mg/kg/día o máximo de 10 mg). En la primera fase, todos los pacientes recibieron 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dosis) de etanercept por vía subcutánea dos veces a la semana. En la segunda fase, los pacientes con respuesta clínica al día 90 fueron aleatorizados para continuar recibiendo etanercept o recibir placebo durante cuatro meses y evaluar el brote de enfermedad. Las respuestas se midieron utilizando la escala ACR Pedi 30, definida como mejoría un 30% en al menos 3 de los 6 criterios y empeoramiento un 30% en no más de uno de los 6 criterios principales de respuesta en la AIJ, incluyendo el recuento de articulaciones activas, limitación de la movilidad, evaluación global del médico y del paciente/padre, evaluación funcional y velocidad de sedimentación globular (VSG). El brote de la enfermedad se definió como un empeoramiento de un 30% en 3 de los 6 criterios principales de la AIJ y mejoría un 30% en no más de uno de los 6 criterios principales y un mínimo de 2 articulaciones activas.

En la primera fase del ensayo, 51 de 69 pacientes (74%) demostraron respuesta clínica y entraron en la segunda fase. En la segunda fase, 6 de 25 pacientes (24%) de los que continuaron con etanercept experimentaron un brote de la enfermedad comparado con 20 de 26 pacientes (77%) de los que recibieron placebo ($p = 0,007$). Desde el inicio de la segunda fase, el tiempo medio hasta el brote de la enfermedad fue de 116 días para los pacientes que recibieron etanercept y de 28 días para los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes que demostraron respuesta clínica a los 90 días y entraron en la segunda fase del ensayo, algunos de los que continuaron con etanercept siguieron mejorando desde el mes 3 hasta el 7, mientras que los que recibieron placebo no mejoraron.

En un estudio de extensión de seguridad abierto, 58 pacientes provenientes del estudio anteriormente descrito (de 4 años de edad en el momento de su inclusión en el estudio) continuaron recibiendo etanercept durante un periodo de hasta 10 años. La tasa de efectos adversos y de infecciones graves no aumentó con la exposición a largo plazo.

La seguridad a largo plazo del tratamiento con etanercept en monoterapia (n = 103), etanercept en combinación con metotrexato (n = 294), o metotrexato en monoterapia (n = 197) fue evaluada durante un periodo de 3 años a partir de un registro de 594 niños con artritis idiopática juvenil de edades comprendidas entre 2 y 18 años, 39 de los cuales tenían de 2 a 3 años. En general, se notificaron más frecuentemente infecciones en los pacientes tratados con etanercept en comparación con aquellos que estaban en tratamiento con metotrexato en monoterapia (3,8% frente a un 2%), siendo las infecciones asociadas con el uso de etanercept de naturaleza más grave.

En otro estudio de fase abierta y de un solo brazo (n = 127), 60 pacientes con oligoartritis extendida (OE) (15 pacientes de edades entre 2 y 4 años, 23 pacientes de edades entre 5 y 11 años y 22 pacientes de edades entre 12 y 17 años), 38 pacientes con artritis relacionada con entesitis (de edades entre 12 y 17 años), y 29 pacientes con artritis psoriásica (de edades entre 12 y 17 años) fueron tratados con etanercept a dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana y durante un periodo de 12 semanas. En cada uno de los subtipos de AIJ, la mayoría de los pacientes cumplieron los criterios ACR Pedi 30 y demostraron una mejoría clínica en las variables secundarias, tales como el número de articulaciones dolorosas y la evaluación global del médico. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de AIJ.

De los 127 pacientes del estudio original, 109 participaron en el estudio de extensión abierto y fueron seguidos durante 8 años **adicionales durante un total de 10 años**. Al final del estudio de extensión, 84/109 (77%) pacientes habían completado el estudio, de los cuales 27 (25%) seguían recibiendo etanercept; 7 (6%) se habían retirado del tratamiento debido a baja actividad/inactividad de la enfermedad; 5 (5%) habían reiniciado el tratamiento con etanercept después de una retirada anterior del tratamiento; y 45 (41%) habían parado la administración de etanercept (pero permanecían bajo observación); mientras que 25/109 (23%) pacientes abandonaron de forma permanente el estudio. Las mejoras en el estado clínico alcanzadas en el estudio original generalmente se mantuvieron en todas las variables de eficacia durante todo el periodo de seguimiento. Los pacientes a los que se administraba etanercept podían acceder a un periodo de retirada y retratamiento opcional una vez durante el estudio de extensión en base a la opinión del investigador sobre la respuesta clínica. Treinta pacientes entraron en el periodo de retirada. Se notificó que 17 pacientes tuvieron un brote (definido como $\geq 30\%$ de empeoramiento en al menos 3 de los 6 criterios de la ACR Pedi con $\geq 30\%$ de mejora en no más de 1 de los 6 criterios restantes y un mínimo de 2 articulaciones activas); el tiempo medio hasta el brote después de la retirada de etanercept fue de 190 días. Trece pacientes tuvieron un retratamiento y el tiempo medio hasta el retratamiento desde la retirada se estimó en 274 días. Debido a la pequeña cantidad de datos en estos puntos, estos resultados deberían interpretarse con precaución.

El perfil de seguridad fue consistente con el observado en el estudio original.

En pacientes con artritis idiopática juvenil, no se han realizado ensayos para evaluar los efectos de la continuación del tratamiento con etanercept en aquellos que no respondieron después de 3 meses de tratamiento. Además, tampoco se han realizado estudios para evaluar los efectos de la reducción de la dosis recomendada de etanercept tras su uso a largo plazo en pacientes con AIJ.

Pacientes pediátricos con psoriasis en placas

La eficacia de etanercept se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 211 pacientes pediátricos de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis en placas de moderada a grave (definido por una puntuación sPGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$ y PASI ≥ 12). Los pacientes que entraron en el estudio presentaban antecedentes de tratamiento con fototerapia o terapia sistémica, o no habían sido controlados adecuadamente con terapia tópica.

Los pacientes recibieron etanercept 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg) o placebo una vez a la semana durante 12 semanas. En la semana 12, un mayor número de pacientes aleatorizados a tratamiento con etanercept presentaron respuestas de eficacia positiva (Ej, PASI 75) frente a los pacientes aleatorizados a placebo.

Resultados a las 12 semanas en psoriasis pediátrica en placas

	Etanercept 0.8 mg/kg una vez a la semana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “aclaramiento” o “mínimo”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviaturas: sPGA-static Physician Global Assessment

a.p < 0,0001 comparado con placebo

Después del periodo de tratamiento doble ciego de 12 semanas, todos los pacientes recibieron 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg) de etanercept una vez a la semana durante 24 semanas adicionales. Las respuestas observadas durante la fase abierta son similares a las observadas en el periodo doble ciego.

Durante el periodo aleatorizado de retirada, experimentaron recaída de la enfermedad (pérdida de respuesta PASI 75) un número significativamente mayor de pacientes realeatorizados a placebo frente a los pacientes realeatorizados a etanercept. Con tratamiento continuado, las respuestas se mantuvieron hasta 48 semanas.

La seguridad y eficacia de etanercept 0,8 mg/kg (hasta 50 mg) una vez a la semana, fue evaluada en un ensayo de extensión de fase abierta con 181 pacientes pediátricos con psoriasis en placa durante un periodo de 2 años, así como en el estudio de 48 semanas descrito anteriormente. La experiencia a largo plazo con etanercept fue generalmente comparable a la del estudio original de 48 semanas, y no reveló ningún hallazgo nuevo de seguridad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los valores séricos de etanercept se determinaron por un método de inmunoensayo enzimático ligado a enzimas (ELISA), este método puede detectar productos de degradación de reactivos de ELISA así como el compuesto patrón.

Absorción

Etanercept se absorbe lentamente desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones en el estado de equilibrio estacionario sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de etanercept, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, y el área bajo la curva (AUC) fue de $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$.

Alcanzado el estado estacionario, las medias de los perfiles de concentración sérica en los pacientes con artritis reumatoide tratados fueron C_{max} de 2,4 mg/l frente a 2,6 mg/l, C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l y el área bajo la curva (AUC) parcial de $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$ vs $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$ para 50 mg de etanercept una vez a la semana (n = 21) vs 25 mg de etanercept dos veces a la semana (n = 16), respectivamente. En un ensayo abierto, cruzado, dos brazos de tratamiento, de dosis única, en voluntarios sanos, etanercept

administrado como una inyección única de 50 mg/ml resultó ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/ml.

En un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con espondilitis anquilosante, las AUCs en estado estacionario de etanercept fueron de $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ y $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, en el caso de 50 mg de etanercept administrado una vez a la semana ($n = 154$) y 25 mg de etanercept administrados dos veces a la semana ($n = 148$), respectivamente.

Distribución

Para describir la curva concentración - tiempo de etanercept, se requiere una curva biexponencial. El volumen central de distribución de etanercept es 7,6 l, mientras que el volumen de distribución en el estado estacionario es de 10,4 l.

Eliminación

Etanercept se elimina lentamente del organismo. La semivida es larga, aproximadamente 70 horas. El aclaramiento en pacientes con artritis reumatoide es de aproximadamente 0,066 L/h, algo inferior al valor de 0,11 L/h observado en voluntarios sanos. Además, la farmacocinética de etanercept en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y psoriasis en placas es similar.

Aparentemente, no existe diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres.

Linealidad

La proporcionalidad de la dosis no ha sido formalmente evaluada, pero no hay saturación aparente del aclaramiento a lo largo del rango de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Aunque tras la administración de etanercept marcado radiactivamente a pacientes y voluntarios hay eliminación de radiactividad en orina, en pacientes con insuficiencia renal aguda no se observó un aumento de las concentraciones de etanercept. La presencia de insuficiencia renal no requiere un cambio en la dosificación.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática aguda no se observó un aumento de las concentraciones de etanercept. La presencia de insuficiencia hepática no requiere un cambio en la dosificación.

Pacientes de edad avanzada

El impacto de la edad avanzada en la farmacocinética se ha estudiado en un análisis de las concentraciones séricas de etanercept en esta población. El aclaramiento y volumen estimados, en pacientes entre 65 y 87 años, fueron similares a los de los pacientes menores de 65 años de edad.

Población pediátrica

Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

En un ensayo con etanercept en artritis idiopática juvenil de curso poliarticular se administró a 69 pacientes (de edades entre 4 y 17 años), 0,4 mg de etanercept/kg dos veces a la semana durante 3 meses. Los perfiles de concentraciones séricas fueron similares a los encontrados en pacientes adultos con artritis reumatoide. Los niños de menor edad (4 años de edad) presentaron una reducción en el aclaramiento (el aclaramiento aumentó cuando se normalizó por el peso) comparado con los niños de mayor edad (12 años de edad) y adultos. La simulación de dosis sugiere que mientras los niños mayores (10-17 años de edad) tendrán niveles séricos cercanos a los observados en adultos, los niños menores tendrán niveles apreciablemente más bajos.

Pacientes pediátricos con psoriasis en placas

Se administró 0,8 mg/kg (hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana) de etanercept una vez a la semana hasta un máximo de 48 semanas, a pacientes pediátricos con psoriasis en placas (de 4 a 17 años). El rango medio de concentraciones séricas en estado estacionario fue de 1,6 a 2,1 µg/ml a las 12, 24 y 48 semanas. Estas concentraciones medias en pacientes pediátricos con psoriasis en placas fueron similares a las concentraciones observadas en pacientes con artritis idiopática juvenil (tratados con 0,4 mg/kg de etanercept dos veces a la semana, hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana) Estas concentraciones medias fueron similares a las observadas en pacientes adultos con psoriasis en placa tratados con 25 mg de etanercept dos veces a la semana.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios toxicológicos con etanercept, no se observó toxicidad dependiente de la dosis o en el órgano diana. A partir de una batería de estudios *in vitro* e *in vivo* se llegó a la conclusión de que etanercept no era genotóxico. Debido al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores, no se realizaron estudios de carcinogenicidad ni valoraciones estándar de la fertilidad y toxicidad postnatal con etanercept.

Etanercept no induce letalidad o signos notables de toxicidad en el ratón o en la rata después de una dosis única subcutánea de 2.000 mg/kg o después de una dosis única intravenosa de 1.000 mg/kg. Etanercept no muestra toxicidad dosis limitante u órgano específica en el mono cynomolgus después de administraciones subcutáneas, dos veces en semana durante 4 o 26 semanas consecutivas a una dosis (15 mg/kg) que resulta en un área bajo curva (AUC) basada en concentraciones séricas que fueron unas 27 veces mayores que las que se obtienen en humanos a la dosis recomendada de 25 mg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Cloruro sódico
Fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato
Fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Mantener las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Después de retirar la jeringa de la nevera, espere aproximadamente 30 minutos para que la solución de Benepali en la jeringa alcance la temperatura ambiente. No la caliente de ninguna otra forma. A continuación, se recomienda el uso inmediato.

Benepali puede ser conservado a una temperatura máxima de 30°C durante un único periodo de hasta 31 días; tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. Benepali se debe desechar si no ha sido usado en los 31 días siguientes a su retirada de la nevera.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa de vidrio transparente (tipo I) precargada, provista de una aguja de acero inoxidable con un capuchón de goma y de un émbolo de goma que contiene 0,51 ml de solución.

Benepali está disponible en envases que contienen 4 jeringas precargadas, envases múltiples que contienen 8 jeringas precargadas (2 envases de 4) y envases múltiples que contienen 24 jeringas precargadas (6 envases de 4).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Antes de administrar la inyección, se debe esperar hasta que la jeringa precargada de Benepali, para un solo uso, alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). El capuchón de la aguja no debe retirarse mientras se espera a que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente. La solución debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido y puede contener pequeñas partículas de proteína translúcidas o blancas.

En la sección 7, “Instrucciones de uso”, del prospecto, se incluyen instrucciones detalladas para la administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización 14/enero/2016
Fecha de la última renovación: 18/noviembre/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benepali 50 mg solución inyectable en jeringa precargada
Benepali 50 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

50 mg de solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 50 mg de etanercept.

50 mg de solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 50 mg de etanercept.

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

La solución es entre transparente y ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido, y está formulada a un pH de $6,2 \pm 0,3$. La osmolalidad de la solución es de 325 ± 35 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

Benepali, en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada.

Benepali puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado.

Benepali también está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato.

Benepali, solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

Artritis idiopática juvenil

Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica

Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, ha sido inadecuada. Se ha demostrado que etanercept mejora la función física en pacientes con artritis psoriásica, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante

Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica grave en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Psoriasis en placas

Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA) (ver sección 5.1).

Psoriasis pediátrica en placas

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Benepali debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica o psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas. A los pacientes tratados con Benepali se les debe dar la Tarjeta de Información del Paciente.

Benepali está disponible en presentaciones de 25 y 50 mg.

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada es 50 mg de etanercept administrados una vez a la semana (ver sección 5.1).

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica

La dosis recomendada es 50 mg de etanercept administrados una vez a la semana.

Para todas las indicaciones mencionadas anteriormente, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación

del tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente si el paciente no ha respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada de etanercept es de 50 mg administrados una vez a la semana.

Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Benepali debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos (ver sección 5.1). El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Benepali está indicada, deben seguirse las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser 50 mg una vez a la semana.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

No se requiere ajuste de la dosis.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis. La posología y administración es la misma que la de adultos de 18 a 64 años de edad.

Población pediátrica

Benepali solo está disponible como jeringa precargada de 25 mg, jeringa precargada de 50 mg y pluma precargada de 50 mg.

Por tanto, no es posible administrar Benepali a los pacientes pediátricos que necesiten una dosis inferior a los 25 mg o 50 mg completos. Los pacientes pediátricos que necesiten una dosis diferente a los 25 mg o 50 mg completos no deben ser tratados con Benepali. Si se necesita una dosis alternativa se deberán usar otros productos de etanercept que ofrezcan esta opción.

La dosis de etanercept para pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que tengan un peso inferior a 62,5 kg se les debe pautar la dosis, con exactitud, en mg/kg utilizando el polvo y el disolvente para solución inyectable o el polvo para solución inyectable (ver debajo las pautas de dosis específicas para cada una de las indicaciones). A los pacientes con un peso igual o superior a 62,5 kg se les pauta la dosis utilizando jeringas precargadas a dosis fijas o la pluma precargada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de etanercept en niños menores de 2 años.

No se dispone de datos.

Artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) administrados dos veces a la semana, mediante inyección subcutánea, con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) administrados una vez a la semana. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 4 meses.

Para niños con AIJ, con peso inferior a 25 kg, puede ser más apropiado utilizar un vial de 10 mg.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea (ver sección 5.1).

En general, etanercept no se debe utilizar en niños menores de 2 años para la indicación de artritis idiopática juvenil.

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)

La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.

Si está indicada una repetición del tratamiento con Benepali, se deben seguir las pautas sobre la duración del mismo anteriormente indicadas. La dosis debe ser 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

En general, etanercept no se debe utilizar en niños menores de 6 años para la indicación de psoriasis en placas.

Forma de administración

Benepali es para uso subcutáneo (ver sección 6.6).

En la sección 7, “Instrucciones de uso”, del prospecto, se incluyen instrucciones detalladas para la administración.

En la sección 3 del prospecto se facilitan instrucciones detalladas sobre dosificación no intencionada o variaciones en la pauta, incluyendo dosis olvidadas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Sepsis o riesgo de sepsis.

En pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, no debe iniciarse el tratamiento con Benepali.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Se debe evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento con Benepali, teniendo en cuenta que la media de la semivida de eliminación de etanercept es aproximadamente 70 horas (rango 7 a 300 horas).

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis, e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis con el uso de etanercept (ver sección 4.8). Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos). En algunos casos no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el retraso en el tratamiento apropiado y en ocasiones la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con Benepali. Se debe suspender la administración de Benepali si un paciente desarrolla una infección grave. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de etanercept en

pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso de Benepali en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o con trastornos subyacentes que pudieran predisponer a los pacientes a infecciones, tales como diabetes avanzada o mal controlada.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis activa, incluyendo tuberculosis miliar, y tuberculosis con localización extra-pulmonar en pacientes en tratamiento con etanercept.

Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva (“latente”) antes de empezar el tratamiento con Benepali. Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con una historia personal de tuberculosis o un posible contacto previo con la tuberculosis y previas y/o actuales terapias inmunosupresoras. Los estudios de detección adecuados, por ejemplo análisis de tuberculina en piel y radiografía de tórax, deben realizarse a todos los pacientes (deben aplicarse las recomendaciones locales). Se recomienda que se registre en la Tarjeta de Información del Paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los prescriptores del riesgo de un resultado falso negativo en la prueba de tuberculina en piel, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

No se debe iniciar la terapia con Benepali si se diagnostica una tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva (“latente”), debe iniciarse un tratamiento para la tuberculosis latente con una terapia anti-tuberculosis antes del inicio del tratamiento con Benepali, y de acuerdo a las recomendaciones locales. En esta situación, el balance riesgo/beneficio de la terapia con Benepali debe ser considerado cuidadosamente.

Se debe informar a todos los pacientes que deben consultar con su médico si aparecen signos o síntomas que sugieran tuberculosis (por ejemplo tos persistente, pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Benepali.

Reactivación de la hepatitis B

Se ha notificado la reactivación de hepatitis B en pacientes que estuvieron previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) y habían recibido tratamiento concomitante con antagonistas del TNF, incluyendo etanercept. Estas notificaciones incluyen casos de reactivación de hepatitis B en pacientes que eran anticuerpos antiHBc positivos, pero antígeno HBs negativos. Se deberá realizar un análisis al paciente para determinar la presencia de infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento con Benepali. En el caso de los pacientes cuyo resultado para la infección por VHB sea positivo, se recomienda consultar a un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B. Debe actuarse con precaución cuando se administre Benepali a pacientes previamente infectados por el VHB. Se debe monitorizar a estos pacientes durante todo el tratamiento, y durante varias semanas después de finalizarlo, para detectar síntomas y signos de una infección activa por VHB. No se dispone de datos adecuados de pacientes infectados por VHB y tratados con antivirales en combinación con antagonistas TNF. En los pacientes que desarrollen una infección por VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Benepali e iniciarse un tratamiento antiviral efectivo junto con el tratamiento de apoyo apropiado.

Empeoramiento de la hepatitis C

Se han notificado casos de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes en tratamiento con etanercept. Se debe utilizar Benepali con precaución en pacientes con historial de hepatitis C.

Tratamiento concomitante con anakinra

La administración concomitante de etanercept y anakinra se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones graves y neutropenia en comparación con la administración sola de etanercept. Esta

combinación no ha demostrado incremento del beneficio clínico. Por tanto, no se recomienda el uso combinado de Benepali y anakinra (ver las secciones 4.5 y 4.8).

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda (ver sección 4.5).

Reacciones alérgicas

Se han observado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas a la administración de etanercept. Las reacciones alérgicas han incluido angioedema y urticaria: se han producido reacciones graves. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, la terapia con Benepali debe interrumpirse inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas TNF, incluyendo etanercept, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. En un ensayo con 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con etanercept, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, disminución de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectoras.

Dos pacientes con artritis idiopática juvenil desarrollaron infección por varicela y signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvieron sin secuelas. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con Benepali y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela Zoster.

La seguridad y eficacia de etanercept en pacientes con inmunosupresión no ha sido evaluada.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)

Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de post-comercialización (ver sección 4.8).

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el periodo de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del TNF. En el periodo post-comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria, de larga evolución y de alta actividad, que complica la estimación del riesgo.

Sobre la base del conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias hematopoyéticas o de tumores sólidos en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se considera la terapia con antagonistas del TNF para pacientes con una historia de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

En el periodo de post-comercialización, se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia \leq 18 años de edad), incluyendo etanercept. Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias

raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse un riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel

Se han notificado melanomas y cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo etanercept. De manera muy infrecuente, se han notificado casos post-comercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes, especialmente de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Combinando los resultados de ensayos clínicos controlados, se observaron más casos de NMSC en los pacientes que recibieron etanercept en comparación con los pacientes control, particularmente en los pacientes con psoriasis.

Vacunas

No deben administrarse vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con Benepali. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que reciben etanercept. En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo 184 pacientes adultos con artritis psoriásica también recibieron una vacuna polisacárida neumocócica multivalente en la semana 4. En este ensayo la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron etanercept fueron capaces de generar una respuesta inmune efectiva de células B a la vacuna polisacárida neumocócica, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente inferiores y pocos pacientes duplicaron los títulos en comparación con pacientes que no recibieron etanercept, de lo cual se desconoce el significado clínico.

Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con Benepali puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes (ver sección 4.8).

Reacciones hematológicas

En pacientes tratados con etanercept se han notificado raramente casos de pancitopenia y muy raramente casos de anemia aplásica, algunos con resultado mortal. Se debe tener precaución en pacientes tratados con Benepali los cuales tengan un historial de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes y los padres/cuidadores deben ser advertidos de que si el paciente desarrolla signos y síntomas que sugieren la existencia de discrasias sanguíneas o infecciones (como por ejemplo, fiebre persistente, odinofagia, hematomas, sangrado y palidez) mientras están tratándose con Benepali deben informar inmediatamente a su médico. Estos pacientes deberán ser estudiados urgentemente incluyendo un recuento de células sanguíneas completo. Si se confirma una discrasia sanguínea, se deberá interrumpir el tratamiento con Benepali.

