

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benepali 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con la frazione Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione cellule ovariche di criceto Cinese (CHO). Etanercept è un dimero di una proteina chimerica geneticamente preparata tramite fusione del dominio extracellulare del recettore-2 del fattore di necrosi tumorale umano (TNFR2/p75) responsabile del legame con il ligando, con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. Questa frazione Fc contiene la regione cerniera, la regione CH₂ e CH₃ ma non la regione CH₁ dell'IgG1. Etanercept contiene 934 aminoacidi ed ha un peso molecolare apparente di circa 150 kilodalton. L'attività specifica di etanercept è di 1,7 x 10⁶ unità/mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è da limpida a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro e ha un pH di 6,2 ± 0,3. L'osmolalità della soluzione è pari a 325 ± 35 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Benepali in associazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotressato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.

Benepali può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuo con il metotressato è inappropriato.

Benepali è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotressato.

Benepali, da solo o in associazione con metotressato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni d'età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotressato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotressato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

Etanercept non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 2 anni.

Artrite psoriasica

Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. Etanercept ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante

Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale non radiografica

Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Psoriasi a placche

Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotressato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Benepali deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica, della psoriasi a placche o della psoriasi pediatrica a placche. I pazienti trattati con Benepali devono essere provvisti della Scheda di allerta per il paziente.

Benepali è disponibile in dosaggi da 25 e 50 mg.

Posologia

Artrite reumatoide

La dose raccomandata è di 25 mg di etanercept somministrati due volte a settimana. In alternativa, 50 mg somministrati una volta a settimana si sono dimostrati sicuri ed efficaci (vedere paragrafo 5.1).

Artrite psoriasica, spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica

La dose raccomandata è di 25 mg di etanercept somministrati due volte a settimana o 50 mg somministrati una volta a settimana.

Per tutte le indicazioni sopra citate, i dati disponibili suggeriscono che di solito si ottiene una risposta clinica entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, il proseguimento della terapia deve essere attentamente riconsiderato.

Psoriasi a placche

La dose raccomandata di etanercept è di 25 mg somministrati due volte a settimana o 50 mg somministrati una volta a settimana. In alternativa, possono essere utilizzati 50 mg due volte a settimana per un massimo di 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg due volte a settimana o da una dose di 50 mg una volta a settimana. Il trattamento con Benepali deve continuare fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 settimane. La terapia continua per un periodo superiore a 24 settimane può essere appropriata per alcuni pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane. Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Benepali, devono essere seguite le stesse istruzioni sulla durata del trattamento. La dose deve essere di 25 mg due volte a settimana o 50 mg una volta a settimana.

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

Anziani

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio. La posologia ed il modo di somministrazione sono uguali a quelli per gli adulti di età compresa tra i 18 ed i 64 anni.

Popolazione pediatrica

Benepali è disponibile esclusivamente sotto forma di siringa preriempita da 25 mg, siringa preriempita da 50 mg e penna preriempita da 50 mg. Pertanto, Benepali non può essere somministrato ai pazienti pediatrici che richiedono meno della dose piena di 25 mg o 50 mg. I pazienti pediatrici che richiedono una dose diversa dalla dose piena di 25 mg o 50 mg non devono ricevere Benepali. Se è necessaria una dose alternativa, devono essere utilizzati altri prodotti a base di etanercept che offrono questa possibilità.

Il dosaggio di etanercept per i pazienti pediatrici dipende dal peso corporeo. Nei pazienti di peso inferiore a 62,5 kg il dosaggio va accuratamente calcolato sulla base dei mg/kg, usando le formulazioni in polvere e solvente per soluzione iniettabile o le formulazioni in polvere per soluzione iniettabile (vedere di seguito i dosaggi per le singole indicazioni). I pazienti il cui peso è uguale o superiore a 62,5 kg possono usare sia la siringa preriempita sia la penna preriempita, a dosi fisse.

Artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose), somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi o 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Ai bambini con artrite idiopatica giovanile con un peso inferiore ai 25 kg può essere più adeguato somministrare un flaconcino con il dosaggio da 10 mg.

Non sono stati effettuati studi clinici formali in bambini di età compresa tra i 2 e i 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indica che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, quando si somministra il prodotto settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale etanercept non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione artrite idiopatica giovanile.

Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a un massimo di 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Benepali, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale etanercept non è adatto ai bambini di età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche.

Modo di somministrazione

Benepali è per uso sottocutaneo (vedere paragrafo 6.6).

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con Benepali non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero del lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati (o indicati) nella cartella clinica del paziente.

Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con Benepali, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Sono state riportate, con l'uso di etanercept, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in alcuni casi morte. Nell'esaminare i pazienti per valutare le infezioni, deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (es.

esposizione a micosi endemiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con Benepali devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la somministrazione di Benepali deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di etanercept in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di Benepali in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

Tuberculosi

In pazienti trattati con etanercept sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con Benepali, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti su tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella scheda di allerta del paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con Benepali non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva ("latente"), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con Benepali e secondo le norme locali. In questa situazione il rapporto beneficio / rischio con il trattamento di Benepali deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre) compaiono durante o dopo il trattamento con Benepali.

Riattivazione dell'epatite B

È stata riportata riattivazione dell'epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell'epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza anti-TNF come etanercept. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell'epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l'infezione da HBV prima di cominciare la terapia con Benepali. Per i pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV si raccomanda il consulto con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra Benepali a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV.

Questi pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'infezione attiva da HBV per l'intera durata della terapia e per diverse settimane dopo la fine del trattamento. Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza con terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano infezione da HBV, Benepali deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

Peggioramento dell'epatite C

È stato riportato un peggioramento dell'epatite C nei pazienti trattati con etanercept. Benepali deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

Trattamento contemporaneo con anakinra

La somministrazione contemporanea di etanercept ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi e di neutropenia rispetto all'uso del solo etanercept. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, l'uso combinato di Benepali ed anakinra non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed etanercept ha portato ad un' aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di etanercept sono state comunemente riportate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; ci sono state reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con Benepali deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata.

Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso etanercept, pregiudichino le difese dell'ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con etanercept, non c'è stata nessuna prova di depressione della ipersensibilità di tipo ritardato, diminuzione dei livelli di immunoglobuline, o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effettrici.

Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con una esposizione significativa al virus della varicella devono interrompere temporaneamente la terapia con Benepali e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con immunoglobuline anti Varicella Zoster.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di etanercept in pazienti con immunosoppressione.

Disordini linfoproliferativi e tumori maligni

Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)

Nel periodo post-marketing è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni (compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con farmaci anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti ricevuti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Successivamente all'avvio della commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Esiste un maggior rischio di base di linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con farmaci anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Dopo l'avvio della commercializzazione, sono stati riportati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con farmaci anti-TNF (inizio della terapia \leq 18 anni), compreso etanercept. Nella metà circa dei casi, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari tipicamente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con farmaci anti-TNF non può essere escluso un rischio di sviluppare un tumore maligno.

Tumori cutanei

Melanomi e tumori cutanei non melanomici (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) sono stati riportati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso etanercept. Casi di carcinoma a cellule di Merkel in pazienti trattati con etanercept sono stati riportati molto raramente nell'esperienza post-marketing. Esami cutanei periodici sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con etanercept rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, particolarmente nei pazienti affetti da psoriasi.

Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con Benepali. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono etanercept. In uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti con artrite psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano etanercept era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano etanercept. Il significato clinico di questo è sconosciuto.

Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con Benepali può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con etanercept. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con Benepali che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e genitori/personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppasse segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (es. febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento e pallore) mentre stanno assumendo Benepali, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con Benepali deve essere interrotto.

Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con etanercept (vedere paragrafo 4.8). Inoltre sono state riportate molto raramente segnalazioni di polineuropatie demielinizzanti periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multifocale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con etanercept in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia. È raccomandata una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive Benepali a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o per quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppo di malattie demielinizzanti.

Terapia combinata

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti con artrite reumatoide, la associazione di etanercept e metotressato non ha dato risultati inattesi relativi alla sicurezza ed inoltre il profilo di sicurezza di etanercept, quando somministrato in associazione con metotressato è risultato simile al profilo negli studi di etanercept e metotressato somministrati in monoterapia. Studi a lungo termine finalizzati alla terapia di associazione sono in corso. Non è stata valutata la sicurezza a lungo termine di etanercept in associazione con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD).

Nel trattamento della psoriasi, l'uso di etanercept in associazione con altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

Compromissione renale ed epatica

Basandosi sui dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con compromissione renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di Benepali in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure, CHF*). Esistono segnalazioni post-marketing di peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con etanercept. Ci sono stati anche rari casi (< 0,1%) di nuova insorgenza CHF, incluso CHF in pazienti senza malattia cardiovascolare nota preesistente. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età. Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di etanercept nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con etanercept.

Epatite alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con etanercept o placebo per epatite alcolica da moderata a grave, etanercept non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il tasso di mortalità dei pazienti trattati con etanercept era significativamente più elevato. Conseguentemente, Benepali non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di Benepali in pazienti con epatite alcolica da moderata a grave.

Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con etanercept in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotressato e glucocorticoidi) per una durata mediana di 25 mesi, etanercept non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con etanercept rispetto al gruppo di controllo. Benepali non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con etanercept in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto, in alcuni di questi pazienti, la riduzione dei medicinali anti-diabete.

Popolazioni speciali

Anziani

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e gravi infezioni tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni che ricevevano etanercept e i pazienti più giovani. Comunque i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

Popolazione pediatrica

Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con etanercept abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sull'immunizzazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

Malattia infiammatoria intestinale (Inflammatory bowel disease, IBD) e uveiti nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA)

Sono stati segnalati casi di IBD e uveiti nei pazienti affetti da JIA trattati con etanercept (vedere paragrafo 4.8).

Benepali contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Trattamento contemporaneo con anakinra

Nei pazienti adulti trattati con etanercept ed anakinra si è osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto a pazienti trattati separatamente o con etanercept o con anakinra (dati storici).

Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato effettuato su pazienti adulti già in trattamento con metotressato, i pazienti trattati con etanercept ed anakinra mostravano una maggiore incidenza di infezioni gravi (7%) e di neutropenia rispetto a pazienti trattati con etanercept (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). L'associazione di etanercept ed anakinra non ha dimostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed etanercept ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento contemporaneo con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto etanercept, i pazienti nel gruppo in associazione hanno riscontrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con etanercept o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. I medici devono essere cauti quando valutano la terapia combinata con sulfasalazina.

Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando etanercept è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotressato. Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco significative in studi con metotressato, digossina o warfarina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di utilizzare misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con Benepali.

Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita nelle gravidanze esposte a etanercept durante il primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (odds ratio corretto 2,4, IC al 95%: 1,0-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari

modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità, o malformazioni minori. Benepali non è raccomandato durante la gravidanza.

Etanercept attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con etanercept durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di Benepali della madre non è generalmente raccomandata.

Allattamento

A seguito di somministrazione sottocutanea è stata riportata l'escrezione di etanercept nel latte umano. Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli. Poiché le immunoglobuline, così come molti altri medicinali, possono essere secreti nel latte materno, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Benepali tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni nel sito di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni della vescica ed infezioni della pelle), reazioni allergiche, sviluppo di anticorpi, prurito e febbre.