Trastornos neurológicos

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con etanercept (ver sección 4.8). Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluidos síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Benepali a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Terapia combinada

En un ensayo clínico controlado de dos años de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide, la combinación de etanercept y metotrexato, no evidenció hallazgos inesperados sobre la seguridad, y el perfil de seguridad de etanercept cuando se administra con metotrexato fue similar a los perfiles notificados en los ensayos de etanercept y metotrexato solos. Están en marcha ensayos a largo plazo para evaluar la seguridad de la combinación. La seguridad a largo plazo cuando etanercept se administra en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs), no ha sido establecida.

No se ha estudiado el uso de etanercept en combinación con otras terapias sistémicas o fototerapia para el tratamiento de la psoriasis.

Insuficiencia renal y hepática

Basado en datos farmacocinéticos (ver sección 5.2), en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se requiere ajuste de dosis; la experiencia clínica en este tipo de pacientes es limitada.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Los médicos deben tener precaución cuando se use Benepali en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Ha habido informes post-comercialización sobre empeoramiento de la ICC, con y sin factores de precipitación identificables, en pacientes que están tomando etanercept. También se han observado casos raros (< 0,1 %) de ICC *de novo*, incluyendo ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad. Dos grandes ensayos clínicos en los que se estaba evaluando el uso de etanercept en el tratamiento de la ICC terminaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia. Aunque no es concluyente, los datos de uno de estos ensayos sugieren una posible tendencia al empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con etanercept.

Hepatitis alcohólica

En un ensayo fase II, aleatorizado, controlado con placebo de 48 pacientes hospitalizados tratados con etanercept o placebo para hepatitis alcohólica de moderada a grave, etanercept no fue eficaz y la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con etanercept fue significativamente superior tras 6 meses. En consecuencia, Benepali no debe usarse en pacientes para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener cuidado cuando utilicen Benepali en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica de moderada a grave.

Granulomatosis de Wegener

En un ensayo controlado con placebo, en el que 89 pacientes adultos fueron tratados con etanercept en adición a la terapia estándar (incluyendo ciclofosfamida o metotrexato y glucocorticoides) para una duración media de 25 meses, no se ha demostrado que etanercept sea un tratamiento eficaz para la granulomatosis de Wegener. La incidencia de neoplasias no cutáneas de diferentes tipos fue significativamente más elevada en pacientes tratados con etanercept que en pacientes del grupo de control. No se recomienda Benepali para el tratamiento de la granulomatosis.

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

En pacientes que reciben medicamentos para la diabetes, se ha observado hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con etanercept, necesiéndose una reducción de los medicamentos antidiabéticos en algunos de estos pacientes.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En un ensayo fase III en artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, no hubo diferencias globales en reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que han recibido etanercept en comparación con pacientes más jóvenes. De todas formas, se debe tener precaución cuando se trata a ancianos y con particular atención con respecto a la ocurrencia de infecciones.

Población pediátrica

Vacunas

Se recomienda que, si es posible, los pacientes pediátricos sean vacunados de acuerdo a los calendarios de vacunación previstos, antes de iniciar el tratamiento con etanercept (ver más arriba el apartado de Vacunas).

Benepali contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 50 mg; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tratamiento concomitante con anakinra

Se ha observado que los pacientes adultos en tratamiento con etanercept y anakinra tienen una tasa superior de infecciones graves en comparación con los pacientes en tratamiento solo con etanercept o solo con anakinra (datos históricos).

Además, en un ensayo doble ciego, controlado con placebo realizado en pacientes adultos que estaban en tratamiento con metotrexato, se ha observado que en los pacientes en tratamiento con etanercept y anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con etanercept (ver secciones 4.4 y 4.8). La combinación etanercept y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda (ver sección 4.4).

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

En un ensayo clínico con pacientes adultos que estaban recibiendo una dosis establecida de sulfasalazina, a la cual se le añadió etanercept, los pacientes en el grupo de combinación experimentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de glóbulos blancos en comparación con los grupos tratados con etanercept o sulfasalazina solos. El significado clínico de esta interacción es desconocido. Los médicos deben tener cuidado cuando consideren el tratamiento combinado con sulfasalazina.

Sin interacción

En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando etanercept se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), analgésicos o metotrexato (para recomendaciones de vacunación, ver sección 4.4).

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas en ensayos con metotrexato, digoxina o warfarina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con Benepali y hasta 3 semanas después de interrumpir el tratamiento.

Embarazo

En estudios de desarrollo de toxicidad llevados a cabo en ratas y conejos no se observó evidencia de daño fetal o neonatal en ratas debido a etanercept. Los efectos de etanercept sobre el embarazo se han investigado en dos estudios observacionales de cohortes. En un estudio observacional se observó una mayor tasa de defectos congénitos importantes al comparar los embarazos en los que existió una exposición a etanercept (n = 370) durante el primer trimestre, frente a los embarazos en los que no existió exposición a etanercept ni a otros antagonistas del TNF (n = 164) (odds ratio ajustada: 2,4; IC del 95%: 1,0-5,5). Los tipos de defectos congénitos importantes fueron consistentes con los que se notificaron con mayor frecuencia en la población general, y no se identificaron patrones de anomalías concretos. No se observaron cambios en las tasas de abortos espontáneos, nacidos muertos o malformaciones leves. En otro estudio observacional de registros médicos de varios países que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres tratadas con etanercept durante los primeros 90 días de embarazo (n = 425) con aquellas tratadas con medicamentos no biológicos (n = 3.497), no se observó un aumento en el riesgo de defectos congénitos importantes (*odds ratio* [OR] sin ajustar = 1,22, IC del 95%: 0,79-1,90; OR ajustada = 0,96, IC del 95%: 0,58-1,60 tras el ajuste por país, enfermedad materna, número de partos, edad de la madre y tabaquismo al comienzo del embarazo). Este estudio también mostró que no se incrementaban los riesgos de defectos congénitos menores, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los bebés nacidos de mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. Benepali sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Etanercept atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de niños nacidos de pacientes mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. Se desconoce la repercusión clínica de este hecho; sin embargo, los lactantes pueden presentar un aumento del riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de Benepali administrada a la madre.

Lactancia

En ratas lactantes, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. La información limitada de las publicaciones médicas indica que se ha detectado etanercept a niveles bajos en la leche humana. Se podría considerar el uso de etanercept durante la lactancia teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Si bien se espera que la exposición sistémica en lactantes sea baja debido a que etanercept se degrada en gran medida en el tracto gastrointestinal, se dispone de datos limitados sobre la exposición sistémica en lactantes. Por lo tanto, se podría considerar la administración a lactantes de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) de madres en tratamiento con etanercept, a las 16 semanas tras la interrupción de la lactancia (o en un momento anterior si los niveles séricos de etanercept del lactante son indetectables).

Fertilidad

No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad peri y postnatal de etanercept, ni tampoco de los efectos de etanercept sobre la fertilidad y la capacidad reproductiva.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

La influencia de etanercept sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el lugar de punción), infecciones (tales como infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), cefalea, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.

Se han notificado también reacciones adversas graves con etanercept. Los antagonistas de TNF, como etanercept, afectan al sistema inmune, y su utilización puede afectar a las defensas del organismo frente a infecciones y cáncer. Las infecciones graves afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con etanercept. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias con el uso de etanercept, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).

Así mismo también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de etanercept, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

Tabla de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Dentro del Sistema de la Clasificación de Órganos, las reacciones adversas están listadas por orden de frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquiti		Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e	Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por		Reactivación de la hepatitis B, infección por <i>Listeria</i>

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
	s, cistitis, infección cutáneas)*		infecciones parasitarias)*	micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por <i>Legionella</i>)*		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Cáncer de piel no-melanoma* (ver sección 4.4)	Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4), Sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplásica*	Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación macrófaga)*
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos*	Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva)	Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis		Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 4.4), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver sección 4.4), convulsiones		
Trastornos			Uveítis, escleritis			

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
oculares						
Trastornos cardíacos			Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección 4.4)	Insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición (ver sección 4.4).		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)*		
Trastornos gastrointestinales			Enfermedad inflamatoria intestinal			
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas aumentadas*	Hepatitis autoinmune*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción	Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme,	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme, reacciones liquenoides	Necrolisis epidérmica tóxica	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo síndrome tipo lupus		
Trastornos renales y urinarios						Glomerulonefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor,	Pirexia				

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy raras <1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
	dolor, hinchazón)*					

*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

Descripción reacciones adversas seleccionadas

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con etanercept en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con etanercept en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con etanercept. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con etanercept. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con etanercept, en los ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

En un grupo de 7.416 pacientes tratados con etanercept en ensayos clínicos de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis se notificaron 18 linfomas.

Durante el periodo post-comercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) (ver sección 4.4).

Reacciones en la zona de inyección

Los pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con etanercept tuvieron una incidencia de reacciones en la zona de inyección significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo (36% frente a 9%). Las reacciones en la zona de inyección ocurrieron normalmente en el primer mes. La duración media fue aproximadamente de 3 a 5 días. En los grupos tratados con etanercept, la mayoría de las reacciones en la zona de inyección no fueron tratadas; de los pacientes a los que se les administró tratamiento, la mayoría recibió preparaciones tópicas, tales como corticosteroides, o antihistamínicos orales. Adicionalmente, algunos pacientes desarrollaron reacciones de recuerdo en la zona de inyección, caracterizadas por una reacción cutánea en la zona de inyección más reciente, así como por la aparición simultánea de reacciones en zonas de inyección previas. Estas reacciones fueron generalmente transitorias y no se repitieron con el tratamiento.

En los ensayos controlados en pacientes con psoriasis en placas, aproximadamente el 13,6% de los pacientes tratados con etanercept desarrollaron reacciones en la zona de inyección durante las primeras 12 semanas de tratamiento frente al 3,4% de los pacientes tratados con placebo.

Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados con placebo no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con etanercept durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis,

artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con etanercept en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con etanercept combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de etanercept con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

En los ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, en psoriasis en placas, no hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con etanercept y los tratados con placebo. Las infecciones graves ocurridas en pacientes tratados con etanercept incluyen celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, fascitis por *streptococos*, miositis, shock séptico, diverticulitis y abscesos. En los ensayos doble ciego y abiertos en artritis psoriásica, se notificó un caso de 1 paciente que presentó una infección grave (neumonía).

Durante el uso de etanercept se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con etanercept en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas) (ver sección 4.4). El tratamiento con Benepali puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con etanercept, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zoster), bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron etanercept. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia post-comercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis (ver sección 4.4).

Autoanticuerpos

En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos ($\geq 1:40$) fue superior en los pacientes tratados con etanercept (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti ADN de doble cadena fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con etanercept frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo *Crithidia luciliae* (3% de los pacientes tratados con etanercept frente a ningún paciente de los tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con etanercept que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con etanercept sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Ha habido casos raros de pacientes, incluyendo pacientes con factor reumatoide positivo, que han desarrollado otros autoanticuerpos junto a un síndrome tipo lupus o a erupciones compatibles clínicamente, y tras la realización de biopsia, con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide.

Pancitopenia y anemia aplásica

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte (ver sección 4.4).

Enfermedad pulmonar intersticial

En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Tratamiento concomitante con anakinra

En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron un tratamiento concomitante con etanercept y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron solo etanercept, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales < 1.000/mm³). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Enzimas hepáticas aumentadas

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia: poco frecuente). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas fue del 4,18% (frecuencia: frecuente).

Hepatitis autoinmune

En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,02% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune fue del 0,24% (frecuencia poco frecuente).

Población pediátrica

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos. En los siguientes párrafos se comentan las diferencias con adultos y otras consideraciones especiales.

Los tipos de infecciones observados en los ensayos clínicos realizados en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 18 años con artritis idiopática juvenil, fueron generalmente de leves a moderados y concordaban con los comúnmente observados en la población pediátrica ambulatoria. Entre las reacciones adversas graves notificadas se incluyen varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica, que se resolvió sin secuelas (ver también sección 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I, e infección en tejidos blandos y en heridas post-operatorias.

En un ensayo realizado en niños con artritis idiopática juvenil, de edades comprendidas entre 4 y 17 años, 43 de 69 niños (62%) experimentaron una infección mientras recibían etanercept durante 3 meses de ensayo (Parte 1, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fue similar en los 58 pacientes que completaron los 12 meses de la fase de extensión abierta. Los tipos y la proporción de acontecimientos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron similares a las observadas en los ensayos con etanercept en pacientes adultos con artritis reumatoide, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en

69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron etanercept durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1,7 acontecimientos por paciente año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por paciente año), dolor abdominal (19%, 0,74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por paciente año).

Se notificaron 4 casos de síndrome de activación macrófagica en ensayos clínicos en artritis idiopática juvenil.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas

En un ensayo de 48 semanas en 211 niños de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis pediátrica en placas, los acontecimientos adversos notificados fueron similares a los observados en ensayos anteriores en adultos con psoriasis en placas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, no se observó toxicidad limitante de la dosis. La dosis más alta evaluada ha sido una dosis de carga inicial intravenosa de 32 mg/m² seguida de dosis subcutánea de 16 mg/m² administradas dos veces a la semana. Un paciente con artritis reumatoide se autoadministró por error 62 mg de etanercept subcutáneo dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar efectos adversos. No se conoce ningún antídoto para etanercept.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), código ATC: L04AB01

Benepali es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citoquina dominante en el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide. También se han encontrado niveles elevados de TNF en la membrana sinovial y placas psoriásicas de pacientes con artritis psoriásica y en el suero y el tejido sinovial de pacientes con espondilitis anquilosante. En psoriasis en placas, la infiltración por células inflamatorias incluyendo las células T conduce al incremento de los niveles de TNF en lesiones psoriásicas comparadas con los niveles en la piel no involucrada. Etanercept es un inhibidor competitivo de la unión del TNF a sus receptores de superficie celular, y, por ello, inhibe la actividad biológica del TNF. El TNF y la linfoxina son citoquinas proinflamatorias que se unen a dos receptores de superficie diferentes: los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR) 55-kilodalton (p55) y 75-kilodalton (p75). Ambos TNFR existen de forma natural unidos a la membrana y en forma soluble. Se cree que los TNFR solubles regulan la actividad biológica del TNF.

El TNF y la linfoxina existen predominantemente como homotrímeros, dependiendo su actividad biológica del entrecruzamiento de los TNFR de la superficie celular. Los receptores solubles diméricos, tales como etanercept poseen mayor afinidad por el TNF que los receptores monoméricos y son inhibidores competitivos considerablemente más potentes de la unión del TNF a sus receptores

celulares. Además, la utilización de una región Fc de inmunoglobulina como elemento de fusión en la construcción de un receptor dimérico la dota de una vida media sérica más larga.

Mecanismo de acción

Gran parte de la patología articular en la artritis reumatoide y espondilitis anquilosante y de la patología cutánea en psoriasis en placas, está mediada por moléculas proinflamatorias ligadas a una red controlada por el TNF. Se piensa que el mecanismo de acción del etanercept es la inhibición competitiva de la unión del TNF al TNFR de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF provocando que el TNF sea biológicamente inactivo. El etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales que regulan a la baja (por ejemplo, citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que se inducen o regulan por el TNF.

Eficacia clínica y seguridad

Esta sección presenta datos de cuatro ensayos controlados aleatorizados en pacientes adultos con artritis reumatoide, un ensayo en pacientes adultos con artritis psoriásica, un ensayo en pacientes adultos con espondilitis anquilosante, dos ensayos en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica, cuatro ensayos en pacientes adultos con psoriasis en placas, tres ensayos en artritis idiopática juvenil y un ensayo en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

Pacientes adultos con artritis reumatoide

La eficacia de etanercept fue evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El ensayo evaluó 234 pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) activa, que habían fracasado al tratamiento previo con, al menos, uno pero no más de cuatro, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs). Se administraron dosis subcutáneas de 10 mg o 25 mg de etanercept o placebo, dos veces a la semana durante 6 meses consecutivos. Los resultados de este ensayo controlado se expresaron en forma de porcentaje de mejoría de la artritis reumatoide utilizando los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

La respuesta ACR20 y 50 a los 3 y 6 meses, fue mayor en los pacientes tratados con etanercept que en los pacientes tratados con placebo (ACR20: etanercept 62% y 59%, placebo 23% y 11% a los 3 y 6 meses respectivamente; ACR50: etanercept 41% y 40%, placebo 8% y 5% a los 3 y 6 meses respectivamente; $p < 0,01$ etanercept vs placebo en todos los puntos de tiempo para las respuestas ACR20 y ACR50).

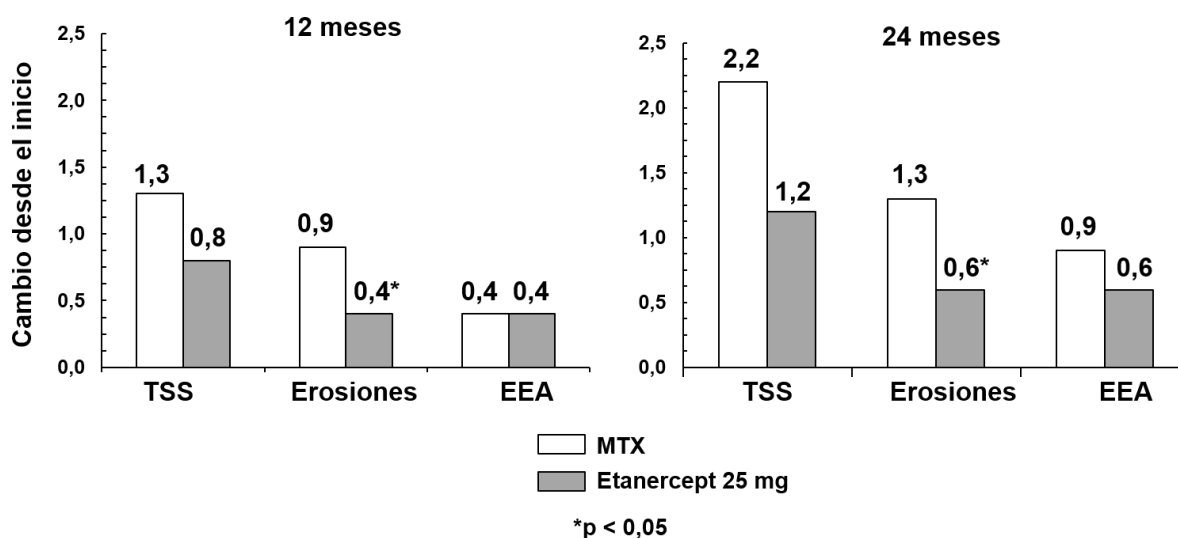
Aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron etanercept alcanzaron una respuesta ACR70 en el mes 3 y 6, en comparación con menos del 5% de los pacientes en el grupo placebo. Entre los pacientes que recibieron etanercept, las respuestas clínicas aparecieron, generalmente, entre la primera y segunda semana desde el inicio del tratamiento y prácticamente siempre ocurrieron en tres meses. Se observó una relación dosis respuesta; los resultados con 10 mg fueron intermedios entre el placebo y la dosis de 25 mg. Etanercept fue significativamente mejor que el placebo en todos los componentes de los criterios de la ACR, así como en otras medidas de actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide, no incluidas en los criterios de respuesta de la ACR, como la rigidez matutina. Durante el ensayo, cada 3 meses se administró un Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) que incluye parámetros de discapacidad, vitalidad, salud mental, estado general de salud y subdominios del estado de salud asociado a la artritis. Todos los subdominios del cuestionario HAQ mejoraron en los pacientes tratados con etanercept a los 3 y 6 meses en comparación con los pacientes control.

Después de la interrupción de etanercept, los síntomas de la artritis generalmente reaparecieron en un mes. La reintroducción del tratamiento con etanercept después de interrupciones de hasta 24 meses resultó en la misma magnitud de respuesta que los pacientes que recibieron etanercept sin interrupción del tratamiento en base a los resultados de los ensayos abiertos. Se han observado respuestas duraderas continuadas de hasta 10 años en los ensayos abiertos de extensión del tratamiento cuando los pacientes recibieron etanercept sin interrupción.

La eficacia de etanercept se comparó con la de metotrexato en un ensayo, aleatorizado, controlado con comparador activo, con evaluaciones radiográficas ciegas como variable primaria de evaluación en 632 pacientes adultos con artritis reumatoide activa (< 3 años de duración), que no habían recibido nunca antes tratamiento con metotrexato. Se administraron dosis de 10 o 25 mg de etanercept por vía subcutánea (SC) dos veces por semana durante 24 meses. Las dosis de metotrexato se fueron aumentando desde 7,5 mg/semana hasta un máximo de 20 mg/semana durante las primeras 8 semanas del ensayo, manteniéndose hasta los 24 meses. La mejoría clínica incluyendo un comienzo de acción de 2 semanas conseguida con 25 mg de etanercept, fue similar a la observada en los ensayos previos, y se mantuvo hasta 24 meses. En la visita de inicio, los pacientes presentaron un grado moderado de discapacidad, con puntuaciones medias de HAQ de 1,4 a 1,5. El tratamiento con etanercept 25 mg produjo una mejora sustancial a los 12 meses, con un 44% aproximadamente de pacientes que alcanzaron una puntuación normal de HAQ (menor a 0,5). Este beneficio se mantuvo en el segundo año del ensayo.

En este ensayo, se evaluó radiográficamente el daño estructural en las articulaciones, expresándose como cambio en la prueba de puntuación total de Sharp (TSS) y en sus componentes, la puntuación de la erosión y la puntuación del Estrechamiento del Espacio Articular (EEA). Las radiografías de manos/muñecas y pies se leyeron en la visita de inicio y a los 6, 12 y 24 meses. La dosis de etanercept de 10 mg presentó de forma consistente un efecto menor que la de 25 mg sobre el daño estructural. Etanercept 25 mg fue significativamente superior a metotrexato en términos de erosión tanto a los 12 como a los 24 meses. Las diferencias en TSS y EEA no fueron estadísticamente significativas entre metotrexato y etanercept 25 mg. Los resultados se muestran en la figura que aparece a continuación.

Progresión radiográfica: comparación de etanercept vs metotrexato en pacientes con AR de < 3 años de duración



En otro ensayo controlado con comparador activo doble-ciego, aleatorizado, en pacientes con AR tratados con etanercept en monoterapia (25 mg dos veces por semana), metotrexato en monoterapia (7,5 a 20 mg por semana, siendo 20 mg la dosis media), y la combinación de etanercept y metotrexato iniciada concomitantemente, se compararon la eficacia clínica, la seguridad y la progresión radiográfica en 682 pacientes adultos con artritis reumatoide activa de 6 meses a 20 años de duración (mediana 5 años) que tuvieron una respuesta no satisfactoria a al menos 1 fármaco modificador de la enfermedad (FARMEs) distinto de metotrexato.

Los pacientes en el grupo de etanercept en combinación con metotrexato tuvieron respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 y mejoras de las escalas DAS y HAQ significativamente mayores, a las 24 y a las 52 semanas, que los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento en monoterapia (los resultados se muestran en la tabla a continuación). Después de 24 meses de tratamiento, también

se observaron ventajas significativas con la administración de etanercept en combinación con metotrexato, al compararla con la administración de ambos, etanercept y metotrexato, como monoterapia.

Resultados de eficacia clínica a los 12 meses: comparación de etanercept vs metotrexato vs etanercept en combinación con metotrexato en pacientes con AR de 6 meses a 20 años de duración

Variable		Metotrexato (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotrexato (n = 231)
Respuestas ACR^a	ACR20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, Φ}
	ACR50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, Φ}
	ACR70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, Φ}
DAS	(Índice ^b) Basal	5,5	5,7	5,5
	(Índice ^b) Semana 52	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remisión ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Basal	1,7	1,7	1,8
	Semana 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Los pacientes que no completaron los 12 meses en el ensayo fueron considerados como pacientes no respondedores.

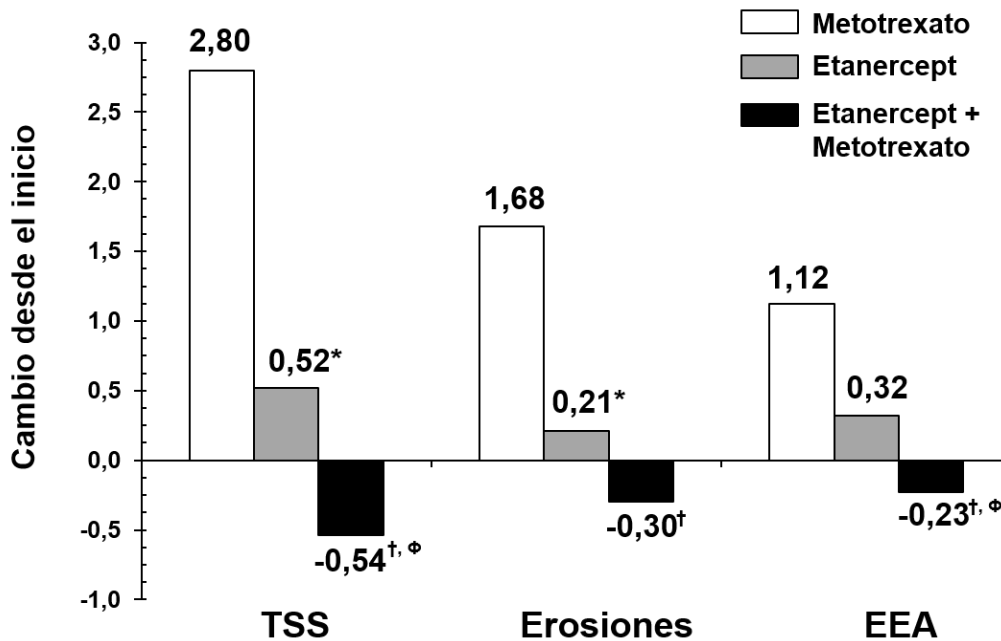
^b Los valores para DAS (escala de actividad de la enfermedad) son valores medios.

^c La remisión se define como DAS < 1,6.

Valores p de comparación de pares: † = p < 0,05 para comparaciones de etanercept + metotrexato vs metotrexato y Φ = p < 0,05 para comparaciones de etanercept + metotrexato vs etanercept.

La progresión radiográfica a los 12 meses fue significativamente menor en el grupo de etanercept que en el grupo de metotrexato, mientras que la combinación fue significativamente mejor que cualquiera de los grupos de monoterapia en lo relativo al enlentecimiento de la progresión radiográfica (ver la figura siguiente).

Progresión radiográfica: comparación de etanercept vs metotrexato vs etanercept en combinación con metotrexato en pacientes con AR de 6 meses a 20 años de duración (resultados a los 12 meses)



Valores p de comparación de pares: * = $p < 0,05$ para comparaciones de etanercept vs metotrexato, † = $p < 0,05$ para comparaciones de etanercept + metotrexato vs metotrexato y $\Phi = p < 0,05$ para comparaciones de etanercept + metotrexato vs etanercept.

Después de 24 meses de tratamiento, también se observaron ventajas significativas con la administración de etanercept en combinación con metotrexato, al compararla con la administración de ambos, etanercept y metotrexato, en monoterapia. De forma similar, también se observaron, después de 24 meses de tratamiento, ventajas significativas del tratamiento con etanercept en monoterapia frente al tratamiento con metotrexato en monoterapia.

En un análisis, en el que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el ensayo por cualquier motivo habían progresado, el porcentaje de pacientes que no experimentó una progresión (cambio en TSS $\leq 0,5$) a los 24 meses fue mayor en el grupo de etanercept en combinación con metotrexato, comparado con los grupos de etanercept en monoterapia y de metotrexato en monoterapia (62%, 50% y 36%, respectivamente; $p < 0,05$). La diferencia entre los grupos de etanercept en monoterapia y metotrexato en monoterapia también fue significativa ($p < 0,05$). Las tasas de ausencia de progresión, entre los pacientes del ensayo que completaron el periodo total de 24 meses de tratamiento, fueron de un 78%, 70% y 61%, respectivamente.

La seguridad y eficacia de 50 mg de etanercept (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administrados una vez a la semana fue evaluada en un ensayo doble ciego controlado con placebo en 420 pacientes con artritis reumatoide activa. En este ensayo, 53 pacientes recibieron placebo, 214 pacientes recibieron 50 mg de etanercept una vez a la semana y 153 pacientes recibieron 25 mg de etanercept dos veces a la semana. Los perfiles de seguridad y eficacia de los dos regímenes de tratamiento de etanercept fueron comparables en la semana 8 en lo que se refiere a los efectos sobre los signos y síntomas de artritis reumatoide; los datos a 16 semanas no mostraron comparabilidad (ni inferioridad) entre los dos regímenes. Una inyección única de 50 mg/ml de etanercept resultó ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/ml.

Pacientes adultos con artritis psoriásica

Se evaluó la eficacia de etanercept en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 205 pacientes con artritis psoriásica. Los pacientes tenían entre 18 y 70 años de edad y tenían artritis psoriásica activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas) en al menos una de las siguientes formas: (1) afectación interfalángica distal (IFD); (2) artritis poliarticular (ausencia de nódulos reumatoides y presencia de psoriasis); (3) artritis mutilante; (4) artritis psoriásica asimétrica; o (5) tipo espondilitis anquilosante. Los pacientes también tenían psoriasis en placas con una lesión valorable \geq a 2 cm de diámetro.

Los pacientes habían sido tratados previamente con AINEs (86%), FARMES (80%) y corticosteroides (24%). Los pacientes que en ese momento estaban en tratamiento con metotrexato (estables durante 2 o más meses) pudieron continuar a una dosis estable igual o inferior a 25 mg/semana de metotrexato. Se administraron 2 veces a la semana dosis SC de 25 mg de etanercept (en base a los ensayos de búsqueda de dosis en pacientes con artritis reumatoide) o placebo durante 6 meses. Una vez finalizado el ensayo doble ciego, los pacientes pudieron participar en un ensayo de extensión, abierto, a largo plazo, durante un periodo máximo de 2 años.

Las respuestas clínicas se expresaron como porcentajes de pacientes que consiguieron la respuesta ACR20, 50 y 70 y porcentajes con mejora en el criterio de respuesta de artritis psoriásica (PsARC). La tabla siguiente resume los resultados.

Respuestas de pacientes con artritis psoriásica en un ensayo controlado con placebo

Respuesta artritis psoriásica		Porcentaje de pacientes	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Mes 3	15	59 ^b
	Mes 6	13	50 ^b
ACR 50	Mes 3	4	38 ^b
	Mes 6	4	37 ^b
ACR 70	Mes 3	0	11 ^b
	Mes 6	1	9 ^c
PsARC	Mes 3	31	72 ^b
	Mes 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanercept SC dos veces a la semana

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

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

Las respuestas clínicas entre pacientes con artritis psoriásica que recibieron etanercept fueron visibles en la primera visita (4 semanas) y se mantuvieron a lo largo de los 6 meses de tratamiento. Etanercept resultó significativamente mejor que placebo en todas las determinaciones de actividad de la enfermedad ($p < 0,001$), y las respuestas fueron similares con y sin tratamiento concomitante con metotrexato. Se evaluó la calidad de vida de los pacientes con artritis psoriásica en cada momento utilizando el índice de discapacidad del HAQ. El resultado del índice de discapacidad resultó significativamente mejorado en todo momento en los pacientes con artritis psoriásica tratados con etanercept en relación con los tratados con placebo ($p < 0,001$).

En el ensayo de artritis psoriásica se evaluaron las alteraciones radiográficas. Se obtuvieron radiografías de las manos y de las muñecas al comienzo del ensayo, y a los 6, 12 y 24 meses. En la tabla que se incluye a continuación, se presenta la TSS modificada a los 12 meses. En un análisis, en el que se consideró que todos los pacientes que habían abandonado el ensayo por cualquier motivo, habían progresado, el porcentaje de pacientes que no experimentó una progresión (cambio en TSS $\leq 0,5$) a los 12 meses fue mayor en el grupo de etanercept, en comparación con el grupo de placebo (73% vs 47%, respectivamente, $p \leq 0,001$). El efecto de etanercept sobre la progresión radiográfica se mantuvo en los pacientes que continuaron el tratamiento durante el segundo año. En los pacientes con

afectación poliarticular simétrica de las articulaciones, se observó un enlentecimiento del desarrollo del daño de las articulaciones periféricas.

Cambio anual medio (SE), desde la visita de inicio, según la puntuación total de Sharp

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

SE = error estándar

^a p = 0,0001

El tratamiento con Etanercept produjo una mejoría en la función física durante el periodo doble ciego, manteniéndose dicho beneficio durante el periodo máximo de exposición a largo plazo de hasta 2 años.

No existen datos suficientes sobre la eficacia de etanercept, en los pacientes que presentan artropatías tipo artritis psoriásica mutilante y artropatías tipo espondilitis anquilosante, debido al reducido número de pacientes estudiados.

No se ha realizado ningún ensayo en pacientes con artritis psoriásica, utilizando el régimen de dosificación de 50 mg una vez a la semana. La evidencia sobre la eficacia del régimen de dosificación de una vez a la semana en esta población de pacientes se ha basado en los datos procedentes del ensayo llevado a cabo en pacientes con espondilitis anquilosante.

Pacientes adultos con espondilitis anquilosante

La eficacia de etanercept en la espondilitis anquilosante se evaluó en 3 ensayos aleatorizados, doble ciego, en los que se comparó la administración de 25 mg de etanercept dos veces a la semana frente a placebo. Un total de 401 pacientes fueron incluidos en el ensayo, de los cuales 203 fueron tratados con etanercept. El mayor de estos ensayos (n = 277) incluyó a pacientes de edades comprendidas entre 18 y 70 años y que tenían espondilitis anquilosante activa definida según los marcadores de la escala analógica visual (EAV) de ≥ 30 para un promedio de duración e intensidad de rigidez matutina y marcadores de la escala analógica visual ≥ 30 para al menos 2 de los siguientes 3 parámetros: evaluación global del paciente; la media de la escala analógica visual para dolor de espalda nocturno y dolor de espalda total; media de 10 preguntas sobre el índice funcional de espondilitis anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: BASFI). Los pacientes que recibieron FARMES, AINEs o corticosteroides pudieron continuar con ellos a dosis estables. No se incluyeron en el ensayo pacientes con anquilosis completa de la columna. Se administraron por vía subcutánea dosis de 25 mg de etanercept (en base a los ensayos de búsqueda de dosis en pacientes con artritis reumatoide) o placebo dos veces por semana durante 6 meses en 138 pacientes.

La variable primaria de eficacia (ASAS 20) se definió como mejoría $\geq 20\%$ en al menos 3 de los 4 parámetros (evaluaciones globales del paciente, dolor de espalda, BASFI e inflamación) en la evaluación de espondilitis anquilosante (ASAS) y ausencia de deterioro en el parámetro restante. Las respuestas ASAS 50 y ASAS 70 utilizaron los mismos criterios con mejorías del 50% o del 70%, respectivamente.

Comparado con placebo, el tratamiento con etanercept dio lugar a mejoras significativas en la respuesta ASAS 20, ASAS 50 y ASAS 70, a las dos semanas del inicio del tratamiento.

Respuestas de pacientes con espondilitis anquilosante en un ensayo controlado con placebo

Respuesta espondilitis anquilosante	Porcentaje de pacientes	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 semanas	22	46 ^a
3 meses	27	60 ^a
6 meses	23	58 ^a
ASAS 50		
2 semanas	7	24 ^a
3 meses	13	45 ^a
6 meses	10	42 ^a
ASAS 70		
2 semanas	2	12 ^b
3 meses	7	29 ^b
6 meses	5	28 ^b

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

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

Entre los pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron etanercept, las respuestas clínicas fueron evidentes en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de los 6 meses de tratamiento. Las respuestas fueron similares tanto en los pacientes que estaban recibiendo tratamientos concomitantes al inicio del estudio, como en los que no.

En los dos ensayos más pequeños de espondilitis anquilosante se obtuvieron resultados similares.

En un cuarto ensayo, se evaluó la seguridad y la eficacia de 50 mg de etanercept (dos inyecciones subcutáneas de 25 mg) administrados una vez a la semana frente a etanercept 25 mg administrado dos veces a la semana, en un ensayo doble ciego, controlado con placebo en 356 pacientes que padecían espondilitis anquilosante activa. Los perfiles de seguridad y de eficacia de los regímenes de 50 mg una vez a la semana y de 25 mg dos veces a la semana fueron similares.

Pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica

Ensayo 1

La eficacia de etanercept en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (SpAax-nr) se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. En el ensayo se evaluó a 215 pacientes adultos (población por intención de tratar modificada) con SpAax-nr activa (de entre 18 y 49 años), definida como aquellos pacientes que cumplían los criterios de clasificación de ASAS de la espondiloartritis axial, pero no cumplían los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA. Los pacientes también debían presentar una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINEs. En el periodo doble ciego, los pacientes recibieron 50 mg semanales de etanercept o placebo durante 12 semanas. La variable primaria de eficacia (ASAS 40) se definió como mejoría del 40% en al menos tres de los cuatro parámetros de ASAS y ausencia de deterioro en el parámetro restante. Al periodo doble ciego le siguió un periodo abierto en el que todos los pacientes recibieron 50 mg semanales de etanercept durante un periodo de hasta 92 semanas adicionales. Mediante resonancia magnética (IRM) se obtuvieron imágenes de la articulación sacroilíaca y la columna vertebral con el fin de evaluar la inflamación, en la visita de inicio y en las semanas 12 y 104.

Comparado con placebo, el tratamiento con etanercept dio como resultado mejorías estadísticamente significativas en las respuestas ASAS 40, ASAS 20 y ASAS 5/6. También se observó una mejoría significativa en las respuestas ASAS remisión parcial y BASDAI 50. En la tabla siguiente figuran los resultados de la semana 12.

Respuesta de eficacia en el ensayo de SpAax-nr controlado con placebo: porcentaje de pacientes que alcanzaron las variables

Repuestas clínicas doble ciego en la semana 12	Placebo n = entre 106 y 109*	Etanercept n = entre 103 y 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS remisión parcial	11,9	24,8 ^c
BASDAI*** 50	23,9	43,8 ^b

*Algunos pacientes no proporcionaron datos completos para todas las variables

**ASAS=Sociedad Internacional de Evaluación de las Espondiloartritis

***Índice de Bath de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ y c: $< 0,05$, respectivamente entre etanercept y placebo

En la semana 12 se produjo una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación SPARCC (Consortio de Investigación de la Espondiloartritis de Canadá) para la articulación sacroilíaca, determinada mediante IRM, en los pacientes que recibían etanercept. El cambio promedio ajustado desde la visita de inicio fue de 3,8 para los pacientes tratados con etanercept ($n = 95$) frente a 0,8 para los pacientes tratados con placebo ($n = 105$) ($p < 0,001$). En la semana 104, el cambio promedio desde la visita de inicio en la puntuación SPARCC determinada mediante IRM para los pacientes tratados con etanercept fue de 4,64 para la articulación sacroilíaca ($n=153$) y 1,40 para la columna vertebral ($n=154$).

Comparado con placebo, etanercept mostró una mejoría, desde la visita de inicio hasta la semana 12, estadística y significativamente mayor en la mayoría de las evaluaciones de calidad de vida relacionada con la salud y de la función física, incluyendo el BASFI (Índice Funcional de Bath de la Espondilitis Anquilosante), la puntuación de estado de salud global del cuestionario EuroQol 5D y la puntuación del componente físico del cuestionario SF-36.

Las respuestas clínicas entre los pacientes con SpAax-nr que recibieron etanercept fueron evidentes en la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de los 2 años de tratamiento. La mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud y de la función física también se mantuvo a lo largo de los 2 años de tratamiento. Los datos a los 2 años no revelaron nuevos hallazgos sobre la seguridad. En la semana 104,8 los pacientes evolucionaron a una puntuación bilateral de grado 2 por rayos X en columna de acuerdo al sistema de graduación propuesto por los criterios de Nueva York modificados, indicativo de espondiloartropatía axial.

Ensayo 2

Este ensayo multicéntrico, abierto, en fase 4, de 3 periodos evaluó la retirada y el retratamiento con etanercept en pacientes con SpAax nr activa que alcanzaron una respuesta adecuada (enfermedad inactiva definida como proteína C reactiva [PCR] de la escala de la actividad de la enfermedad en la espondilitis anquilosante [ASDAS, por sus siglas en inglés] inferior a 1,3) después de 24 semanas de tratamiento.

209 pacientes adultos con SpAax-nr activa (de 18 a 49 años de edad), definida como aquellos pacientes que cumplían los criterios de clasificación de la evaluación de la Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis (ASAS) para la espondiloartritis axial (pero no cumplían los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA), con resultados positivos en la IRM (inflamación activa en la IRM que sugiere fuertemente sacroileítis asociada con SpA) y/o hsPCR positiva (definida como PCR de alta sensibilidad [hsCRP] >3 mg/l), y síntomas activos definidos como una PCR de la ASDAS mayor o igual a 2,1 en la visita de selección recibieron 50 mg semanales de etanercept sin enmascaramiento y un AINE de base estable a la dosis antiinflamatoria tolerada óptima durante 24 semanas en el periodo 1. Los pacientes también debían presentar una respuesta inadecuada o intolerancia a dos o más AINE. En la semana 24, 119 (57%) pacientes alcanzaron inactividad de la enfermedad y entraron en el periodo 2, fase de retirada de 40 semanas en la que los

pacientes interrumpieron el tratamiento con etanercept, pero mantuvieron el AINE de base. La variable de eficacia primaria fue la aparición de brotes de la enfermedad (definidos como una velocidad de sedimentación globular (VSG) de la ASDAS mayor o igual a 2,1) en las 40 semanas posteriores a la retirada de etanercept. Los pacientes con brote de la enfermedad se volvieron a tratar con 50 mg semanales de etanercept durante 12 semanas (periodo 3).

En el periodo 2, la proporción de pacientes que experimentaron ≥ 1 brote de la enfermedad aumentó del 22% (25/112) en la semana 4 al 67% (77/115) en la semana 40. En general, el 75% (86/115) de los pacientes experimentaron un brote de la enfermedad en cualquier momento en las 40 semanas posteriores a la retirada de etanercept.

La variable secundaria principal del ensayo 2 fue estimar el tiempo hasta el brote de la enfermedad después de la retirada de etanercept y, además, comparar el tiempo hasta el brote de la enfermedad con los pacientes del ensayo 1 que cumplieron con los requisitos de entrada en la fase de retirada del ensayo 2 y continuaron el tratamiento con etanercept.

La mediana del tiempo hasta el brote de la enfermedad posterior a la retirada de etanercept fue de 16 semanas (IC del 95%: 13-24 semanas). Menos del 25% de los pacientes en el ensayo 1 a quienes no se les retiró el tratamiento experimentaron un brote de la enfermedad durante las 40 semanas equivalentes al periodo 2 del ensayo 2. El tiempo hasta el brote de la enfermedad fue más corto y estadísticamente significativo en los pacientes que interrumpieron el tratamiento con etanercept (ensayo 2) en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento continuo con etanercept (ensayo 1), $p < 0,0001$.

De los 87 pacientes que entraron en el periodo 3 y fueron tratados nuevamente con 50 mg semanales de etanercept durante 12 semanas, el 62% (54/87) volvieron a alcanzar la inactividad de la enfermedad, y de éstos, el 50% la volvieron a alcanzar en un plazo de 5 semanas (IC del 95%: 4-8 semanas).

Pacientes adultos con psoriasis en placas

Se recomienda el uso de etanercept en la población de pacientes definida en la sección 4.1. En la población de estudio, los pacientes que “no han respondido a” se definen como los que presentan una respuesta insuficiente (PASI < 50 o PGA menos que bueno), o un empeoramiento de la enfermedad durante el tratamiento, y que han recibido una dosis adecuada durante un periodo de tiempo lo suficientemente largo como para evaluar la respuesta a al menos uno de los tres principales tratamientos sistémicos disponibles.

No se ha evaluado la eficacia de etanercept frente a otras terapias sistémicas en pacientes con psoriasis de moderada a grave (que responden a otras terapias sistémicas) en ensayos que comparen directamente etanercept con otras terapias sistémicas. En cambio, se evaluó la eficacia y seguridad de etanercept en cuatro ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. La variable primaria de eficacia en los cuatro ensayos fue la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento que alcanzaron el PASI 75 (esto es, al menos un 75% de mejoría en la Puntuación de Área de Psoriasis e Índice de Gravedad desde la visita de inicio) a las 12 semanas.

El ensayo 1 fue un ensayo en fase 2 en pacientes con psoriasis en placas activa, pero clínicamente controlada, en los que la superficie corporal afectada era $\geq 10\%$ y tenían una edad ≥ 18 años. Se aleatorizaron 112 pacientes que recibieron una dosis de 25 mg de etanercept ($n = 57$) o placebo ($n = 55$) dos veces a la semana durante 24 semanas.

El ensayo 2 evaluó 652 pacientes con psoriasis en placas crónica, utilizando los mismos criterios de inclusión que el ensayo 1 con la adición de una puntuación mínima del Área de Psoriasis e Índice de Gravedad (PASI) de 10 en la visita de selección. Se administró etanercept a dosis de 25 mg una vez a la semana, 25 mg dos veces a la semana o 50 mg dos veces a la semana durante 6 meses consecutivos. Durante las primeras 12 semanas del periodo de tratamiento doble ciego, los pacientes recibieron placebo o una de las tres dosis de etanercept antes mencionadas. Después de 12 semanas de

tratamiento, los pacientes del grupo placebo comenzaron el tratamiento ciego con etanercept (25 mg dos veces a la semana); los pacientes de los grupos de tratamiento con fármaco activo continuaron tratados hasta la semana 24 con la dosis a la que inicialmente fueron aleatorizados.

El ensayo 3 evaluó 583 pacientes y tuvo los mismos criterios de inclusión que el ensayo 2. Los pacientes en este ensayo recibieron una dosis de 25 mg o 50 mg de etanercept, o placebo dos veces a la semana durante 12 semanas; posteriormente todos los pacientes del ensayo pasaron a una fase abierta en la que recibieron 25 mg de etanercept dos veces a la semana durante 24 semanas adicionales.

El ensayo 4 evaluó 142 pacientes y tuvo los mismos criterios de inclusión que los ensayos 2 y 3. Los pacientes en este ensayo recibieron en la fase abierta una dosis de 50 mg de etanercept o placebo una vez a la semana, durante 12 semanas; posteriormente todos los pacientes del ensayo pasaron a una fase abierta en la que recibieron 50 mg de etanercept una vez a la semana durante 12 semanas adicionales.

En el ensayo 1, el grupo tratado con etanercept tuvo una proporción de pacientes con una respuesta PASI 75 significativamente mayor en la semana 12 (30%) en comparación con el grupo tratado con placebo (2%) ($p < 0,0001$). A las 24 semanas, el 56% de los pacientes del grupo tratado con etanercept había alcanzado el PASI 75 en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo. A continuación se muestran los resultados de los ensayos 2, 3 y 4.