Con etanercept sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come etanercept, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo nei confronti di infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in meno di 1 paziente su 100 trattati con etanercept. Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente. Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di etanercept, inclusi casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmune. Queste reazioni includono le rare segnalazioni di casi di pancitopenia e le molto rare segnalazioni di casi di anemia aplastica. Eventi di demielinizzazione a livello centrale e periferico sono stati notati, rispettivamente, raramente e molto raramente con l'uso di etanercept. Ci sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sull'esperienza derivata dagli studi clinici negli adulti e sulle esperienze di post-marketing.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Infezioni ed infestazioni:</i>	
Molto comune:	Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti, infezioni della pelle)*
Non comune:	Infezioni gravi (inclusa polmonite, cellulite, artrite settica, sepsi ed infezioni parassitarie)*
Raro:	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e Legionella)*
Non nota:	Listeria, riattivazione dell'epatite B
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi):</i>	
Non comune:	Tumori cutanei non melanoma* (vedere paragrafo 4.4)
Raro:	Linfoma, melanoma (vedere paragrafo 4.4)
Non nota:	Leucemia, carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	
Non comune:	Trombocitopenia
Raro:	Anaemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia*
Molto raro:	Anemia aplastica*
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	
Comune:	Reazioni allergiche (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi*
Non comune:	Vasculite sistemica (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili)
Raro:	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi
Non nota:	Sindrome da attivazione dei macrofagi*, peggioramento dei sintomi di dermatomiosite
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Raro:	Convulsioni Casi di demielinizzazione del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione quali neurite ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4)
Molto raro:	Eventi di demielinizzazione a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie dell'occhio:</i>	
Non comune:	Uveite, sclerite
<i>Patologie cardiache:</i>	
Raro:	Insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	
Non comune:	Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Non comune:	Enzimi epatici elevati*
Raro:	Epatite autoimmune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune:	Prurito
Non comune:	Angioedema, orticaria, rash, rash psoriasiforme, psoriasi (inclusa nuova insorgenza o peggioramento, e pustolosa, primariamente palmo-plantare)
Raro:	Vasculite cutanea (inclusa vasculite leucocitoclastica), sindrome di Steven-Johnson, eritema multiforme
Molto raro:	Necrolisi tossica epidermica

<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Raro:	Lupus eritematoso cutaneo subacuto, lupus eritematoso discoide, sindrome lupus-simile
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Molto comune:	Reazioni nel sito di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore)*
Comune:	Febbre

* vedere "Descrizione delle reazioni avverse selezionate", in basso.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tumori maligni e disordini linfoproliferativi

Durante gli studi clinici condotti con etanercept per una durata di circa 6 anni su 4.114 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con etanercept in associazione con metotressato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati centoventinove (129) nuovi tumori maligni di vario tipo. La frequenza e l'incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata. Un totale di 2 tumori maligni sono stati riportati in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con etanercept. In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riportati 6 tumori maligni in pazienti trattati con etanercept. In un gruppo di 2.711 pazienti con psoriasi a placche trattati con etanercept in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati riportati 30 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7.416 pazienti trattati con etanercept in studi clinici nell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati riportati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (incluso carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni nel sito di iniezione

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con etanercept hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni nel sito di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni nel sito di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni. La maggior parte delle reazioni nel sito di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto etanercept non sono state trattate mentre la maggior parte dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia, ha ricevuto preparazioni topiche come corticosteroidi, o antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo nel sito di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni nel sito di iniezione dei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento.

Durante le prime 12 settimane di trattamento degli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6% dei pazienti trattati con etanercept ha sviluppato reazioni nel sito di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni gravi

In studi placebo-controllati non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi si sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con etanercept fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, otite, osteomielite, peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite ed infezione della ferita. Nello studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con etanercept da solo o con metotressato da solo o con etanercept in associazione con metotressato il

tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque non può essere escluso che la associazione di etanercept con metotressato potrebbe essere associata ad un aumento del tasso di infezioni.