Respuestas de pacientes con psoriasis en los ensayos 2, 3 y 4

Respuesta (%)	Ensayo 2					Ensayo 3			Ensayo 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg bisemanales		50 mg bisemanales			25 mg bisemanales	50 mg bisemanales		50 mg semanales	50 mg semanales
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
sem. 12	sem. 12	sem. 24 ^a	sem. 12	sem. 24 ^a	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 12	sem. 24 ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , aclaramiento o casi aclaramiento	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ comparado con placebo

a No se realizaron comparaciones estadísticas frente a placebo en la semana 24 de los ensayos 2 y 4 porque el grupo placebo original comenzó recibiendo 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg semanales de etanercept desde la semana 13 a la semana 24.

b Evaluación Global Estática Dermatológica. Aclaramiento o casi aclaramiento definido como 0 o 1 sobre una escala de 0 a 5.

Entre los pacientes con psoriasis en placas que recibieron etanercept, respuestas significativas respecto a placebo fueron evidentes en el momento de la primera visita (2 semanas) y se mantuvieron a lo largo de las 24 semanas de terapia.

El ensayo 2 tuvo también un periodo de retirada del fármaco durante el cual a los pacientes que alcanzaron una mejoría de PASI de al menos un 50% en la semana 24 se les suspendió el tratamiento. Durante el periodo sin tratamiento, se evaluó la incidencia de rebotes (PASI \geq 150% desde la visita de inicio) y el tiempo hasta la recaída (definida como una pérdida de al menos la mitad de la mejoría alcanzada entre la visita de inicio y la semana 24). Durante el periodo de retirada, los síntomas de psoriasis volvieron gradualmente con una media de recurrencia de la enfermedad de 3 meses. No se observó ningún efecto adverso grave relativo a la psoriasis ni empeoramiento de la enfermedad. Se

observaron indicios que permiten avalar el beneficio del retratamiento con etanercept en pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento.

En el ensayo 3, la mayoría de los pacientes (77%) que fueron aleatorizados inicialmente a recibir 50 mg dos veces por semana y a los que se les redujo su dosis de etanercept en la semana 12 a 25 mg dos veces a la semana mantuvieron su respuesta PASI 75 a lo largo de la semana 36. En los pacientes que recibieron 25 mg dos veces a la semana a lo largo del ensayo, la respuesta PASI 75 continuó mejorando entre las semanas 12 a 36.

En el ensayo 4, el grupo tratado con etanercept tuvo una proporción superior de pacientes con PASI 75 en la semana 12 (38%) en comparación con el grupo tratado con placebo (2%) ($p < 0,0001$). Para pacientes que recibieron 50 mg una vez a la semana a lo largo del ensayo, las respuestas de eficacia siguieron mejorando y el 71% alcanzaron el PASI 75 en la semana 24.

En los ensayos abiertos a largo plazo (de hasta 34 meses) en los que se administró etanercept sin interrupción, las respuestas clínicas fueron mantenidas y la seguridad fue comparable a la observada en ensayos a corto plazo.

Un análisis de los datos de los ensayos clínicos no reveló ninguna característica basal de la enfermedad que ayudara a los médicos a seleccionar la opción de dosificación más apropiada (intermitente o continua). En consecuencia, la elección de la terapia intermitente o continua deberá basarse en el juicio del médico y las necesidades individuales del paciente.

Anticuerpos frente a etanercept

Se detectaron anticuerpos frente a etanercept en el suero de algunos sujetos tratados con etanercept. Estos anticuerpos eran generalmente no neutralizantes y transitorios. No parece que exista relación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

Población pediátrica

Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

La seguridad y eficacia de etanercept fue evaluada en un ensayo clínico en dos fases en 69 niños con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular que presentaban una variedad de formas de inicio de artritis idiopática juvenil (poliartritis, oligoartritis y de aparición sistémica). Se incluyeron pacientes entre 4 y 17 años de edad con artritis idiopática juvenil de curso poliarticular de moderada o grave, no respondedores o intolerantes a metotrexato; los pacientes permanecieron con una dosis estable de un único medicamento antiinflamatorio no esteroideo y/o prednisona ($< 0,2$ mg/kg/día o máximo de 10 mg). En la primera fase, todos los pacientes recibieron 0,4 mg/kg (máximo 25 mg por dosis) de etanercept por vía subcutánea dos veces a la semana. En la segunda fase, los pacientes con respuesta clínica al día 90 fueron aleatorizados para continuar recibiendo etanercept o recibir placebo durante cuatro meses y evaluar el brote de enfermedad. Las respuestas se midieron utilizando la escala ACR Pedi 30, definida como mejoría un 30% en al menos 3 de los 6 criterios y empeoramiento un 30% en no más de uno de los 6 criterios principales de respuesta en la AIJ, incluyendo el recuento de articulaciones activas, limitación de la movilidad, evaluación global del médico y del paciente/padre, evaluación funcional y velocidad de sedimentación globular (VSG). El brote de la enfermedad se definió como un empeoramiento de un 30% en 3 de los 6 criterios principales de la AIJ y mejoría un 30% en no más de uno de los 6 criterios principales y un mínimo de 2 articulaciones activas.

En la primera fase del ensayo, 51 de 69 pacientes (74%) demostraron respuesta clínica y entraron en la segunda fase. En la segunda fase, 6 de 25 pacientes (24%) de los que continuaron con etanercept experimentaron un brote de la enfermedad comparado con 20 de 26 pacientes (77%) de los que recibieron placebo ($p = 0,007$). Desde el inicio de la segunda fase, el tiempo medio hasta el brote de la enfermedad fue de 116 días para los pacientes que recibieron etanercept y de 28 días para los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes que demostraron respuesta clínica a los 90 días y entraron en la segunda fase del ensayo, algunos de los que continuaron con etanercept siguieron mejorando desde el mes 3 hasta el 7, mientras que los que recibieron placebo no mejoraron.

En un estudio de extensión de seguridad abierto, 58 pacientes provenientes del estudio anteriormente descrito (de 4 años de edad en el momento de su inclusión en el estudio) continuaron recibiendo etanercept durante un periodo de hasta 10 años. La tasa de efectos adversos y de infecciones graves no aumentó con la exposición a largo plazo.

La seguridad a largo plazo del tratamiento con etanercept en monoterapia (n = 103), etanercept en combinación con metotrexato (n = 294), o metotrexato en monoterapia (n = 197) fue evaluada durante un periodo de 3 años a partir de un registro de 594 niños con artritis idiopática juvenil de edades comprendidas entre 2 y 18 años, 39 de los cuales tenían de 2 a 3 años. En general, se notificaron más frecuentemente infecciones en los pacientes tratados con etanercept en comparación con aquellos que estaban en tratamiento con metotrexato en monoterapia (3,8% frente a un 2%), siendo las infecciones asociadas con el uso de etanercept de naturaleza más grave.

En otro estudio de fase abierta y de un solo brazo (n = 127), 60 pacientes con oligoartritis extendida (OE) (15 pacientes de edades entre 2 y 4 años, 23 pacientes de edades entre 5 y 11 años y 22 pacientes de edades entre 12 y 17 años), 38 pacientes con artritis relacionada con entesitis (de edades entre 12 y 17 años), y 29 pacientes con artritis psoriásica (de edades entre 12 y 17 años) fueron tratados con etanercept a dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana y durante un periodo de 12 semanas. En cada uno de los subtipos de AIJ, la mayoría de los pacientes cumplieron los criterios ACR Pedi 30 y demostraron una mejoría clínica en las variables secundarias, tales como el número de articulaciones dolorosas y la evaluación global del médico. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en otros estudios de AIJ.

De los 127 pacientes del estudio original, 109 participaron en el estudio de extensión abierto y fueron seguidos durante 8 años **adicionales durante un total de 10 años**. Al final del estudio de extensión, 84/109 (77%) pacientes habían completado el estudio, de los cuales 27 (25%) seguían recibiendo etanercept; 7 (6%) se habían retirado del tratamiento debido a baja actividad/inactividad de la enfermedad; 5 (5%) habían reiniciado el tratamiento con etanercept después de una retirada anterior del tratamiento; y 45 (41%) habían parado la administración de etanercept (pero permanecían bajo observación); mientras que 25/109 (23%) pacientes abandonaron de forma permanente el estudio. Las mejoras en el estado clínico alcanzadas en el estudio original generalmente se mantuvieron en todas las variables de eficacia durante todo el periodo de seguimiento. Los pacientes a los que se administraba etanercept podían acceder a un periodo de retirada y retratamiento opcional una vez durante el estudio de extensión en base a la opinión del investigador sobre la respuesta clínica. Treinta pacientes entraron en el periodo de retirada. Se notificó que 17 pacientes tuvieron un brote (definido como $\geq 30\%$ de empeoramiento en al menos 3 de los 6 criterios de la ACR Pedi con $\geq 30\%$ de mejora en no más de 1 de los 6 criterios restantes y un mínimo de 2 articulaciones activas); el tiempo medio hasta el brote después de la retirada de etanercept fue de 190 días. Trece pacientes tuvieron un retratamiento y el tiempo medio hasta el retratamiento desde la retirada se estimó en 274 días. Debido a la pequeña cantidad de datos en estos puntos, estos resultados deberían interpretarse con precaución.

El perfil de seguridad fue consistente con el observado en el estudio original.

En pacientes con artritis idiopática juvenil, no se han realizado ensayos para evaluar los efectos de la continuación del tratamiento con etanercept en aquellos que no respondieron después de 3 meses de tratamiento. Además, tampoco se han realizado estudios para evaluar **los efectos** de la reducción de la dosis recomendada de etanercept tras su uso a largo plazo en pacientes con AIJ.

Pacientes pediátricos con psoriasis en placas

La eficacia de etanercept se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 211 pacientes pediátricos de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis en placas de moderada a grave (definido por una puntuación sPGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$ y PASI ≥ 12). Los pacientes que entraron en el estudio presentaban antecedentes de tratamiento con fototerapia o terapia sistémica, o no habían sido controlados adecuadamente con terapia tópica.

Los pacientes recibieron etanercept 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg) o placebo una vez a la semana durante 12 semanas. En la semana 12, un mayor número de pacientes aleatorizados a

tratamiento con etanercept presentaron respuestas de eficacia positiva (Ej, PASI 75) frente a los pacientes aleatorizados a placebo.

Resultados a las 12 semanas en psoriasis pediátrica en placas

	Etanercept 0.8 mg/kg una vez a la semana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “aclaramiento” o “mínimo”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviaturas: sPGA-static Physician Global Assessment

a.p < 0,0001 comparado con placebo

Después del periodo de tratamiento doble ciego de 12 semanas, todos los pacientes recibieron 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg) de etanercept una vez a la semana durante 24 semanas adicionales. Las respuestas observadas durante la fase abierta son similares a las observadas en el periodo doble ciego.

Durante el periodo aleatorizado de retirada, experimentaron recaída de la enfermedad (pérdida de respuesta PASI 75) un número significativamente mayor de pacientes realeatorizados a placebo frente a los pacientes realeatorizados a etanercept. Con tratamiento continuado, las respuestas se mantuvieron hasta 48 semanas.

La seguridad y eficacia de etanercept 0,8 mg/kg (hasta 50 mg) una vez a la semana, fue evaluada en un ensayo de extensión de fase abierta con 181 pacientes pediátricos con psoriasis en placa durante un periodo de 2 años, así como en el estudio de 48 semanas descrito anteriormente. La experiencia a largo plazo con etanercept fue generalmente comparable a la del estudio original de 48 semanas, y no reveló ningún hallazgo nuevo de seguridad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los valores séricos de etanercept se determinaron por un método de inmunoensayo enzimático ligado a enzimas (ELISA), este método puede detectar productos de degradación de reactivos de ELISA así como el compuesto patrón.

Absorción

Etanercept se absorbe lentamente desde el sitio de inyección subcutánea, alcanzando una concentración máxima aproximadamente 48 horas después de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta es del 76%. Con dosis administradas dos veces a la semana, se prevé que las concentraciones en el estado de equilibrio estacionario sean aproximadamente dos veces más elevadas que las observadas después de dosis únicas. Después de una dosis subcutánea única de 25 mg de etanercept, la concentración sérica máxima media observada en voluntarios sanos fue de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, y el área bajo la curva (AUC) fue de $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$.

Alcanzado el estado estacionario, las medias de los perfiles de concentración sérica en los pacientes con artritis reumatoide tratados fueron C_{max} de 2,4 mg/l frente a 2,6 mg/l, C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l y el área bajo la curva (AUC) parcial de $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$ vs $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$ para 50 mg de etanercept una vez a la semana (n = 21) vs 25 mg de etanercept dos veces a la semana (n = 16), respectivamente. En un ensayo abierto, cruzado, dos brazos de tratamiento, de dosis única, en voluntarios sanos, etanercept administrado como una inyección única de 50 mg/ml resultó ser bioequivalente a dos inyecciones simultáneas de 25 mg/ml.

En un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con espondilitis anquilosante, las AUCs en estado estacionario de etanercept fueron de $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ y $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, en el caso de 50 mg de etanercept administrado una vez a la semana ($n = 154$) y 25 mg de etanercept administrados dos veces a la semana ($n = 148$), respectivamente.

Distribución

Para describir la curva concentración - tiempo de etanercept, se requiere una curva biexponencial. El volumen central de distribución de etanercept es 7,6 l, mientras que el volumen de distribución en el estado estacionario es de 10,4 l.

Eliminación

Etanercept se elimina lentamente del organismo. La semivida es larga, aproximadamente 70 horas. El aclaramiento en pacientes con artritis reumatoide es de aproximadamente 0,066 L/h, algo inferior al valor de 0,11 L/h observado en voluntarios sanos. Además, la farmacocinética de etanercept en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y psoriasis en placas es similar.

Aparentemente, no existe diferencia farmacocinética entre hombres y mujeres.

Linealidad

La proporcionalidad de la dosis no ha sido formalmente evaluada, pero no hay saturación aparente del aclaramiento a lo largo del rango de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Aunque tras la administración de etanercept marcado radiactivamente a pacientes y voluntarios hay eliminación de radiactividad en orina, en pacientes con insuficiencia renal aguda no se observó un aumento de las concentraciones de etanercept. La presencia de insuficiencia renal no requiere un cambio en la dosificación.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática aguda no se observó un aumento de las concentraciones de etanercept. La presencia de insuficiencia hepática no requiere un cambio en la dosificación.

Pacientes de edad avanzada

El impacto de la edad avanzada en la farmacocinética se ha estudiado en un análisis de las concentraciones séricas de etanercept en esta población. El aclaramiento y volumen estimados, en pacientes entre 65 y 87 años, fueron similares a los de los pacientes menores de 65 años de edad.

Población pediátrica

Pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

En un ensayo con etanercept en artritis idiopática juvenil de curso poliarticular se administró a 69 pacientes (de edades entre 4 y 17 años), 0,4 mg de etanercept/kg dos veces a la semana durante 3 meses. Los perfiles de concentraciones séricas fueron similares a los encontrados en pacientes adultos con artritis reumatoide. Los niños de menor edad (4 años de edad) presentaron una reducción en el aclaramiento (el aclaramiento aumentó cuando se normalizó por el peso) comparado con los niños de mayor edad (12 años de edad) y adultos. La simulación de dosis sugiere que mientras los niños mayores (10-17 años de edad) tendrán niveles séricos cercanos a los observados en adultos, los niños menores tendrán niveles apreciablemente más bajos.

Pacientes pediátricos con psoriasis en placas

Se administró 0,8 mg/kg (hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana) de etanercept una vez a la semana hasta un máximo de 48 semanas, a pacientes pediátricos con psoriasis en placas (de 4 a 17 años). El rango medio de concentraciones séricas en estado estacionario fue de 1,6 a 2,1 µg/ml a las 12, 24 y 48 semanas. Estas concentraciones medias en pacientes pediátricos con psoriasis en placas fueron similares a las concentraciones observadas en pacientes con artritis idiopática juvenil (tratados con 0,4 mg/kg de etanercept dos veces a la semana, hasta un máximo de dosis de 50 mg por semana) Estas concentraciones medias fueron similares a las observadas en pacientes adultos con psoriasis en placa tratados con 25 mg de etanercept dos veces a la semana.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios toxicológicos con etanercept, no se observó toxicidad dependiente de la dosis o en el órgano diana. A partir de una batería de estudios *in vitro* e *in vivo* se llegó a la conclusión de que etanercept no era genotóxico. Debido al desarrollo de anticuerpos neutralizantes en roedores, no se realizaron estudios de carcinogenicidad ni valoraciones estándar de la fertilidad y toxicidad postnatal con etanercept.

Etanercept no induce letalidad o signos notables de toxicidad en el ratón o en la rata después de una dosis única subcutánea de 2.000 mg/kg o después de una dosis única intravenosa de 1.000 mg/kg. Etanercept no muestra toxicidad dosis limitante u órgano específica en el mono cynomolgus después de administraciones subcutáneas, dos veces en semana durante 4 o 26 semanas consecutivas a una dosis (15 mg/kg) que resulta en un área bajo curva (AUC) basada en concentraciones séricas que fueron unas 27 veces mayores que las que se obtienen en humanos a la dosis recomendada de 25 mg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Cloruro sódico
Fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato
Fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Mantener las jeringas y las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Después de retirar una jeringa o una pluma de la nevera, espere aproximadamente 30 minutos para que la solución de Benepali en la jeringa o en la pluma alcance la temperatura ambiente. No la caliente de ninguna otra forma. A continuación, se recomienda el uso inmediato.

Benepali puede ser conservado a una temperatura máxima de 30°C durante un único periodo de hasta 31 días; tras el cual, el medicamento no puede ser refrigerado de nuevo. Benepali se debe desechar si no ha sido usado en los 31 días siguientes a su retirada de la nevera.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

50 mg de solución inyectable en jeringa precargada

Jeringa de vidrio transparente (tipo I) precargada, provista de una aguja de acero inoxidable con un capuchón de goma y de un émbolo de goma que contiene 0,98 ml de solución.

Benepali está disponible en envases que contienen 4 jeringas precargadas y envases múltiples que contienen 12 jeringas precargadas (3 envases de 4). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

50 mg de solución inyectable en pluma precargada

La pluma precargada contiene una jeringa precargada de Benepali. La jeringa en el interior de la pluma está fabricada de vidrio transparente de tipo I y está provista de una aguja de acero inoxidable de calibre 27 con un capuchón de goma y un émbolo de goma.

Benepali está disponible en envases que contienen 4 plumas precargadas y envases múltiples que contienen 12 plumas precargadas (3 envases de 4). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

50 mg de solución inyectable en jeringa precargada

Antes de administrar la inyección, se debe esperar hasta que la jeringa precargada de Benepali, para un solo uso, alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). El capuchón de la aguja no debe retirarse mientras se espera a que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente. La solución debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido y puede contener pequeñas partículas de proteína translúcidas o blancas.

En la sección 7, “Instrucciones de uso”, del prospecto, se incluyen instrucciones detalladas para la administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

50 mg de solución inyectable en pluma precargada

Antes de administrar la inyección, se debe esperar hasta que las plumas precargadas de Benepali, para un solo uso, alcancen la temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). El capuchón de la aguja no se debe retirar mientras se espera a que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente. Cuando se mire a través de la ventana de inspección, la solución debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido y puede contener pequeñas partículas de proteína translúcidas o blancas.

En la sección 7, “Instrucciones de uso”, del prospecto, se incluyen instrucciones detalladas para la administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1074/001

EU/1/15/1074/002

EU/1/15/1074/003

EU/1/15/1074/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización 14/enero/2016

Fecha de la última renovación: 18/noviembre/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biogen Allé 1
Hillerød, 3400
Dinamarca

Samsung BioLogics Co., Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon City, 21987,
República de Corea

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del uso de etanercept en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá acordar el contenido y el formato del programa educacional, incluyendo las vías de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El programa educacional tiene como objetivo reducir el riesgo de infecciones graves e insuficiencia cardiaca congestiva.

El TAC garantizará que en cada Estado Miembro donde se comercialice etanercept, todos los profesionales sanitarios que se estime puedan prescribir etanercept tengan acceso a/reciban los siguientes materiales educacionales:

Tarjeta de Información del Paciente

- El tratamiento con etanercept puede aumentar el riesgo de infección e insuficiencia cardiaca congestiva en adultos
- Signos o síntomas de estos problemas de seguridad y cuándo consultar a un profesional sanitario
- Datos de contacto del prescriptor de etanercept

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE (JERINGA PRECARGADA DE 25 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benepali 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
etanercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 25 mg de etanercept.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarosa, cloruro sódico, fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato, fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

4 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

Tirar para abrirla

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Consulte el prospecto para otras formas alternativas de conservación del medicamento.

Fecha de eliminación: _____

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1074/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Benepali 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR PARA ENVASES MÚLTIPLES DE 8 Y 24 (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benepali 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
etanercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 25 mg de etanercept.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarosa, cloruro sódico, fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato, fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 8 jeringas precargadas (2 envases de 4)
Envase múltiple: 24 jeringas precargadas (6 envases de 4)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Consulte el prospecto para otras formas alternativas de conservación del medicamento.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1074/006 envase múltiple de 8 jeringas precargadas (2 envases de 4)

EU/1/15/1074/007 envase múltiple de 24 jeringas precargadas (6 envases de 4)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Benepali 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA INCLUIDA EN EL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benepali 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
etanercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 25 mg de etanercept.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarosa, cloruro sódico, fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato, fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

4 jeringas precargadas
Las unidades del envase múltiple no se pueden vender por separado

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

Tirar para abrirla

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Consulte el prospecto para otras formas alternativas de conservación del medicamento.

Fecha de eliminación: _____

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1074/006 envase múltiple de 8 jeringas precargadas (2 envases de 4)

EU/1/15/1074/007 envase múltiple de 24 jeringas precargadas (6 envases de 4)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Benepali 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE INTERIOR (2 JERINGAS PRECARGADAS DE 25 mg) SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benepali 25 mg solución inyectable en jeringa precargada
etanercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 25 mg de etanercept.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Sacarosa, cloruro sódico, fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato, fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 jeringas precargadas

No se pueden vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

Abrir

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Consulte el prospecto para otras formas alternativas de conservación del medicamento.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Benepali 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA (JERINGA PRECARGADA DE 25 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Benepali 25 mg solución inyectable
etanercept
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

25 mg/0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE (JERINGA PRECARGADA DE 50 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benepali 50 mg solución inyectable en jeringa precargada
etanercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 50 mg de etanercept.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarosa, cloruro sódico, fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato, fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

4 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

Tirar para abrirla

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Consulte el prospecto para otras formas alternativas de conservación del medicamento.

Fecha de eliminación: _____

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1074/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE DE 12 (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benepali 50 mg solución inyectable en jeringa precargada
etanercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 50 mg de etanercept.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarosa, cloruro sódico, fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato, fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 12 jeringas precargadas (3 envases de 4)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.
Consulte el prospecto para otras formas alternativas de conservación del medicamento.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1074/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA INCLUIDA EN EL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benepali 50 mg solución inyectable en jeringa precargada
etanercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 50 mg de etanercept.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarosa, cloruro sódico, fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato, fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

4 jeringas precargadas
Las unidades del envase múltiple no se pueden vender por separado

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

Tirar para abrirla

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Consulte el prospecto para otras formas alternativas de conservación del medicamento.