Non ci sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con etanercept e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici placebo controllati della durata fino a 24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti, colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendicitis, fasciti *streptococciche*, miositi, shock settico, diverticolite e ascessi nei pazienti trattati con etanercept. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, 1 paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite).

Durante l'uso di etanercept sono state riportate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con etanercept in pazienti che avevano condizioni predisponenti di base (es. diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta alla loro artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Benepali può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata.

Sono state riportate infezioni opportunistiche in associazione con etanercept incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (comprese le protozoarie), virali (compreso herpes zoster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi clinici, l'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15.402 soggetti che avevano ricevuto etanercept. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100 anni-paziente. Nell'esperienza post-marketing, circa la metà di tutti i casi di infezioni opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente riportate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stata nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergillosi (vedere paragrafo 4.4).

Autoanticorpi

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (*antinuclear antibodies*, ANA), la percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ($\geq 1:40$) è risultata più alta tra i pazienti trattati con etanercept (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con etanercept contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Crithidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con etanercept comparato a nessuno dei pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con etanercept che ha sviluppato anticorpi anticardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con etanercept sullo sviluppo di malattie autoimmunitarie è sconosciuto.

Raramente è stato segnalato, in alcuni pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione con una sindrome lupus-simile o reazioni cutanee compatibili da un punto di vista clinico e biotipico con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoide.

Pancitopenia e anemia aplastica

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pancitopenia e anemia aplastica, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie polmonari interstiziali

Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie interstiziali polmonari (inclusa polmonite

e fibrosi polmonare) alcune delle quali hanno avuto esiti fatali.

Trattamento contemporaneo con anakinra

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con etanercept più anakinra, è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad etanercept da solo ed il 2% dei pazienti (3/139) hanno sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 1.000/mm³). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Enzimi epatici elevati

Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (proporzione dell'incidenza) di eventi avversi di enzimi epatici elevati in pazienti che assumevano etanercept senza metotressato concomitante è stata pari allo 0,54% (frequenza non comune). Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotressato, la frequenza (proporzione dell'incidenza) di eventi avversi di enzimi epatici elevati è stata pari al 4,18% (frequenza comune).

Popolazione pediatrica

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati in pazienti adulti. Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderati e simili a quelli comunemente osservati in una popolazione pediatrica ambulatoriale. Gli eventi avversi gravi riportati comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea, esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo I, infezione del tessuto molle ed infezione di ferite chirurgiche.

In uno studio su bambini affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa dai 4 ai 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato una infezione mentre ricevevano etanercept durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 58 pazienti che hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi. La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono state simili a quelle osservate negli studi con etanercept su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi. Molti eventi avversi sono stati riportati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano etanercept per 3 mesi in confronto ai 349 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per anno-paziente), nausea (9%, 1,0 evento per anno-paziente), dolore addominale (19%, 0,74 eventi per anno-paziente) e vomito (13%, 0,74 eventi per anno-paziente).

Sono stati riportati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

Nell'esperienza post-marketing ci sono stati casi di malattia infiammatoria intestinale e uveiti nei pazienti affetti da JIA trattati con etanercept, incluso un numero molto limitato di casi con rechallenge positivo (vedere paragrafo 4.4).

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

In uno studio della durata di 48 settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi riportati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate dosi-limite di tossicità. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m² seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m² somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da artrite reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di etanercept per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per etanercept.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale α (TNF- α), codice ATC: L04AB01

Benepali è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche trovati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF. Il TNF e la linfotossina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubile. Si pensa che i TNFR nella forma solubile regolino l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina esistono prevalentemente come omotrimeri con la loro attività biologica che dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come l'etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico, conferisce una più lunga emivita plasmatica.

Meccanismo d'azione

La maggior parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e della patologia cutanea nella psoriasi a placche è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L'etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

Efficacia e sicurezza clinica

In questa sezione sono presentati dati da quattro studi clinici randomizzati controllati negli adulti con artrite reumatoide, uno studio negli adulti con artrite psoriasica, uno studio negli adulti con spondilite anchilosante, uno studio negli adulti con spondiloartrite assiale non radiografica, quattro studi negli adulti con psoriasi a placche, tre studi nell'artrite idiopatica giovanile ed uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche.

Pazienti adulti con artrite reumatoide

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno ma non più di quattro farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Dosi di 10 mg o 25 mg di etanercept o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR).

Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori in pazienti trattati con etanercept a 3 ed a 6 mesi, che in pazienti trattati con placebo (ACR 20: etanercept 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a 3 e 6 mesi; ACR 50: etanercept 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a 3 e 6 mesi; $p < 0,01$ etanercept versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto etanercept hanno raggiunto una risposta ACR 70 al 3° mese ed al 6° mese, rispetto a meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una risposta alla dose: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. Etanercept è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR, così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non comprese nei criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato somministrato, ogni 3 mesi, un "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-dominii riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i sotto-dominii del HAQ migliorarono nei pazienti trattati con etanercept, confrontati con i controlli a 3 ed a 6 mesi.

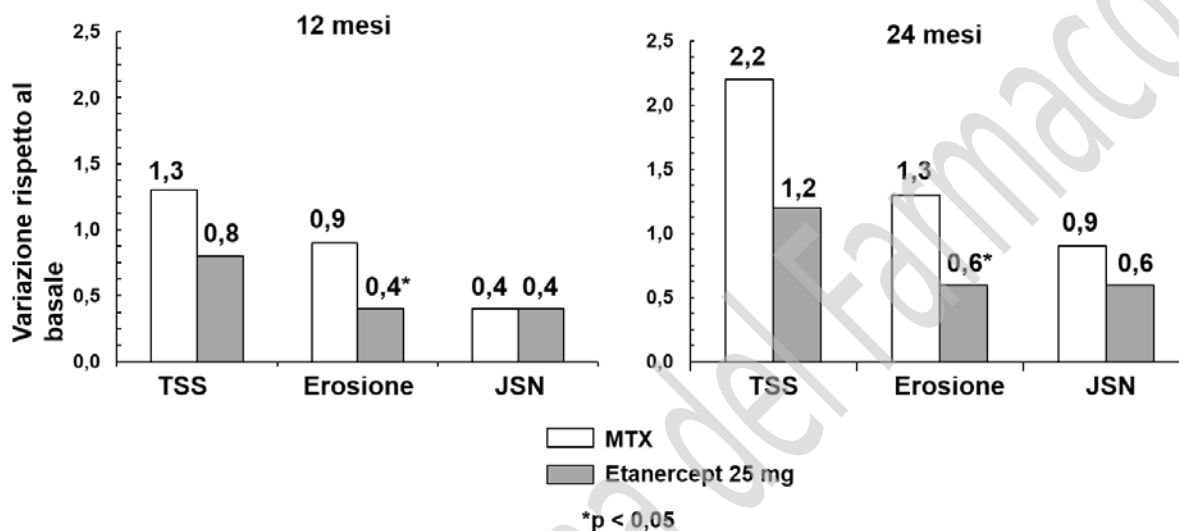
Dopo l'interruzione di etanercept i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese. Il ripristino del trattamento con etanercept dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto etanercept senza interruzione della terapia basandosi sui risultati degli studi in aperto. Sono stati osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti hanno ricevuto etanercept senza interruzione.

L'efficacia di etanercept è stata confrontata con il metotressato in un terzo studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, in 632 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da < 3 anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotressato. Dosi di 10 mg o 25 mg di etanercept sono state somministrate per via sottocutanea (s.c.) due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotressato sono state aumentate da 7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con etanercept 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. Al basale i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con etanercept 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che hanno raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio.