Fecha de eliminación: _____

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1074/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE INTERIOR (2 JERINGAS PRECARGADAS DE 50 mg) SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benepali 50 mg solución inyectable en jeringa precargada
etanercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 50 mg de etanercept.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Sacarosa, cloruro sódico, fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato, fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 jeringas precargadas
No se pueden vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

Abrir

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Consulte el prospecto para otras formas alternativas de conservación del medicamento.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA (JERINGA PRECARGADA DE 50 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Benepali 50 mg solución inyectable
etanercept
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 mg/1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE (PLUMA PRECARGADA DE 50 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benepali 50 mg solución inyectable en pluma precargada
etanercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 50 mg de etanercept.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarosa, cloruro sódico, fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato, fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

4 plumas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

Tirar para abrirla

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Consulte el prospecto para otras formas alternativas de conservación del medicamento.

Fecha de eliminación: _____

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1074/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE DE 12 (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benepali 50 mg solución inyectable en pluma precargada
etanercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 50 mg de etanercept.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarosa, cloruro sódico, fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato, fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato, y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 12 plumas precargadas (3 envases de 4)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.
Consulte el prospecto para otras formas alternativas de conservación del medicamento.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1074/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA INCLUIDA EN EL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUEBOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benepali 50 mg solución inyectable en pluma precargada
etanercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 50 mg de etanercept.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Sacarosa, cloruro sódico, fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato, fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

4 plumas precargadas
Las unidades del envase múltiple no se pueden vender por separado

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

Tirar para abrirla

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Consulte el prospecto para otras formas alternativas de conservación del medicamento.

Fecha de eliminación: _____

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1074/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE INTERIOR (2 PLUMAS PRECARGADAS DE 50 mg) SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benepali 50 mg solución inyectable en pluma precargada
etanercept

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 50 mg de etanercept.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Sacarosa, cloruro sódico, fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato, fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

2 plumas precargadas

No se pueden vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

Abrir

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Consulte el prospecto para otras formas alternativas de conservación del medicamento.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Benepali 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA (PLUMA PRECARGADA DE 50 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Benepali 50 mg solución inyectable en pluma precargada
etanercept
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 mg/1 ml

6. OTROS

Tarjeta de Información del Paciente
Benepali
etanercept

Esa tarjeta contiene información importante sobre seguridad que usted debe tener en cuenta antes y durante el tratamiento con Benepali. Si no comprende esta información pídale a su médico que se la explique.

- Muestre esta tarjeta a cualquier médico implicado en su tratamiento o en el de su niño.

Infecciones

Benepali puede incrementar el riesgo de padecer infecciones que pueden llegar a ser graves.

- No use Benepali si tiene una infección. Si no está seguro, consulte a su médico.
- Si desarrolla síntomas que sugieren una infección, como fiebre, tos persistente, pérdida de peso o apatía, debe buscar atención sanitaria de urgencia inmediatamente.
- Se debe evaluar si padece tuberculosis (TB). Solicite a su médico que registre las fechas y los resultados siguientes de su última prueba de la TB:

Prueba: _____ Prueba: _____

Fecha: _____ Fecha: _____

Resultados: _____ Resultados: _____

- Solicite a su médico que documente los demás medicamentos que usted esté tomando que puedan incrementar su riesgo de padecer una infección.

Insuficiencia cardíaca congestiva

- Si padece insuficiencia cardíaca congestiva y piensa que sus síntomas (p. ej., falta de aliento o hinchazón de los pies) están empeorando, o si experimenta una nueva aparición de estos síntomas, debe buscar atención sanitaria de urgencia inmediatamente.

Información adicional (completar)

Nombre del paciente: _____

Nombre del médico: _____

N.º de teléfono del médico: _____

- Lleve esta tarjeta consigo durante los 2 meses posteriores a la última dosis de Benepali ya que durante este tiempo pueden producirse efectos adversos.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Benepali 25 mg solución inyectable en jeringa precargada etanercept

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico además le dará una Tarjeta de Información del Paciente, la cual contiene información de seguridad importante que usted necesita conocer antes y durante el tratamiento con Benepali.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o al niño que está a su cargo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted o el niño que está a su cargo, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Benepali y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Benepali
3. Cómo usar Benepali
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Benepali
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso (ver al dorso)

1. Qué es Benepali y para qué se utiliza

Benepali contiene el principio activo etanercept.

Benepali es un medicamento que se fabrica a partir de dos proteínas humanas. Bloquea la actividad de otra proteína, que se encuentra en el organismo, que produce inflamación. Benepali actúa reduciendo la inflamación asociada a ciertas enfermedades.

Benepali puede utilizarse, en adultos de edad igual o superior a 18 años, para:

- el tratamiento de la **artritis reumatoide** moderada o grave;
- **artritis psoriásica**;
- **espondiloartritis axial** grave, incluida la **espondilitis anquilosante**;
- **psoriasis en placas** moderada o grave.

Habitualmente, dependiendo de cada caso, Benepali se usa cuando otros tratamientos no han sido lo suficientemente eficaces o no son apropiados para usted.

En el tratamiento de la **artritis reumatoide**, Benepali se utiliza normalmente en combinación con metotrexato, aunque también puede utilizarse como único medicamento, en el caso de que el tratamiento con metotrexato no sea apropiado para usted. Benepali puede ralentizar el daño causado por la artritis reumatoide en sus articulaciones y mejorar su capacidad para realizar las actividades diarias, tanto si se utiliza solo o en combinación con metotrexato.

En el caso de los pacientes que presentan **artritis psoriásica** con afectación múltiple de las articulaciones, Benepali puede mejorar su capacidad para realizar las actividades normales diarias.

En el caso de los pacientes que presentan **articulaciones simétricas múltiples, hinchadas o dolorosas** (por ejemplo, en manos, muñecas y pies), Benepali puede retrasar el progreso del daño estructural de dichas articulaciones causado por la enfermedad.

Benepali está también indicado para el tratamiento en niños y adolescentes con las siguientes enfermedades:

- Para los siguientes tipos de artritis idiopática juvenil cuando el tratamiento con metotrexato no ha funcionado adecuadamente, o bien no es el adecuado para ellos:
- Poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años y con un peso corporal de 62,5 kg o más.
- Artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años y con un peso corporal de 62,5 kg o más.
- Para la artritis relacionada con entesitis en pacientes a partir de 12 años de edad y con un peso corporal de 62,5 kg o más para los que el uso de otros tratamientos más comúnmente utilizados no han funcionado adecuadamente, o bien dichos tratamientos no son los adecuados para ellos.
- Psoriasis en placas grave en pacientes a partir de 6 años de edad y con un peso corporal de 62,5 kg o más que han tenido una respuesta inadecuada a (o son incapaces de tomar) fototerapias u otras terapias sistémicas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Benepali

No use Benepali

- si usted o el niño que está a su cuidado son **alérgicos a etanercept** o a alguno de los demás **componentes de este medicamento** (incluidos en la sección 6). Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas, tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no inyecte más Benepali y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- si usted o el niño tienen riesgo de desarrollar una **infección grave de la sangre** denominada sepsis. Si no está seguro, consulte a su médico.
- si usted o el niño padecen una **infección de cualquier tipo**. Si no está seguro, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Benepali.

- **Reacciones alérgicas:** Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas, tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no inyecte más Benepali y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- **Infecciones/cirugía:** Si usted o el niño desarrollan una nueva infección o están a punto de someterse a una intervención de cirugía mayor, su médico podría estar interesado en controlar el tratamiento con Benepali.
- **Infecciones/diabetes:** Informe a su médico si usted o el niño tienen antecedentes de infecciones recurrentes o si padecen diabetes u otros trastornos que aumenten el riesgo de infección.
- **Infecciones/monitorización:** Informe a su médico de cualquier viaje reciente fuera de la región europea. Si usted o el niño desarrollan síntomas de una infección tales como fiebre, escalofríos o tos, notifíquesele a su médico inmediatamente. Su médico debe decidir si continuar monitorizándole a usted o al niño para ver la presencia de infecciones después de que usted o el niño dejen el tratamiento con Benepali.
- **Tuberculosis:** Ya que se han notificado casos de tuberculosis en pacientes tratados con Benepali, su médico examinará los signos y síntomas de tuberculosis antes de empezar con Benepali. Esto puede incluir una historia médica minuciosa, radiografía torácica y una prueba de tuberculosis. La realización de estos análisis debe ser registrada en la Tarjeta de Información del Paciente. Es muy importante que le diga a su médico si usted o el niño han tenido tuberculosis, o si han estado en contacto directo con alguien que ha tenido tuberculosis. Si los

síntomas de tuberculosis (tales como tos persistente, pérdida de peso, apatía, fiebre moderada), o alguna otra infección aparece durante o después del tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

- **Hepatitis B:** Informe a su médico si usted o el niño tienen o han tenido hepatitis B alguna vez. Su médico debe hacerle a usted la prueba de la hepatitis B antes de que usted o el niño comiencen el tratamiento con Benepali. El tratamiento con Benepali puede reactivar la hepatitis B en pacientes que hayan estado previamente infectados por el virus de la hepatitis B. Si esto ocurre, debe dejar de usar Benepali.
- **Hepatitis C:** Informe a su médico si usted o el niño tienen hepatitis C. Su médico puede querer monitorizar el tratamiento con Benepali en el caso de que la infección empeore.
- **Trastornos de la sangre:** Informe inmediatamente a su médico si usted o el niño tienen signos o síntomas tales como, fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, sangrado o palidez. Tales síntomas pueden indicar la existencia de un problema sanguíneo grave que haga necesaria la interrupción del tratamiento con Benepali.
- **Trastornos del sistema nervioso y de la visión:** Informe a su médico si usted o el niño presentan esclerosis múltiple, neuritis óptica (inflamación de los nervios ópticos) o mielitis transversa (inflamación de la médula espinal). Su médico decidirá si Benepali es un tratamiento adecuado.
- **Insuficiencia cardíaca congestiva:** Informe a su médico si usted o el niño tienen un historial de insuficiencia cardíaca congestiva, porque Benepali necesita ser utilizado con precaución en esas circunstancias.
- **Cáncer:** Informe a su médico si usted tiene o ha tenido linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo) o cualquier otro cáncer antes de que se le administre Benepali. Los pacientes con artritis reumatoide grave, que han tenido la enfermedad durante mucho tiempo, pueden correr un riesgo mayor que el promedio de desarrollar un linfoma. Los niños y adultos que están tomando Benepali pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar linfoma u otro cáncer. Algunos pacientes adolescentes y niños que han recibido etanercept u otros medicamentos que funcionan de la misma manera que etanercept han desarrollado cánceres, incluyendo tipos inusuales, que algunas veces tuvieron como desenlace la muerte. Algunos pacientes que reciben Benepali han desarrollado cánceres de piel. Informe a su médico si usted o el niño desarrollan cualquier cambio en el aspecto de la piel o crecimientos en la piel.
- **Varicela:** Informe a su médico si usted o el niño están expuestos a la varicela mientras utiliza Benepali. Su médico determinará si es apropiado el tratamiento preventivo para la varicela.
- **Alcoholismo:** Benepali no debe usarse para el tratamiento de hepatitis relacionada con alcoholismo. Por favor, informe a su médico si usted o el niño que está a su cuidado tienen antecedentes de alcoholismo.
- **Granulomatosis de Wegener:** No se recomienda Benepali para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener, una enfermedad inflamatoria rara. Si usted o el niño que está a su cuidado tienen granulomatosis de Wegener, coméntelo con su médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe a su médico si usted o el niño tienen diabetes o están tomando medicamentos para tratar la diabetes. Su médico puede decidir si usted o el niño necesitan menos medicamento antidiabético mientras toman Benepali.
- **Vacunas:** Algunas vacunas, como la vacuna de la polio oral, no se deben administrar mientras se está utilizando Benepali. Consulte con su médico antes de utilizar usted o el niño cualquier vacuna.

Niños y adolescentes

El uso de Benepali no está indicado en niños y adolescentes con un peso corporal inferior a 62,5 kg.

- **Vacunaciones:** Si es posible, los niños deben tener actualizadas todas las vacunaciones antes de utilizar Benepali. Algunas vacunas, como la vacuna de la polio oral, no se deben administrar mientras se está utilizando Benepali. Consulte con su médico antes de utilizar, usted o el niño, cualquier vacuna.

Normalmente Benepali no se debe usar en niños menores de 2 años o con un peso corporal inferior a 62,5 kg con poliartritis u oligoartritis extendida, en niños menores de 12 años o con un peso corporal

inferior a 62,5 kg con artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica, ni en niños menores de 6 años o con un peso corporal inferior a 62,5 kg con psoriasis.

Uso de Benepali con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño están utilizando, han utilizado recientemente o pudieran tener que utilizar cualquier otro medicamento (incluyendo anakinra, abatacept o sulfasalazina).

No use usted o el niño Benepali con medicamentos que contengan el principio activo anakinra o abatacept.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que durante el tratamiento con Benepali y hasta 3 semanas después de interrumpir el tratamiento, deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo.

Benepali sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Si ha recibido Benepali durante el embarazo, su bebé puede presentar un mayor riesgo de contraer una infección. Además, en un estudio se observaron más defectos de nacimiento cuando la madre había recibido etanercept durante el embarazo, en comparación con las madres que no habían recibido etanercept ni otros medicamentos similares (antagonistas del TNF), pero no hubo ningún patrón en los tipos de defectos de nacimiento notificados. Otro estudio no encontró un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido etanercept durante el embarazo. Su médico le ayudará a decidir si los beneficios del tratamiento superan el riesgo potencial para su bebé. Consulte a su médico si desea dar el pecho mientras está en tratamiento con Benepali. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Benepali durante el embarazo y la lactancia antes de que su bebé reciba cualquier vacuna.

Conducción y uso de máquinas

No se dispone de información que indique que el uso de Benepali influya sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Benepali contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 25 mg; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo usar Benepali

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si estima que la acción de Benepali es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Uso en pacientes adultos (con edad igual o superior a 18 años)

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante

La dosis habitual es 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana, en forma de inyección bajo la piel.

Sin embargo, su médico puede determinar una frecuencia alternativa a la que inyectar Benepali.

Psoriasis en placas

La dosis habitual es 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Alternativamente, pueden administrarse 50 mg dos veces a la semana durante un máximo de 12 semanas, seguido por 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Su médico decidirá cuánto tiempo debe usar Benepali y si necesita una repetición del tratamiento en función de su respuesta. Si Benepali no tiene efecto sobre su enfermedad después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

Uso en niños y adolescentes

La dosis y la frecuencia de dosificación dependerán del peso corporal y de la enfermedad del niño o adolescente. Su médico determinará la dosis adecuada para el niño y le prescribirá la presentación más apropiada de etanercept.

La dosis de los pacientes pediátricos con un peso corporal de 62,5 kg o más es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana con una jeringa precargada o una pluma precargada.

Hay disponibles otros medicamentos de etanercept con las dosis adecuadas para los niños.

Para poliartritis u oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años de edad y con un peso corporal de 62,5 kg o más, o artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años y con un peso corporal de 62,5 kg o más, la dosis habitual es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana.

Para psoriasis en pacientes a partir de 6 años de edad y con un peso corporal de 62,5 kg o más, la dosis habitual es de 50 mg administrados una vez a la semana. Si Benepali no tiene efecto sobre la enfermedad del niño después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

Su médico le dará instrucciones precisas para preparar y calcular la dosis correcta.

Forma y vía de administración

Benepali se administra mediante una inyección bajo la piel (uso subcutáneo).

En la sección 7, “Instrucciones de uso”, se incluyen instrucciones detalladas para la inyección de Benepali.

La solución de Benepali no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

Para que le ayude a recordar, puede ser útil anotar en un diario qué día(s) de la semana debe utilizar Benepali.

Si usa más Benepali del que debe

Si usa más Benepali del que debiera (bien por inyectar una cantidad elevada en una única ocasión o bien por usarlo con mucha frecuencia), **debería hablar con un médico o farmacéutico inmediatamente**. Lleve siempre consigo el estuche del medicamento aunque esté vacío.

Si olvidó usar Benepali

Si se le olvida una dosis, debería inyectarla tan pronto como usted lo recuerde, a no ser que la próxima dosis esté programada para el día siguiente, en cuyo caso deberá omitir la dosis olvidada. A continuación, continúe inyectando el medicamento en el(los) día(s) habitual(es). Si no lo recuerda hasta el día en que debe administrarse la dosis siguiente, no se inyecte una dosis doble (dos dosis en el mismo día) para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Benepali

Sus síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas

Si observa alguna de las siguientes reacciones, no se inyecte más Benepali. **Informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.**

- Dificultad para tragar o respirar
- Hinchazón de la cara, garganta, manos y pies
- Sensación de nerviosismo o ansiedad, palpitaciones, enrojecimiento súbito de la piel y/o sensación de calor
- Erupción grave, picor o urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor)

Las reacciones alérgicas graves son raras. Sin embargo, cualquiera de los síntomas anteriores, puede ser indicio de una reacción alérgica a Benepali, por lo que usted debe buscar atención sanitaria de urgencia inmediatamente.

Efectos adversos graves

Si usted nota alguno de los efectos siguientes, usted o el niño pueden necesitar atención médica de urgencia.

- Signos de **infecciones graves** (incluyendo neumonía, infecciones no superficiales de la piel, infecciones de las articulaciones e infección de la sangre), tales como fiebre alta que puede ir acompañada de tos, falta de aliento, escalofrío, debilidad, o de una zona dolorida, sensible, enrojecida y con sensación de calor en la piel o articulaciones;
- Signos de **trastornos sanguíneos**, tales como hemorragia, hematomas o palidez;
- Signos de trastornos del **sistema nervioso**, tales como entumecimiento u hormigueo, alteraciones de la visión, dolor ocular o aparición de debilidad en un brazo o pierna;
- Signos de **insuficiencia cardíaca** o **empeoramiento de la insuficiencia cardíaca**, tales como fatiga o falta de aliento con la actividad, hinchazón de los tobillos, sensación de plenitud en el cuello o en el abdomen, falta de aliento durante la noche o tos, color azulado de las uñas o alrededor de los labios;
- Signos de **cáncer**: el cáncer puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo la piel y la sangre, y los posibles signos dependerán del tipo y localización del cáncer. Estos signos pueden ser entre otros pérdida de peso, fiebre, hinchazón (con o sin dolor), tos persistente, presencia de bultos o engrosamientos en la piel;
- Signos de **reacciones autoinmunes** (en las que se desarrollan anticuerpos que pueden dañar tejidos normales del cuerpo) tales como dolor, picor, debilidad y respiración, pensamiento, sensación, o visión anormal;
- Signos de lupus o síndrome tipo lupus tales como cambios de peso, erupción persistente, fiebre, dolor de los músculos o articulaciones o cansancio;
- Signos de **inflamación de los vasos sanguíneos** tales como dolor, fiebre, enrojecimiento o calor de la piel, o picor.

Estos efectos adversos son raros o poco frecuentes, pero son estados graves (algunos de ellos en raras ocasiones pueden ser mortales). Si se produce cualquiera de ellos, informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

Otros efectos adversos

A continuación se listan los efectos adversos conocidos de Benepali, agrupados por orden decreciente de frecuencia:

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
Infecciones (incluyendo resfriado, sinusitis, bronquitis, infecciones del tracto urinario e infecciones de la piel); reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, enrojecimiento, picor, dolor e hinchazón) (no se producen con tanta frecuencia después del primer mes de tratamiento; algunos pacientes han desarrollado reacción en el lugar de inyección que habían utilizado recientemente); y dolor de cabeza.
- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
Reacciones alérgicas; fiebre; erupción; picores; anticuerpos dirigidos contra los tejidos normales (formación de autoanticuerpos).
- **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
Infecciones graves (incluyendo neumonía, infecciones no superficiales de la piel, infecciones de las articulaciones, infección de la sangre e infecciones generalizadas); empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva; bajo recuento de glóbulos rojos, bajo recuento de glóbulos blancos, bajo recuento de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos); bajo número de plaquetas; cáncer de piel (excluyendo melanoma); hinchazón localizada de la piel (angioedema); urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor); inflamación ocular; psoriasis (nueva o empeoramiento); inflamación de los vasos sanguíneos afectando múltiples órganos; aumento de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, el aumento de las enzimas hepáticas es frecuente); calambres abdominales y dolor, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (signos de problemas intestinales).
- **Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
Reacciones alérgicas graves (incluyendo hinchazón localizada grave de la piel y respiración jadeante); linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo); leucemia (cáncer que afecta a la sangre y médula ósea); melanoma (un tipo de cáncer de piel); de forma combinada bajo recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas; trastornos del sistema nervioso (con debilidad muscular grave y signos y síntomas similares a los de la esclerosis múltiple o inflamación de los nervios ópticos o de la médula espinal); tuberculosis; insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición; convulsiones; lupus o síndrome tipo lupus (los síntomas pueden incluir erupción persistente, fiebre, dolor de las articulaciones y cansancio); erupción cutánea, que puede conducir a la formación grave de ampollas y a que se pele la piel; inflamación del hígado causada por el sistema inmunológico (hepatitis autoinmune; en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia es poco frecuente); trastorno inmunológico que puede afectar a los pulmones, la piel y los ganglios linfáticos (sarcoidosis); inflamación o cicatrización de los pulmones (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia de inflamación o cicatrización de los pulmones es poco frecuente); reacciones liquenoides (erupción cutánea pruriginosa rojiza-morada y/o líneas gruesas blanco-grisáceas en las mucosas); infecciones oportunistas (como tuberculosis y otras infecciones que se producen cuando la resistencia a la enfermedad disminuye); eritema multiforme (exantema inflamatorio); vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel); daños en los nervios, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré (una enfermedad grave que puede afectar a la respiración y dañar los órganos).
- **Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)
Insuficiencia de la médula ósea para producir células sanguíneas cruciales; necrosis epidérmica tóxica (una enfermedad cutánea potencialmente mortal).
- **Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel); sarcoma de Kaposi (un cáncer poco

común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura); activación excesiva de glóbulos blancos asociada con la inflamación (síndrome de activación de macrófagos); reactivación de hepatitis B (una infección del hígado); empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (inflamación y debilidad de los músculos acompañada de erupción cutánea); listeria (una infección bacteriana); daño a los pequeños filtros dentro de los riñones que llevan a una función renal deficiente (glomerulonefritis).

Efectos adversos en niños y adolescentes

Los efectos adversos observados en niños y adolescentes, así como sus frecuencias, son similares a los anteriormente descritos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Benepali

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y la etiqueta de la jeringa precargada después de “CAD/EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Después de retirar la jeringa de la nevera, **espere aproximadamente 30 minutos para que la solución de Benepali en la jeringa alcance la temperatura ambiente**. No la caliente de ninguna otra forma. A continuación, se recomienda el uso inmediato.

Benepali se puede conservar fuera de la nevera a una temperatura máxima de 30°C, y durante un único periodo de hasta 31 días; tras el cual, el medicamento no se puede refrigerar de nuevo. Benepali se debe desechar si no ha sido usado en los 31 días siguientes a su retirada de la nevera. Es recomendable que anote la fecha en la que Benepali se ha retirado de la nevera y la fecha a partir de la cual Benepali se debe desechar (no superior a 31 días desde la retirada del envase de la nevera).

Observe la solución en la jeringa. Debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido y puede contener pequeñas partículas de proteínas blancas o casi transparentes. Este es el aspecto normal de Benepali. No utilice este medicamento si observa que la solución está más amarillenta o turbia, o si presenta partículas diferentes a las arriba descritas. Si le preocupa el aspecto de la solución, póngase en contacto con su farmacéutico para solicitarle cualquier ayuda que pueda necesitar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Benepali

- El principio activo es etanercept. Cada jeringa precargada contiene 25 mg de etanercept.
- Los demás componentes son sacarosa, cloruro sódico, fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato y fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 «Benepali contiene sodio»).

Aspecto del producto y contenido del envase

Benepali se presenta como una jeringa precargada, que contiene una solución inyectable entre transparente y ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido (inyectable).

Benepali está disponible en envases que contienen 4 jeringas precargadas, envases múltiples que contienen 2 cajas, cada una de ellas con 4 jeringas precargadas, y envases múltiples que contienen 6 cajas, cada una de ellas con 4 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 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)89 996 177 00

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instrucciones de uso

Lea las instrucciones de uso antes de empezar a usar Benepali y cada vez que se lo receten de nuevo. Pueden contener información nueva.

- **No** intente administrarse una inyección hasta que su médico o enfermero(a) le hayan enseñado cómo hacerlo.

Una jeringa precargada para un solo uso contiene una dosis de 25 mg de Benepali.

Encuentre una superficie bien iluminada y limpia y reúna los componentes que necesite:

- **Una jeringa precargada de Benepali nueva**



- **No** agite la jeringa precargada.

El estuche no incluye:

- **1 toallita con alcohol, gasa y apósito**



- **Recipiente para desechar los objetos punzocortantes**



A. Antes de comenzar

1. Inspeccione la jeringa precargada:

Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la jeringa precargada.

- **No** use la jeringa precargada después de la fecha de caducidad.
- **No** use la jeringa precargada si se ha caído sobre una superficie dura. Es posible que los componentes internos se hayan roto.
- **No** use la jeringa precargada si no tiene el capuchón de la aguja puesto o si no está firmemente ajustado.

2. Compruebe la solución:

Observe el medicamento en el interior de la jeringa precargada.

El medicamento debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, incoloro o de color amarillo pálido y puede contener pequeñas partículas de proteínas blancas o casi transparentes.

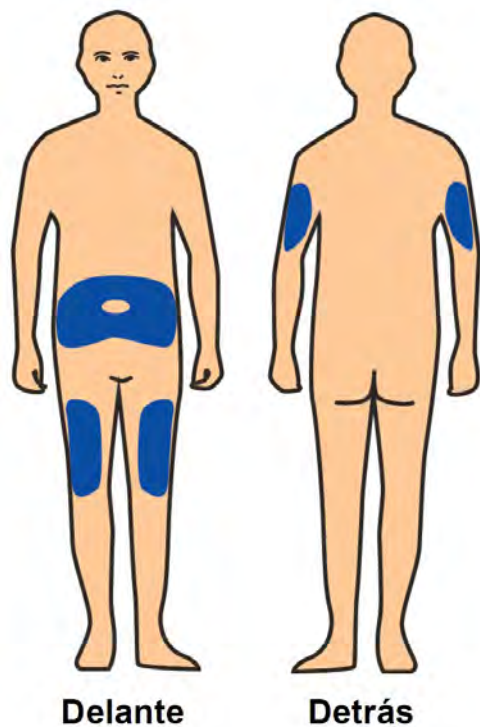
- **No** utilice la solución si está más amarillenta o turbia, o si presenta partículas diferentes a las arriba descritas.

**3. Espere hasta que el medicamento alcance la temperatura ambiente:
Saque una de las jeringas precargadas de la nevera y déjela a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de inyectar la solución.**

Esto hace que la inyección sea más fácil y cómoda para usted.

- **No** retire el capuchón de la aguja hasta que esté preparado para la inyección.
- **No** utilice fuentes de calor como un microondas o agua caliente para calentar Benepali.

4. Elija un lugar de inyección:



La jeringa precargada de Benepali está prevista para la inyección subcutánea. Se debe inyectar en el muslo, el abdomen o en la parte superior posterior del brazo (ver la imagen a la izquierda).

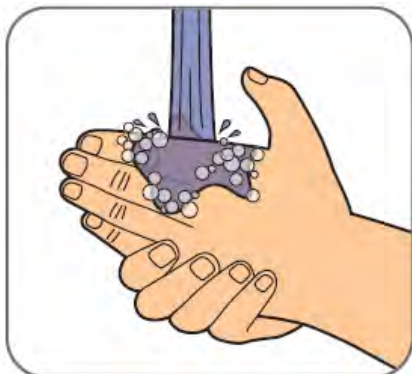
Debe utilizarse un lugar diferente para cada nueva inyección.

Si se inyecta en el abdomen escoja un sitio que esté al menos a 5 cm del ombligo.

- **No** administre la inyección en áreas de piel enrojecidas, endurecidas, contusionadas o sensibles.
- **Evite** las áreas con cicatrices o estrías.
- Si usted tiene psoriasis, **no** inyecte el medicamento en ninguna roncha de la piel abultada, gruesa, enrojecida o escamosa, ni en lesiones.

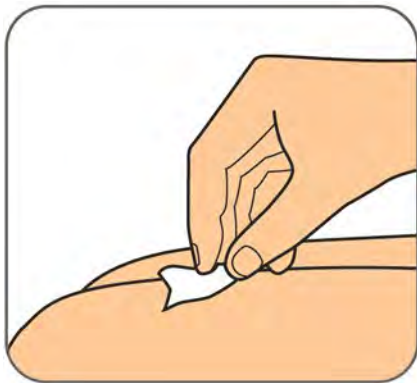
B. Pasos de la inyección

Paso 1:



Lávese las manos con agua y jabón.

Paso 2:

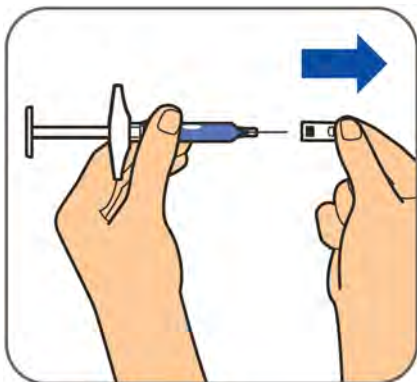


Limpie el lugar de inyección con una toallita de algodón impregnada en alcohol.

Consulte "Elija un lugar de inyección" para saber cómo elegir el lugar de la inyección.

- **No** toque de nuevo esta zona antes de haberse puesto la inyección.

Paso 3:



Quite el capuchón de la aguja tirando de él en línea recta y elimínelo en la basura o en el recipiente para objetos punzocortantes.

Consulte las indicaciones para elegir un lugar para la inyección en "Elija un lugar de inyección".

- **No** retuerza ni doble el capuchón de la aguja al quitarlo porque podría dañar la aguja.
- **No** toque el vástago de émbolo cuando quite el capuchón de la aguja.
- **Nunca** coloque de nuevo el capuchón.

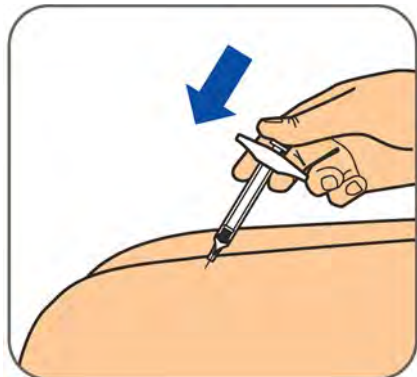
Paso 4:



Pellizque con suavidad la piel limpia para hacer un pliegue. Mantenga la jeringa precargada inclinada 45 grados con respecto a la piel. Con un movimiento rápido y corto empuje la aguja hasta que penetre por completo en la piel.

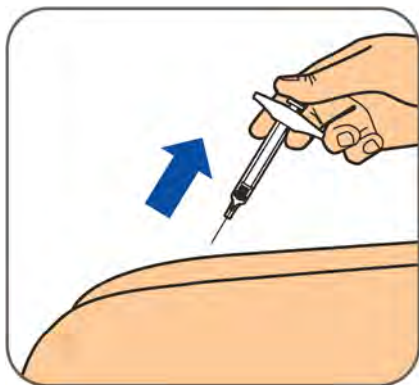
Puede soltar el pliegue de piel cuando la aguja esté totalmente introducida.

Paso 5:



Empuje lentamente el émbolo para inyectar toda la solución de Benepali.

Paso 6:



Cuando la jeringa esté vacía, extraiga la aguja de la piel en el mismo ángulo en que la insertó.

- **Nunca** cubra de nuevo la aguja con el capuchón. Podría lesionarse por punción.

Eliminación:



Deseche la jeringa completa en un recipiente para objetos punzocortantes autorizado.

Consulte a su médico cómo eliminar correctamente un recipiente para objetos punzocortantes lleno. Puede adquirir los recipientes para objetos punzocortantes en su farmacia.

- **No** tire el recipiente para objetos punzocortantes en la basura doméstica.
- **No** lo recicle.
- **No** reutilice la jeringa precargada de Benepali.
- **Mantenga siempre este contenedor fuera de la vista y del alcance de los niños.**

C. Cuidados en el lugar de la inyección

Si se produce un sangrado en el lugar de la inyección presione la zona con una gasa.

- **No** friccione el lugar de la inyección.

Si fuera necesario, puede cubrir el lugar de la inyección con un apósito.

Prospecto: información para el usuario

Benepali 50 mg solución inyectable en jeringa precargada etanercept

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico además le dará una Tarjeta de Información del Paciente, la cual contiene información de seguridad importante que usted necesita conocer antes y durante el tratamiento con Benepali.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o al niño que está a su cargo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted o el niño que está a su cargo, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Benepali y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Benepali
3. Cómo usar Benepali
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Benepali
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso (ver al dorso)

1. Qué es Benepali y para qué se utiliza

Benepali contiene el principio activo etanercept.

Benepali es un medicamento que se fabrica a partir de dos proteínas humanas. Bloquea la actividad de otra proteína, que se encuentra en el organismo, que produce inflamación. Benepali actúa reduciendo la inflamación asociada a ciertas enfermedades.

Benepali puede utilizarse, en adultos de edad igual o superior a 18 años, para:

- el tratamiento de la **artritis reumatoide** moderada o grave;
- **artritis psoriásica**;
- **espondiloartritis axial** grave, incluida la **espondilitis anquilosante**;
- **psoriasis en placas** moderada o grave.

Habitualmente, dependiendo de cada caso, Benepali se usa cuando otros tratamientos no han sido lo suficientemente eficaces o no son apropiados para usted.

En el tratamiento de la **artritis reumatoide**, Benepali se utiliza normalmente en combinación con metotrexato, aunque también puede utilizarse como único medicamento, en el caso de que el tratamiento con metotrexato no sea apropiado para usted. Benepali puede ralentizar el daño causado por la artritis reumatoide en sus articulaciones y mejorar su capacidad para realizar las actividades diarias, tanto si se utiliza solo o en combinación con metotrexato.

En el caso de los pacientes que presentan **artritis psoriásica** con afectación múltiple de las articulaciones, Benepali puede mejorar su capacidad para realizar las actividades normales diarias.

En el caso de los pacientes que presentan **articulaciones simétricas múltiples, hinchadas o dolorosas** (por ejemplo, en manos, muñecas y pies), Benepali puede retrasar el progreso del daño estructural de dichas articulaciones causado por la enfermedad.

Benepali está también indicado para el tratamiento en niños y adolescentes con las siguientes enfermedades:

- Para los siguientes tipos de artritis idiopática juvenil cuando el tratamiento con metotrexato no ha funcionado adecuadamente, o bien no es el adecuado para ellos:
- Poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años y con un peso corporal de 62,5 kg o más.
- Artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años y con un peso corporal de 62,5 kg o más.
- Para la artritis relacionada con entesitis en pacientes a partir de 12 años de edad y con un peso corporal de 62,5 kg o más para los que el uso de otros tratamientos más comúnmente utilizados no han funcionado adecuadamente, o bien dichos tratamientos no son los adecuados para ellos.
- Psoriasis en placas grave en pacientes a partir de 6 años de edad y con un peso corporal de 62,5 kg o más que han tenido una respuesta inadecuada a (o son incapaces de tomar) fototerapias u otras terapias sistémicas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Benepali

No use Benepali

- si usted o el niño que está a su cuidado son **alérgicos a etanercept** o a alguno de los demás **componentes de este medicamento** (incluidos en la sección 6). Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas, tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no inyecte más Benepali y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- si usted o el niño tienen riesgo de desarrollar una **infección grave de la sangre** denominada sepsis. Si no está seguro, consulte a su médico.
- si usted o el niño padecen una **infección de cualquier tipo**. Si no está seguro, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Benepali.

- **Reacciones alérgicas:** Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas, tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no inyecte más Benepali y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- **Infecciones/cirugía:** Si usted o el niño desarrollan una nueva infección o están a punto de someterse a una intervención de cirugía mayor, su médico podría estar interesado en controlar el tratamiento con Benepali.
- **Infecciones/diabetes:** Informe a su médico si usted o el niño tienen antecedentes de infecciones recurrentes o si padecen diabetes u otros trastornos que aumenten el riesgo de infección.
- **Infecciones/monitorización:** Informe a su médico de cualquier viaje reciente fuera de la región europea. Si usted o el niño desarrollan síntomas de una infección tales como fiebre, escalofríos o tos, notifíquesele a su médico inmediatamente. Su médico debe decidir si continuar monitorizándole a usted o al niño para ver la presencia de infecciones después de que usted o el niño dejen el tratamiento con Benepali.
- **Tuberculosis:** Ya que se han notificado casos de tuberculosis en pacientes tratados con Benepali, su médico examinará los signos y síntomas de tuberculosis antes de empezar con Benepali. Esto puede incluir una historia médica minuciosa, radiografía torácica y una prueba de tuberculosis. La realización de estos análisis debe ser registrada en la Tarjeta de Información del Paciente. Es muy importante que le diga a su médico si usted o el niño han tenido tuberculosis, o si han estado en contacto directo con alguien que ha tenido tuberculosis. Si los

síntomas de tuberculosis (tales como tos persistente, pérdida de peso, apatía, fiebre moderada), o alguna otra infección aparece durante o después del tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

- **Hepatitis B:** Informe a su médico si usted o el niño tienen o han tenido hepatitis B alguna vez. Su médico debe hacerle a usted la prueba de la hepatitis B antes de que usted o el niño comiencen el tratamiento con Benepali. El tratamiento con Benepali puede reactivar la hepatitis B en pacientes que hayan estado previamente infectados por el virus de la hepatitis B. Si esto ocurre, debe dejar de usar Benepali.
- **Hepatitis C:** Informe a su médico si usted o el niño tienen hepatitis C. Su médico puede querer monitorizar el tratamiento con Benepali en el caso de que la infección empeore.
- **Trastornos de la sangre:** Informe inmediatamente a su médico si usted o el niño tienen signos o síntomas tales como, fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, sangrado o palidez. Tales síntomas pueden indicar la existencia de un problema sanguíneo grave que haga necesaria la interrupción del tratamiento con Benepali.
- **Trastornos del sistema nervioso y de la visión:** Informe a su médico si usted o el niño presentan esclerosis múltiple, neuritis óptica (inflamación de los nervios ópticos) o mielitis transversa (inflamación de la médula espinal). Su médico decidirá si Benepali es un tratamiento adecuado.
- **Insuficiencia cardíaca congestiva:** Informe a su médico si usted o el niño tienen un historial de insuficiencia cardíaca congestiva, porque Benepali necesita ser utilizado con precaución en esas circunstancias.
- **Cáncer:** Informe a su médico si usted tiene o ha tenido linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo) o cualquier otro cáncer antes de que se le administre Benepali. Los pacientes con artritis reumatoide grave, que han tenido la enfermedad durante mucho tiempo, pueden correr un riesgo mayor que el promedio de desarrollar un linfoma. Los niños y adultos que están tomando Benepali pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar linfoma u otro cáncer. Algunos pacientes adolescentes y niños que han recibido etanercept u otros medicamentos que funcionan de la misma manera que etanercept han desarrollado cánceres, incluyendo tipos inusuales, que algunas veces tuvieron como desenlace la muerte. Algunos pacientes que reciben Benepali han desarrollado cánceres de piel. Informe a su médico si usted o el niño desarrollan cualquier cambio en el aspecto de la piel o crecimientos en la piel.
- **Varicela:** Informe a su médico si usted o el niño están expuesto a la varicela mientras utiliza Benepali. Su médico determinará si es apropiado el tratamiento preventivo para la varicela.
- **Alcoholismo:** Benepali no debe usarse para el tratamiento de hepatitis relacionada con alcoholismo. Por favor, informe a su médico si usted o el niño que está a su cuidado tienen antecedentes de alcoholismo.
- **Granulomatosis de Wegener:** No se recomienda Benepali para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener, una enfermedad inflamatoria rara. Si usted o el niño que está a su cuidado tienen granulomatosis de Wegener, coméntelo con su médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe a su médico si usted o el niño tienen diabetes o están tomando medicamentos para tratar la diabetes. Su médico puede decidir si usted o el niño necesitan menos medicamento antidiabético mientras toman Benepali.
- **Vacunas:** Algunas vacunas, como la vacuna de la polio oral, no se deben administrar mientras se está utilizando Benepali. Consulte con su médico antes de utilizar usted o el niño cualquier vacuna.

Niños y adolescentes

El uso de Benepali no está indicado en niños y adolescentes con un peso corporal inferior a 62,5 kg.

- **Vacunaciones:** Si es posible, los niños deben tener actualizadas todas las vacunaciones antes de utilizar Benepali. Algunas vacunas, como la vacuna de la polio oral, no se deben administrar mientras se está utilizando Benepali. Consulte con su médico antes de utilizar, usted o el niño, cualquier vacuna.

Normalmente Benepali no se debe usar en niños menores de 2 años o con un peso corporal inferior a 62,5 kg con poliartritis u oligoartritis extendida, en niños menores de 12 años o con un peso corporal

inferior a 62,5 kg con artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica, ni en niños menores de 6 años o con un peso corporal inferior a 62,5 kg con psoriasis.

Uso de Benepali con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño están utilizando, han utilizado recientemente o pudieran tener que utilizar cualquier otro medicamento (incluyendo anakinra, abatacept o sulfasalazina).

No use usted o el niño Benepali con medicamentos que contengan el principio activo anakinra o abatacept.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que durante el tratamiento con Benepali y hasta 3 semanas después de interrumpir el tratamiento, deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo.

Benepali sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Si ha recibido Benepali durante el embarazo, su bebé puede presentar un mayor riesgo de contraer una infección. Además, en un estudio se observaron más defectos de nacimiento cuando la madre había recibido etanercept durante el embarazo, en comparación con las madres que no habían recibido etanercept ni otros medicamentos similares (antagonistas del TNF), pero no hubo ningún patrón en los tipos de defectos de nacimiento notificados. Otro estudio no encontró un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido etanercept durante el embarazo. Su médico le ayudará a decidir si los beneficios del tratamiento superan el riesgo potencial para su bebé. Consulte a su médico si desea dar el pecho mientras está en tratamiento con Benepali. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Benepali durante el embarazo y la lactancia antes de que su bebé reciba cualquier vacuna.

Conducción y uso de máquinas

No se dispone de información que indique que el uso de Benepali influya sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Benepali contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 50 mg; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo usar Benepali

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si estima que la acción de Benepali es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Uso en pacientes adultos (con edad igual o superior a 18 años)

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante

La dosis habitual es de 50 mg una vez a la semana, en forma de inyección bajo la piel.

Sin embargo, su médico puede determinar una frecuencia alternativa a la que inyectar Benepali.

Psoriasis en placas

La dosis habitual es de 50 mg una vez a la semana.

Alternativamente, pueden administrarse 50 mg dos veces a la semana durante un máximo de 12 semanas, seguido por 50 mg una vez a la semana.

Su médico decidirá cuánto tiempo debe usar Benepali y si necesita una repetición del tratamiento en función de su respuesta. Si Benepali no tiene efecto sobre su enfermedad después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

Uso en niños y adolescentes

La dosis y la frecuencia de dosificación dependerán del peso corporal y de la enfermedad del niño o adolescente. Su médico determinará la dosis adecuada para el niño y le prescribirá la presentación más apropiada de etanercept. La dosis de los pacientes pediátricos con un peso corporal de 62,5 kg o más es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana con una jeringa precargada o una pluma precargada.

Hay disponibles otros medicamentos de etanercept con las dosis adecuadas para los niños.

Para poliartritis u oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años de edad y con un peso corporal de 62,5 kg o más, o artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años y con un peso corporal de 62,5 kg o más, la dosis habitual es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana.

Para psoriasis en pacientes a partir de 6 años de edad y con un peso corporal de 62,5 kg o más, la dosis habitual es de 50 mg administrados una vez a la semana. Si Benepali no tiene efecto sobre la enfermedad del niño después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

Su médico le dará instrucciones precisas para preparar y calcular la dosis correcta.

Forma y vía de administración

Benepali se administra mediante una inyección bajo la piel (uso subcutáneo).

En la sección 7 “Instrucciones de uso”, se incluyen instrucciones detalladas para la inyección de Benepali. La solución de Benepali no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

Para que le ayude a recordar, puede ser útil anotar en un diario qué día(s) de la semana debe utilizar Benepali.

Si usa más Benepali del que debe

Si usa más Benepali del que debiera (bien por inyectar una cantidad elevada en una única ocasión o bien por usarlo con mucha frecuencia), **debería hablar con un médico o farmacéutico inmediatamente.** Lleve siempre consigo el estuche del medicamento aunque esté vacío.

Si olvidó usar Benepali

Si se le olvida una dosis, debería inyectarla tan pronto como usted lo recuerde, a no ser que la próxima dosis esté programada para el día siguiente, en cuyo caso deberá omitir la dosis olvidada. A continuación, continúe inyectando el medicamento en el(los) día(s) habitual(es). Si no lo recuerda hasta el día en que debe administrarse la dosis siguiente, no se inyecte una dosis doble (dos dosis en el mismo día) para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Benepali

Sus síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas

Si observa alguna de las siguientes reacciones, no se inyecte más Benepali. **Informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.**

- Dificultad para tragar o respirar
- Hinchazón de la cara, garganta, manos y pies
- Sensación de nerviosismo o ansiedad, palpitaciones, enrojecimiento súbito de la piel y/o sensación de calor
- Erupción grave, picor o urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor)

Las reacciones alérgicas graves son raras. Sin embargo, cualquiera de los síntomas anteriores, puede ser indicio de una reacción alérgica a Benepali, por lo que usted debe buscar atención sanitaria de urgencia inmediatamente.

Efectos adversos graves

Si usted nota alguno de los efectos siguientes, usted o el niño pueden necesitar atención médica de urgencia.

- Signos de **infecciones graves** (incluyendo neumonía, infecciones no superficiales de la piel, infecciones de las articulaciones e infección de la sangre), tales como fiebre alta que puede ir acompañada de tos, falta de aliento, escalofrío, debilidad, o de una zona dolorida, sensible, enrojecida y con sensación de calor en la piel o articulaciones;
- Signos de **trastornos sanguíneos**, tales como hemorragia, hematomas o palidez;
- Signos de trastornos del **sistema nervioso**, tales como entumecimiento u hormigueo, alteraciones de la visión, dolor ocular o aparición de debilidad en un brazo o pierna;
- Signos de **insuficiencia cardíaca** o **empeoramiento de la insuficiencia cardíaca**, tales como fatiga o falta de aliento con la actividad, hinchazón de los tobillos, sensación de plenitud en el cuello o en el abdomen, falta de aliento durante la noche o tos, color azulado de las uñas o alrededor de los labios;
- Signos de **cáncer**: el cáncer puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo la piel y la sangre, y los posibles signos dependerán del tipo y localización del cáncer. Estos signos pueden ser entre otros pérdida de peso, fiebre, hinchazón (con o sin dolor), tos persistente, presencia de bultos o engrosamientos en la piel;
- Signos de **reacciones autoinmunes** (en las que se desarrollan anticuerpos que pueden dañar tejidos normales del cuerpo) tales como dolor, picor, debilidad y respiración, pensamiento, sensación, o visión anormal;
- Signos de lupus o síndrome tipo lupus tales como cambios de peso, erupción persistente, fiebre, dolor de los músculos o articulaciones o cansancio;
- Signos de **inflamación de los vasos sanguíneos** tales como dolor, fiebre, enrojecimiento o calor de la piel, o picor.

Estos efectos adversos son raros o poco frecuentes, pero son estados graves (algunos de ellos en raras ocasiones pueden ser mortales). Si se produce cualquiera de ellos, informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

Otros efectos adversos

A continuación se listan los efectos adversos conocidos de Benepali, agrupados por orden decreciente de frecuencia:

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
Infecciones (incluyendo resfriado, sinusitis, bronquitis, infecciones del tracto urinario e infecciones de la piel); reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, enrojecimiento, picor, dolor e hinchazón) (no se producen con tanta frecuencia después del primer mes de tratamiento; algunos pacientes han desarrollado reacción en el lugar de inyección que habían utilizado recientemente); y dolor de cabeza.
- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
Reacciones alérgicas; fiebre; erupción; picores; anticuerpos dirigidos contra los tejidos normales (formación de autoanticuerpos).
- **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
Infecciones graves (incluyendo neumonía, infecciones no superficiales de la piel, infecciones de las articulaciones, infección de la sangre e infecciones generalizadas); empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva; bajo recuento de glóbulos rojos, bajo recuento de glóbulos blancos, bajo recuento de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos); bajo número de plaquetas; cáncer de piel (excluyendo melanoma); hinchazón localizada de la piel (angioedema); urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor); inflamación ocular; psoriasis (nueva o empeoramiento); inflamación de los vasos sanguíneos afectando múltiples órganos; aumento de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, el aumento de las enzimas hepáticas es frecuente); calambres abdominales y dolor, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (signos de problemas intestinales).
- **Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
Reacciones alérgicas graves (incluyendo hinchazón localizada grave de la piel y respiración jadeante); linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo); leucemia (cáncer que afecta a la sangre y médula ósea); melanoma (un tipo de cáncer de piel); de forma combinada bajo recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas; trastornos del sistema nervioso (con debilidad muscular grave y signos y síntomas similares a los de la esclerosis múltiple o inflamación de los nervios ópticos o de la médula espinal); tuberculosis; insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición; convulsiones; lupus o síndrome tipo lupus (los síntomas pueden incluir erupción persistente, fiebre, dolor de las articulaciones y cansancio); erupción cutánea, que puede conducir a la formación grave de ampollas y a que se pele la piel; inflamación del hígado causada por el sistema inmunológico (hepatitis autoinmune; en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia es poco frecuente); trastorno inmunológico que puede afectar a los pulmones, la piel y los ganglios linfáticos (sarcoidosis); inflamación o cicatrización de los pulmones (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia de inflamación o cicatrización de los pulmones es poco frecuente); reacciones liquenoides (erupción cutánea pruriginosa rojiza-morada y/o líneas gruesas blanco-grisáceas en las mucosas); infecciones oportunistas (como tuberculosis y otras infecciones que se producen cuando la resistencia a la enfermedad disminuye); eritema multiforme (exantema inflamatorio); vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel); daños en los nervios, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré (una enfermedad grave que puede afectar a la respiración y dañar los órganos).
- **Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)
Insuficiencia de la médula ósea para producir células sanguíneas cruciales; necrolisis epidérmica tóxica (una enfermedad cutánea potencialmente mortal).
- **Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel); sarcoma de Kaposi (un cáncer poco

común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura); activación excesiva de glóbulos blancos asociada con la inflamación (síndrome de activación de macrófagos); reactivación de hepatitis B (una infección del hígado); empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (inflamación y debilidad de los músculos acompañada de erupción cutánea); listeria (una infección bacteriana); daño a los pequeños filtros dentro de los riñones que llevan a una función renal deficiente (glomerulonefritis).

Efectos adversos en niños y adolescentes

Los efectos adversos observados en niños y adolescentes, así como sus frecuencias, son similares a los anteriormente descritos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Benepali

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y la etiqueta de la jeringa precargada después de “CAD/EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Después de retirar la jeringa de la nevera, **espere aproximadamente 30 minutos para que la solución de Benepali en la jeringa alcance la temperatura ambiente**. No la caliente de ninguna otra forma. A continuación, se recomienda el uso inmediato.

Benepali se puede conservar fuera de la nevera a una temperatura máxima de 30°C, y durante un único periodo de hasta 31 días; tras el cual, el medicamento no se puede refrigerar de nuevo. Benepali se debe desechar si no ha sido usado en los 31 días siguientes a su retirada de la nevera. Es recomendable que anote la fecha en la que Benepali se ha retirado de la nevera y la fecha a partir de la cual Benepali se debe desechar (no superior a 31 días desde la retirada del envase de la nevera).

Observe la solución en la jeringa. Debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido y puede contener pequeñas partículas de proteínas blancas o casi transparentes. Este es el aspecto normal de Benepali. No utilice este medicamento si observa que la solución está más amarillenta o turbia, o si presenta partículas diferentes a las arriba descritas. Si le preocupa el aspecto de la solución, póngase en contacto con su farmacéutico para solicitarle cualquier ayuda que pueda necesitar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Benepali

- El principio activo es etanercept. Cada jeringa precargada contiene 50 mg de etanercept.
- Los demás componentes son sacarosa, cloruro sódico, fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato, fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 «Benepali contiene sodio»).

Aspecto del producto y contenido del envase

Benepali se presenta como una jeringa precargada, que contiene una solución inyectable entre transparente y ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido (inyectable).

Benepali está disponible en envases que contienen 4 jeringas precargadas y envase múltiple que contienen 3 envases con 4 jeringas precargadas cada uno. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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)89 996 177 00

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instrucciones de uso

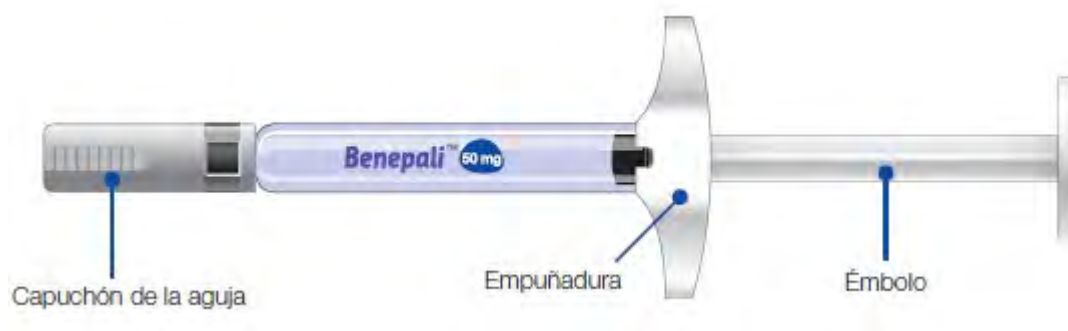
Lea las instrucciones de uso antes de empezar a usar Benepali y cada vez que se lo receten de nuevo. Pueden contener información nueva.

- **No** intente administrarse una inyección hasta que su médico o enfermero(a) le hayan enseñado cómo hacerlo.

Una jeringa precargada para un solo uso contiene una dosis de 50 mg de Benepali.

Encuentre una superficie bien iluminada y limpia y reúna los componentes que necesite:

- **Una jeringa precargada de Benepali nueva**



- **No** agite la jeringa precargada.

El estuche no incluye:

- **1 toallita con alcohol, gasa y apósito**



- **Recipiente para desechar los objetos punzocortantes**



A. Antes de comenzar

1. Inspeccione la jeringa precargada:

Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la jeringa precargada.

- **No** use la jeringa precargada después de la fecha de caducidad.
- **No** use la jeringa precargada si se ha caído sobre una superficie dura. Es posible que los componentes internos se hayan roto.
- **No** use la jeringa precargada si no tiene el capuchón de la aguja puesto o si no está firmemente ajustado.

2. Compruebe la solución:

Observe el medicamento en el interior de la jeringa precargada.

El medicamento debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, incoloro o de color amarillo pálido y puede contener pequeñas partículas de proteínas blancas o casi transparentes.

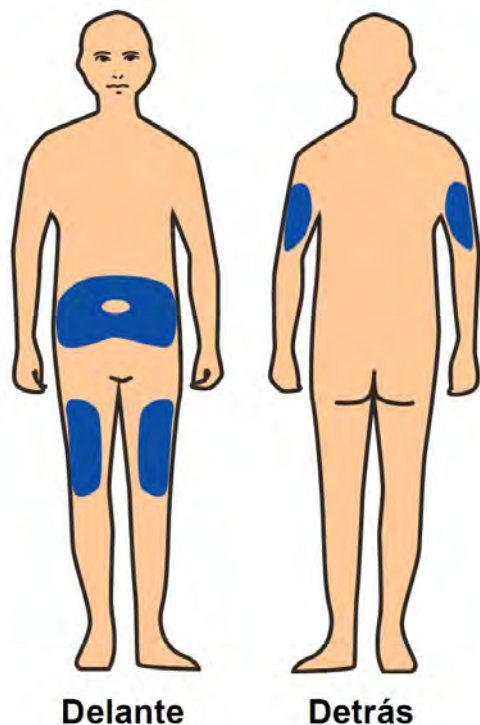
- **No** utilice la solución si está más amarillenta o turbia, o si presenta partículas diferentes a las arriba descritas.

3. **Espera hasta que el medicamento alcance la temperatura ambiente: Saque una de las jeringas precargadas de la nevera y déjela a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de inyectar la solución.**

Esto hace que la inyección sea más fácil y cómoda para usted.

- **No** retire el capuchón de la aguja hasta que esté preparado para la inyección.
- **No** utilice fuentes de calor como un microondas o agua caliente para calentar Benepali.

4. **Elija un lugar de inyección:**



5. **La jeringa precargada de Benepali está prevista para la inyección subcutánea. Se debe inyectar en el muslo, el abdomen o en la parte superior posterior del brazo (ver la imagen a la izquierda).**

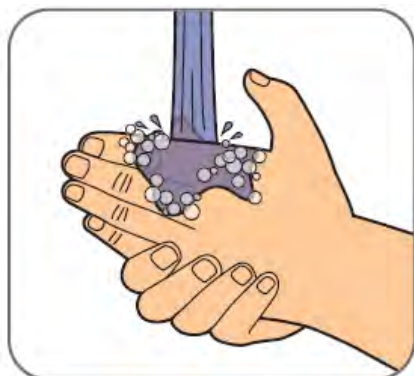
Debe utilizarse un lugar diferente para cada nueva inyección.

Si se inyecta en el abdomen escoja un sitio que esté al menos a 5 cm del ombligo.

- **No** administre la inyección en áreas de piel enrojecidas, endurecidas, contusionadas o sensibles.
- **Evite** las áreas con cicatrices o estrías.
- Si usted tiene psoriasis, **no** inyecte el medicamento en ninguna roncha de la piel abultada, gruesa, enrojecida o escamosa, ni en lesiones.

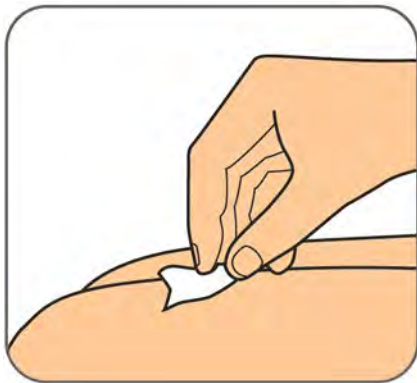
B. Pasos de la inyección

Paso 1:



Lávese las manos con agua y jabón.

Paso 2:

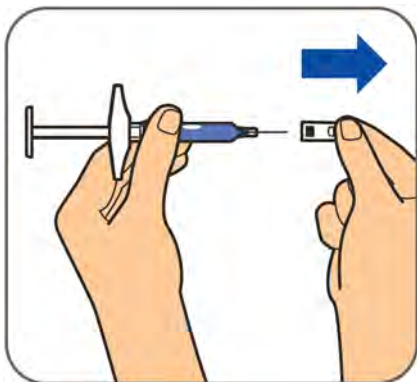


Limpie el lugar de inyección con una toallita de algodón impregnada en alcohol.

Consulte "Elija un lugar de inyección" para saber cómo elegir el lugar de la inyección.

- **No** toque de nuevo esta zona antes de haberse puesto la inyección.

Paso 3:



Quite el capuchón de la aguja tirando de él en línea recta y elimínelo en la basura o en el recipiente para objetos punzocortantes.

Consulte las indicaciones para elegir un lugar para la inyección en "Elija un lugar de inyección".

- **No** retuerza ni doble el capuchón de la aguja al quitarlo porque podría dañar la aguja.
- **No** toque el vástago de émbolo cuando quite el capuchón de la aguja.
- **Nunca** coloque de nuevo el capuchón.

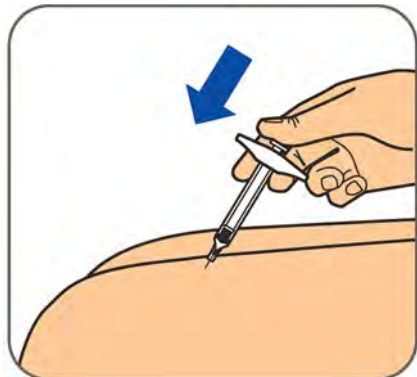
Paso 4:



Pellizque con suavidad la piel limpia para hacer un pliegue. Mantenga la jeringa precargada inclinada 45 grados con respecto a la piel. Con un movimiento rápido y corto empuje la aguja hasta que penetre por completo en la piel.

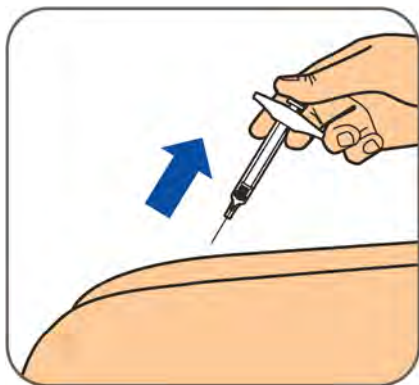
Puede soltar el pliegue de piel cuando la aguja esté totalmente introducida.

Paso 5:



Empuje lentamente el émbolo para inyectar toda la solución de Benepali.

Paso 6:



Cuando la jeringa esté vacía, extraiga la aguja de la piel en el mismo ángulo en que la insertó.

- **Nunca** cubra de nuevo la aguja con el capuchón. Podría lesionarse por punción.

Eliminación:



Deseche la jeringa completa en un recipiente para objetos punzocortantes autorizado.

Consulte a su médico cómo eliminar correctamente un recipiente para objetos punzocortantes lleno. Puede adquirir los recipientes para objetos punzocortantes en su farmacia.

- **No** tire el recipiente para objetos punzocortantes en la basura doméstica.
- **No** lo recicle.
- **No** reutilice la jeringa precargada de Benepali.
- **Mantenga siempre este contenedor fuera de la vista y del alcance de los niños.**

C. Cuidados en el lugar de la inyección

Si se produce un sangrado en el lugar de la inyección presione la zona con una gasa.

- **No** friccione el lugar de la inyección.

Si fuera necesario, puede cubrir el lugar de la inyección con un apósito.

Prospecto: información para el usuario

Benepali 50 mg solución inyectable en pluma precargada etanercept

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico además le dará una Tarjeta de Información del Paciente, la cual contiene información de seguridad importante que usted necesita conocer antes y durante el tratamiento con Benepali.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o al niño que está a su cargo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted o el niño que está a su cargo, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Benepali y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Benepali
3. Cómo usar Benepali
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Benepali
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso (ver al dorso)

1. Qué es Benepali y para qué se utiliza

Benepali contiene el principio activo etanercept.

Benepali es un medicamento que se fabrica a partir de dos proteínas humanas. Bloquea la actividad de otra proteína, que se encuentra en el organismo, que produce inflamación. Benepali actúa reduciendo la inflamación asociada a ciertas enfermedades.

Benepali puede utilizarse, en adultos de edad igual o superior a 18 años, para:

- el tratamiento de la **artritis reumatoide** moderada o grave;
- **artritis psoriásica**;
- **espondiloartritis axial** grave, incluida la **espondilitis anquilosante**;
- **psoriasis en placas** moderada o grave.

Habitualmente, dependiendo de cada caso, Benepali se usa cuando otros tratamientos no han sido lo suficientemente eficaces o no son apropiados para usted.

En el tratamiento de la **artritis reumatoide**, Benepali se utiliza normalmente en combinación con metotrexato, aunque también puede utilizarse como único medicamento, en el caso de que el tratamiento con metotrexato no sea apropiado para usted. Benepali puede ralentizar el daño causado por la artritis reumatoide en sus articulaciones y mejorar su capacidad para realizar las actividades diarias, tanto si se utiliza solo o en combinación con metotrexato.

En el caso de los pacientes que presentan **artritis psoriásica** con afectación múltiple de las articulaciones, Benepali puede mejorar su capacidad para realizar las actividades normales diarias.

En el caso de los pacientes que presentan **articulaciones simétricas múltiples, hinchadas o dolorosas** (por ejemplo, en manos, muñecas y pies), Benepali puede retrasar el progreso del daño estructural de dichas articulaciones causado por la enfermedad.

Benepali está también indicado para el tratamiento en niños y adolescentes con las siguientes enfermedades:

- Para los siguientes tipos de artritis idiopática juvenil cuando el tratamiento con metotrexato no ha funcionado adecuadamente, o bien no es el adecuado para ellos:
 - Poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años y con un peso corporal de 62,5 kg o más.
 - Artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años y con un peso corporal de 62,5 kg o más.
- Para la artritis relacionada con entesitis en pacientes a partir de 12 años de edad y con un peso corporal de 62,5 kg o más para los que el uso de otros tratamientos más comúnmente utilizados no han funcionado adecuadamente, o bien dichos tratamientos no son los adecuados para ellos.
- Psoriasis en placas grave en pacientes a partir de 6 años de edad y con un peso corporal de 62,5 kg o más que han tenido una respuesta inadecuada a (o son incapaces de tomar) fototerapias u otras terapias sistémicas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Benepali

No use Benepali

- usted o el niño que está a su cuidado son **alérgicos a etanercept** o a alguno de los demás **componentes de este medicamento** (incluidos en la sección 6). Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas, tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no se inyecte más Benepali y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- si usted o el niño tienen riesgo de desarrollar una **infección grave de la sangre** denominada sepsis. Si no está seguro, consulte a su médico.
- si usted o el niño padecen una **infección de cualquier tipo**. Si no está seguro, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Benepali.

- **Reacciones alérgicas:** Si usted o el niño experimentan reacciones alérgicas, tales como opresión torácica, respiración jadeante, vértigo o erupción, no inyecte más Benepali y póngase inmediatamente en contacto con su médico.
- **Infecciones/cirugía:** Si usted o el niño desarrollan una nueva infección o están a punto de someterse a una intervención de cirugía mayor, su médico podría estar interesado en controlar el tratamiento con Benepali.
- **Infecciones/diabetes:** Informe a su médico si usted o el niño tienen antecedentes de infecciones recurrentes o si padecen diabetes u otros trastornos que aumenten el riesgo de infección.
- **Infecciones/monitorización:** Informe a su médico de cualquier viaje reciente fuera de la región europea. Si usted o el niño desarrollan síntomas de una infección tales como fiebre, escalofríos o tos, notifíquesele a su médico inmediatamente. Su médico debe decidir si continuar monitorizándole a usted o al niño para ver la presencia de infecciones después de que usted o el niño dejen el tratamiento con Benepali.
- **Tuberculosis:** Ya que se han notificado casos de tuberculosis en pacientes tratados con Benepali, su médico examinará los signos y síntomas de tuberculosis antes de empezar con Benepali. Esto puede incluir una historia médica minuciosa, radiografía torácica y una prueba de tuberculosis. La realización de estos análisis debe ser registrada en la Tarjeta de Información del Paciente. Es muy importante que le diga a su médico si usted o el niño han tenido tuberculosis, o si han estado en contacto directo con alguien que ha tenido tuberculosis. Si los

síntomas de tuberculosis (tales como tos persistente, pérdida de peso, apatía, fiebre moderada), o alguna otra infección aparece durante o después del tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

- **Hepatitis B:** Informe a su médico si usted o el niño tienen o han tenido hepatitis B alguna vez. Su médico debe hacerle la prueba de la hepatitis B antes de que usted o el niño comiencen el tratamiento con Benepali. El tratamiento con Benepali puede reactivar la hepatitis B en pacientes que hayan estado previamente infectados por el virus de la hepatitis B. Si esto ocurre, debe dejar de usar Benepali.
- **Hepatitis C:** Informe a su médico si usted o el niño tienen hepatitis C. Su médico puede querer monitorizar el tratamiento con Benepali en el caso de que la infección empeore.
- **Trastornos de la sangre:** Informe inmediatamente a su médico si usted o el niño tienen signos o síntomas tales como, fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, sangrado o palidez. Tales síntomas pueden indicar la existencia de un problema sanguíneo grave que haga necesaria la interrupción del tratamiento con Benepali.
- **Trastornos del sistema nervioso y de la visión:** Informe a su médico si usted o el niño presentan esclerosis múltiple, neuritis óptica (inflamación de los nervios ópticos) o mielitis transversa (inflamación de la médula espinal). Su médico decidirá si Benepali es un tratamiento adecuado.
- **Insuficiencia cardíaca congestiva:** Informe a su médico si usted o el niño tienen un historial de insuficiencia cardíaca congestiva, porque Benepali necesita ser utilizado con precaución en esas circunstancias.
- **Cáncer:** Informe a su médico si usted tiene o ha tenido linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo) o cualquier otro cáncer antes de que se le administre Benepali. Los pacientes con artritis reumatoide grave, que han tenido la enfermedad durante mucho tiempo, pueden correr un riesgo mayor que el promedio de desarrollar un linfoma. Los niños y adultos que están tomando Benepali pueden tener un riesgo incrementado de desarrollar linfoma u otro cáncer. Algunos pacientes adolescentes y niños que han recibido etanercept u otros medicamentos que funcionan de la misma manera que etanercept han desarrollado cánceres, incluyendo tipos inusuales, que algunas veces tuvieron como desenlace la muerte. Algunos pacientes que reciben Benepali han desarrollado cánceres de piel. Informe a su médico si usted o el niño desarrollan cualquier cambio en el aspecto de la piel o crecimientos en la piel.
- **Varicela:** Informe a su médico si usted o el niño están expuestos a la varicela mientras utilizan Benepali. Su médico determinará si es apropiado el tratamiento preventivo para la varicela.
- **Alcoholismo:** Benepali no debe usarse para el tratamiento de hepatitis relacionada con alcoholismo. Por favor, informe a su médico si usted o el niño que está a su cuidado tienen antecedentes de alcoholismo.
- **Granulomatosis de Wegener:** No se recomienda Benepali para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener, una enfermedad inflamatoria rara. Si usted o el niño tienen granulomatosis de Wegener, coméntelo con su médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe a su médico si usted o el niño tienen diabetes o están tomando medicamentos para tratar la diabetes. Su médico puede decidir si usted o el niño necesitan menos medicamento antidiabético mientras toman Benepali.
- **Vacunas:** Algunas vacunas, como la vacuna de la polio oral, no se deben administrar mientras se está utilizando Benepali. Consulte con su médico antes de utilizar usted o el niño cualquier vacuna.

Niños y adolescentes

El uso de Benepali no está indicado en niños y adolescentes con un peso corporal inferior a 62,5 kg.

- **Vacunaciones:** Si es posible, los niños deben tener actualizadas todas las vacunaciones antes de utilizar Benepali. Algunas vacunas, como la vacuna de la polio oral, no se deben administrar mientras se está utilizando Benepali. Consulte con su médico antes de utilizar, usted o el niño, cualquier vacuna.

Normalmente Benepali no se debe usar en niños menores de 2 años o con un peso corporal inferior a 62,5 kg con poliartritis u oligoartritis extendida, en niños menores de 12 años o con un peso corporal

inferior a 62,5 kg con artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica, ni en niños menores de 6 años o con un peso corporal inferior a 62,5 kg con psoriasis.

Uso de Benepali con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si usted o el niño están utilizando, han utilizado recientemente o pudieran tener que utilizar cualquier otro medicamento (incluyendo anakinra, abatacept o sulfasalazina).

No usen usted ni el niño Benepali con medicamentos que contengan el principio activo anakinra o abatacept.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que durante el tratamiento con Benepali y hasta 3 semanas después de interrumpir el tratamiento, deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo.

Benepali sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Si ha recibido Benepali durante el embarazo, su bebé puede presentar un mayor riesgo de contraer una infección. Además, en un estudio se observaron más defectos de nacimiento cuando la madre había recibido etanercept durante el embarazo, en comparación con las madres que no habían recibido etanercept ni otros medicamentos similares (antagonistas del TNF), pero no hubo ningún patrón en los tipos de defectos de nacimiento notificados. Otro estudio no encontró un mayor riesgo de defectos congénitos cuando la madre había recibido etanercept durante el embarazo. Su médico le ayudará a decidir si los beneficios del tratamiento superan el riesgo potencial para su bebé. Consulte a su médico si desea dar el pecho mientras está en tratamiento con Benepali. Es importante que informe al pediatra y a otros profesionales sanitarios sobre el uso de Benepali durante el embarazo y la lactancia antes de que su bebé reciba cualquier vacuna.

Conducción y uso de máquinas

No se dispone de información que indique que el uso de Benepali influya sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Benepali contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 50 mg; esto es, esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo usar Benepali

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si estima que la acción de Benepali es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Uso en pacientes adultos (con edad igual o superior a 18 años)

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante

La dosis habitual es de 50 mg una vez a la semana, en forma de inyección bajo la piel.

Sin embargo, su médico puede determinar una frecuencia alternativa a la que inyectar Benepali.

Psoriasis en placas

La dosis habitual es de 50 mg una vez a la semana.

Alternativamente, pueden administrarse 50 mg dos veces a la semana durante un máximo de 12 semanas, seguido por 50 mg una vez a la semana.

Su médico decidirá cuánto tiempo debe usar Benepali y si necesita una repetición del tratamiento en función de su respuesta. Si Benepali no tiene efecto sobre su enfermedad después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

Uso en niños y adolescentes

La dosis y la frecuencia de dosificación dependerán del peso corporal y de la enfermedad del niño o adolescente. Su médico determinará la dosis adecuada para el niño y le prescribirá la presentación más apropiada de etanercept. La dosis de los pacientes pediátricos con un peso corporal de 62,5 kg o más es 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana con una jeringa precargada o una pluma precargada.

Hay disponibles otros medicamentos de etanercept con las dosis adecuadas para los niños.

Para poliartritis u oligoartritis extendida en pacientes a partir de 2 años de edad y con un peso corporal de 62,5 kg o más, o artritis relacionada con entesitis o artritis psoriásica en pacientes a partir de 12 años y con un peso corporal de 62,5 kg o más, la dosis habitual es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana.

Para psoriasis en pacientes a partir de 6 años de edad y con un peso corporal de 62,5 kg o más, la dosis habitual es de 50 mg administrados una vez a la semana. Si Benepali no tiene efecto sobre la enfermedad del niño después de 12 semanas, su médico puede indicarle que deje de usar este medicamento.

Su médico le dará instrucciones precisas para preparar y calcular la dosis correcta.

Forma y vía de administración

Benepali se administra mediante una inyección bajo la piel (uso subcutáneo).

En la sección 7 “Instrucciones de uso”, se incluyen instrucciones detalladas para la inyección de Benepali. La solución de Benepali no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

Para que le ayude a recordar, puede ser útil anotar en un diario qué día(s) de la semana debe utilizar Benepali.

Si usa más Benepali del que debe

Si usa más Benepali del que debiera (bien por inyectar una cantidad elevada en una única ocasión o bien por usarlo con mucha frecuencia), **debería hablar con un médico o farmacéutico inmediatamente.** Lleve siempre consigo el estuche del medicamento aunque esté vacío.

Si olvidó usar Benepali

Si se le olvida una dosis, debería inyectarla tan pronto como usted lo recuerde, a no ser que la próxima dosis esté programada para el día siguiente, en cuyo caso deberá omitir la dosis olvidada. A continuación, continúe inyectando el medicamento en el(los) día(s) habitual(es). Si no lo recuerda hasta el día en que debe administrarse la dosis siguiente, no se inyecte una dosis doble (dos dosis en el mismo día) para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Benepali

Sus síntomas pueden volver tras la interrupción del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas

Si observa alguna de las siguientes reacciones, no se inyecte más Benepali. **Informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.**

- Dificultad para tragar o respirar
- Hinchazón de la cara, garganta, manos y pies
- Sensación de nerviosismo o ansiedad, palpitaciones, enrojecimiento súbito de la piel y/o sensación de calor
- Erupción grave, picor o urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor)

Las reacciones alérgicas graves son raras. Sin embargo, cualquiera de los síntomas anteriores, puede ser indicio de una reacción alérgica a Benepali, por lo que usted debe buscar atención sanitaria de urgencia inmediatamente.

Efectos adversos graves

Si usted nota alguno de los efectos siguientes, usted o el niño pueden necesitar atención médica de urgencia.

- Signos de **infecciones graves** (incluyendo neumonía, infecciones no superficiales de la piel, infecciones de las articulaciones e infección de la sangre), tales como fiebre alta que puede ir acompañada de tos, falta de aliento, escalofrío, debilidad, o de una zona dolorida, sensible, enrojecida y con sensación de calor en la piel o articulaciones;
- Signos de **trastornos sanguíneos**, tales como hemorragia, hematomas o palidez;
- Signos de trastornos del **sistema nervioso**, tales como entumecimiento u hormigueo, alteraciones de la visión, dolor ocular o aparición de debilidad en un brazo o pierna;
- Signos de **insuficiencia cardíaca** o **empeoramiento de la insuficiencia cardíaca**, tales como fatiga o falta de aliento con la actividad, hinchazón de los tobillos, sensación de plenitud en el cuello o en el abdomen, falta de aliento durante la noche o tos, color azulado de las uñas o alrededor de los labios;
- Signos de **cáncer**: el cáncer puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo la piel y la sangre, y los posibles signos dependerán del tipo y localización del cáncer. Estos signos pueden ser entre otros pérdida de peso, fiebre, hinchazón (con o sin dolor), tos persistente, presencia de bultos o engrosamientos en la piel;
- Signos de **reacciones autoinmunes** (en las que se desarrollan anticuerpos que pueden dañar tejidos normales del cuerpo) tales como dolor, picor, debilidad y respiración, pensamiento, sensación, o visión anormal;
- Signos de lupus o síndrome tipo lupus tales como cambios de peso, erupción persistente, fiebre, dolor de los músculos o articulaciones o cansancio;
- Signos de **inflamación de los vasos sanguíneos** tales como dolor, fiebre, enrojecimiento o calor de la piel, o picor.

Estos efectos adversos son raros o poco frecuentes, pero son estados graves (algunos de ellos en raras ocasiones pueden ser mortales). Si se produce cualquiera de ellos, informe a su médico inmediatamente o acuda al Servicio de Urgencias del hospital más cercano.

Otros efectos adversos

A continuación se listan los efectos adversos conocidos de Benepali, agrupados por orden decreciente de frecuencia:

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Infecciones (incluyendo resfriado, sinusitis, bronquitis, infecciones del tracto urinario e infecciones de la piel); reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, enrojecimiento, picor, dolor e hinchazón) (no se producen con tanta frecuencia después del primer mes de tratamiento; algunos pacientes han desarrollado reacción en el lugar de inyección que habían utilizado recientemente); y dolor de cabeza.

- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
Reacciones alérgicas; fiebre; erupción; picores; anticuerpos dirigidos contra los tejidos normales (formación de autoanticuerpos).
- **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
Infecciones graves (incluyendo neumonía, infecciones no superficiales de la piel, infecciones de las articulaciones, infección de la sangre e infecciones generalizadas); empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva; bajo recuento de glóbulos rojos, bajo recuento de glóbulos blancos, bajo recuento de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos); bajo número de plaquetas; cáncer de piel (excluyendo melanoma); hinchazón localizada de la piel (angioedema); urticaria (ronchas prominentes de la piel, enrojecidas o pálidas, acompañadas a menudo de picor); inflamación ocular; psoriasis (nueva o empeoramiento); inflamación de los vasos sanguíneos afectando múltiples órganos; aumento de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, el aumento de las enzimas hepáticas es frecuente); calambres abdominales y dolor, diarrea, pérdida de peso o sangre en las heces (signos de problemas intestinales).
- **Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
Reacciones alérgicas graves (incluyendo hinchazón localizada grave de la piel y respiración jadeante); linfoma (un tipo de cáncer sanguíneo); leucemia (cáncer que afecta a la sangre y médula ósea); melanoma (un tipo de cáncer de piel); de forma combinada bajo recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas; trastornos del sistema nervioso (con debilidad muscular grave y signos y síntomas similares a los de la esclerosis múltiple o inflamación de los nervios ópticos o de la médula espinal); tuberculosis; insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición; convulsiones; lupus o síndrome tipo lupus (los síntomas pueden incluir erupción persistente, fiebre, dolor de las articulaciones y cansancio); erupción cutánea, que puede conducir a la formación grave de ampollas y a que se pele la piel; inflamación del hígado causada por el sistema inmunológico (hepatitis autoinmune; en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia es poco frecuente); trastorno inmunológico que puede afectar a los pulmones, la piel y los ganglios linfáticos (sarcoidosis); inflamación o cicatrización de los pulmones (en pacientes que también reciben tratamiento con metotrexato, la frecuencia de inflamación o cicatrización de los pulmones es poco frecuente); reacciones liquenoides (erupción cutánea pruriginosa rojiza-morada y/o líneas gruesas blanco-grisáceas en las mucosas); infecciones oportunistas (como tuberculosis y otras infecciones que se producen cuando la resistencia a la enfermedad disminuye); eritema multiforme (exantema inflamatorio); vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos en la piel); daños en los nervios, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré (una enfermedad grave que puede afectar a la respiración y dañar los órganos).
- **Muy raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):
Insuficiencia de la médula ósea para producir células sanguíneas cruciales; necrosis epidérmica tóxica (una enfermedad cutánea potencialmente mortal).
- **Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel); sarcoma de Kaposi (un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura); activación excesiva de glóbulos blancos asociada con la inflamación (síndrome de activación de macrófagos); reactivación de hepatitis B (una infección del hígado); empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (inflamación y debilidad de los músculos acompañada de

erupción cutánea); listeria (una infección bacteriana); daño a los pequeños filtros dentro de los riñones que llevan a una función renal deficiente (glomerulonefritis).

Efectos adversos en niños y adolescentes

Los efectos adversos observados en niños y adolescentes, así como sus frecuencias, son similares a los anteriormente descritos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Benepali

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y la etiqueta de la pluma precargada después de “CAD/EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Después de retirar la pluma precargada de la nevera, **espere aproximadamente 30 minutos para que la solución de Benepali en la pluma alcance la temperatura ambiente**. No la caliente de ninguna otra forma. A continuación, se recomienda el uso inmediato.

Benepali se puede conservar fuera de la nevera a una temperatura máxima de 30°C, y durante un único periodo de hasta 31 días; tras el cual, el medicamento no se puede refrigerar de nuevo. Benepali se debe desechar si no ha sido usado en los 31 días siguientes a su retirada de la nevera. Es recomendable que anote la fecha en la que Benepali se ha retirado de la nevera y la fecha a partir de la cual Benepali se debe desechar (no superior a 31 días desde la retirada del envase de la nevera).

Compruebe la solución en la pluma mire a través de la ventana de inspección. La solución debe ser transparente y ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido y puede contener pequeñas partículas de proteínas blancas o casi transparentes.

Este es el aspecto normal de Benepali. No utilice este medicamento si observa que la solución está más amarillenta o turbia, o si presenta partículas diferentes a las arriba descritas. Si le preocupa el aspecto de la solución, póngase en contacto con su farmacéutico para solicitarle cualquier ayuda que pueda necesitar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Benepali

- El principio activo es etanercept. Cada pluma precargada contiene 50 mg de etanercept.
- Los demás componentes son sacarosa, cloruro sódico, fosfato dihidrógeno de sodio monohidrato y fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 «Benepali contiene sodio»).

Aspecto del producto y contenido del envase

Benepali se presenta como una solución inyectable en una pluma precargada (solución inyectable). La pluma contiene una solución inyectable entre transparente y ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo pálido (inyectable).

Benepali está disponible en envases que contienen 4 plumas precargadas y envase múltiple que contienen 3 envases con 4 plumas precargadas cada uno. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 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)89 996 177 00

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instrucciones de uso

Lea las instrucciones de uso antes de empezar a usar Benepali y cada vez que se lo receten de nuevo. Pueden contener información nueva.

- **No** intente administrarse una inyección hasta que su médico o enfermero(a) le hayan enseñado cómo hacerlo.

Una pluma precargada para un solo uso contiene una dosis de 50 mg de Benepali.

Encuentre una superficie bien iluminada y limpia y reúna los componentes que necesite:

- **Una pluma precargada de Benepali nueva**



- **No** agite la pluma precargada.

El estuche no incluye:

- **1 toallita con alcohol, gasa y apósito**



- **Recipiente para desechar los objetos punzocortantes**



A. Antes de comenzar

1. Inspeccione la pluma precargada:

Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la pluma precargada.

- **No** use la pluma precargada después de la fecha de caducidad.
- **No** use la pluma precargada si se ha caído sobre una superficie dura. Es posible que los componentes internos se hayan roto.
- **No** use la pluma precargada si no tiene la tapa de la aguja puesta o si no está firmemente ajustada.

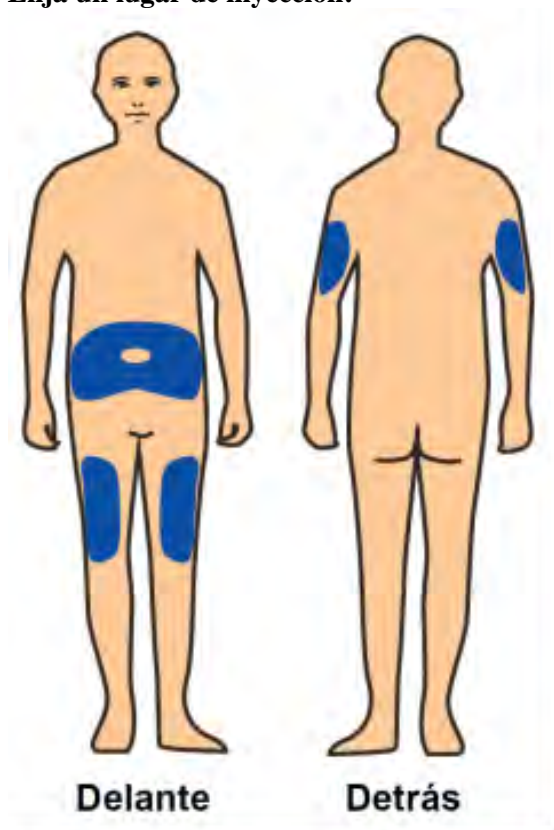
2. Compruebe la solución:

Observe el medicamento a través de la ventana de inspección.

El medicamento debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, incoloro o de color amarillo pálido y puede contener pequeñas partículas de proteínas blancas o casi transparentes.

- **No** utilice la solución si está más amarillenta o turbia, o si presenta partículas diferentes a las arriba descritas.

3. **Espera hasta que el medicamento alcance la temperatura ambiente:**
Saque una de las plumas precargadas del envase guardado en la nevera y déjela a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de inyectar la solución.
Esto hace que la inyección sea más fácil y cómoda para usted.
- **No** retire la tapa de la aguja hasta que esté preparado para la inyección.
 - **No** utilice fuentes de calor como un microondas o agua caliente para calentar Benepali.
4. **Elija un lugar de inyección:**



La pluma precargada de Benepali está prevista para la inyección subcutánea. Se debe inyectar en el muslo, el abdomen o en la parte superior posterior del brazo (ver la imagen a la izquierda).

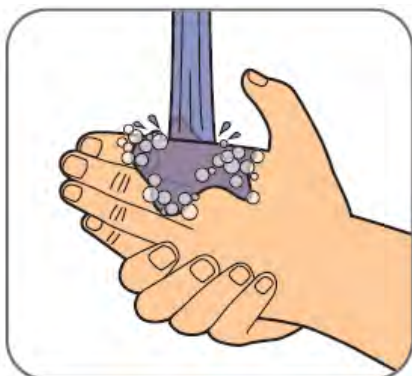
Debe utilizarse un lugar diferente para cada nueva inyección.

Si se inyecta en el abdomen escoja un sitio que esté al menos a 5 cm del ombligo.

- **No** administre la inyección en áreas de piel enrojecidas, endurecidas, contusionadas o sensibles.
- **Evite** las áreas con cicatrices o estrías.
- Si usted tiene psoriasis, **no** inyecte el medicamento en ninguna roncha de la piel abultada, gruesa, enrojecida o escamosa, ni en lesiones.

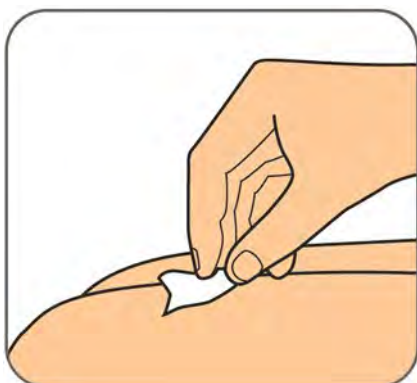
B. Pasos de la inyección

Paso 1:



Lávese las manos con agua y jabón.

Paso 2:

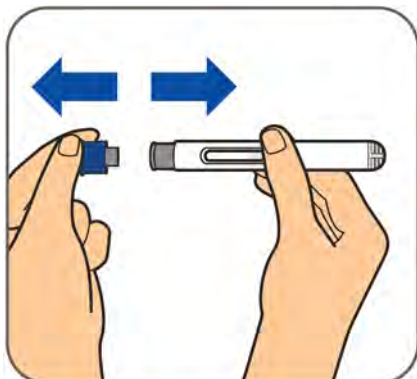


Limpie el lugar de inyección con una toallita de algodón impregnada en alcohol.

Consulte "Elija un lugar de inyección" para saber cómo elegir el lugar de la inyección.

- **No** toque de nuevo esta zona antes de haberse puesto la inyección.

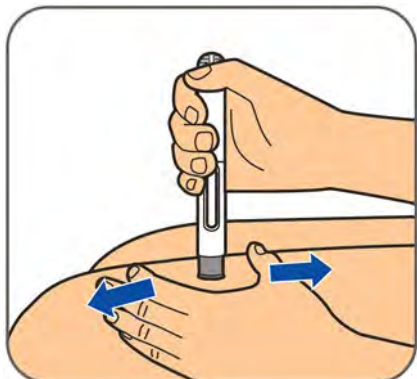
Paso 3:



Retire la tapa de la aguja tirando en línea recta y deséchela en la basura o en el recipiente para objetos punzocortantes.

- **No** retuerza ni curve la tapa de la aguja cuando la quite porque podría dañar la aguja. No vuelva a colocar la tapa sobre la aguja.
- **Nunca** cubra de nuevo la aguja con la tapa.

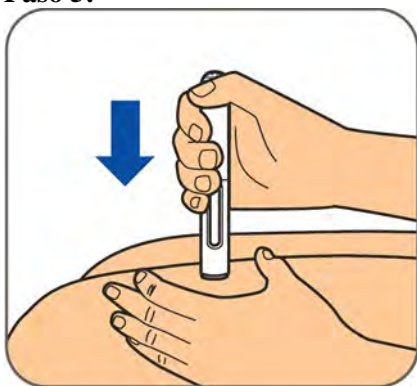
Paso 4:



Estire con suavidad la piel limpia. Coloque la pluma precargada en un ángulo de aproximadamente 90 grados con respecto a la piel.

- **No** pellizque la piel.
- Al estirar la piel se crea una superficie firme.

Paso 5:



Empuje firmemente la pluma precargada hacia abajo en el lugar de la inyección para comenzar la inyección.
El dispositivo hará clic cuando comience la inyección.
Siga manteniendo la pluma precargada firmemente presionada sobre el lugar de la inyección.
El dispositivo hará clic por segunda vez.

Paso 6:



Después del segundo clic cuente lentamente hasta 15 para asegurarse de que la inyección se ha completado.

- **No** deje de ejercer presión sobre el lugar de la inyección hasta que la inyección se haya completado.
- **No** retire la pluma precargada durante la inyección.

Paso 7:



Retire la pluma vacía de la piel.
El protector de la aguja la cubrirá por completo.
Compruebe el vástago de émbolo amarillo en la ventana para confirmar que se ha administrado la dosis completa.

Eliminación:



Deseche la pluma vacía en un recipiente para objetos punzocortantes autorizado.
Consulte a su médico cómo eliminar correctamente un recipiente para objetos punzocortantes lleno. Puede adquirir los recipientes para objetos punzocortantes en su farmacia.

- **No** tire el recipiente para objetos punzocortantes en la basura doméstica.
- **No** lo recicle.
- **Mantenga siempre este contenedor fuera de la vista y del alcance de los niños.**

C. Cuidados en el lugar de la inyección

Si se produce un sangrado en el lugar de la inyección presione la zona con una gasa.

- **No** friccione el lugar de la inyección.

Si fuera necesario, puede cubrir el lugar de la inyección con un apósito.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para etanercept, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el riesgo de aparición de glomerulonefritis a partir de la literatura médica y las notificaciones espontáneas durante la farmacovigilancia, que incluyen en algunos casos una relación temporal cercana y una retirada positiva, el PRAC considera que no se puede excluir una relación causal entre etanercept y la glomerulonefritis. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen etanercept se debe modificar en consecuencia.

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para etanercept, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) etanercept no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.