In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico

ed espresso come cambiamento nel *Total Sharp Score* (TSS) che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (*Joint Space Narrowing*, JSN). Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio ed a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di etanercept ha avuto un effetto consistentemente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da 25 mg. La dose di 25 mg di etanercept ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotressato. Le differenze nel TSS e nel JSN non sono risultate statisticamente significative tra metotressato ed etanercept 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

Progressione radiografica: confronto di etanercept vs. metotressato in pazienti con artrite reumatoide della durata < 3 anni



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo etanercept (25 mg due volte a settimana), con il solo metotressato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose mediana 20 mg) e con la associazione di etanercept e metotressato, iniziati contemporaneamente, sono state comparate in 682 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotressato.

I pazienti nel gruppo terapeutico di etanercept in associazione con metotressato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ, sia a 24 che a 52 settimane significativamente più alta rispetto ai pazienti di entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tavola sotto riportata). Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per etanercept in associazione con metotressato rispetto ad etanercept in monoterapia e metotressato in monoterapia.

Risultati sull'efficacia clinica a 12 mesi: confronto etanercept vs. metotressato vs. etanercept in associazione con metotressato in pazienti con artrite reumatoide da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni

Endpoint		Metotressato (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotressato (n = 231)
Risposte ACR ^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, φ}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, φ}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, φ}
DAS	(Punteggio ^b) basale	5,5	5,7	5,5
	(Punteggio ^b) settimana 52	3,0	3,0	2,3 ^{†, φ}
	Remissione ^c	14%	18%	37% ^{†, φ}
HAQ	Basale	1,7	1,7	1,8
	Settimana 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, φ}

^a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non responder.

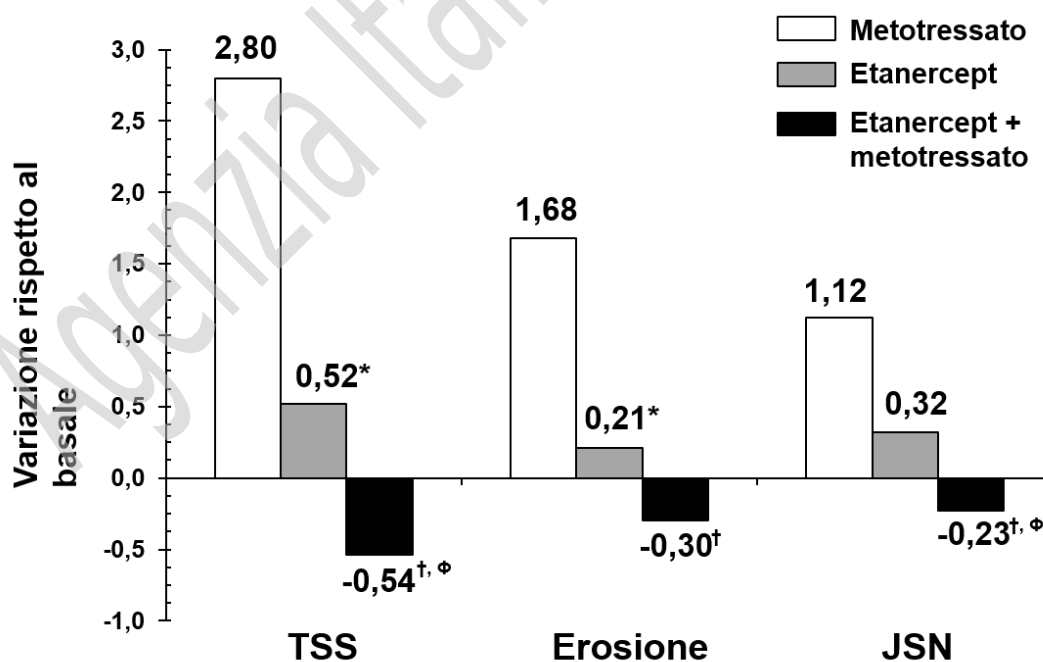
^b: I valori per Disease Activity Score (DAS) sono le medie.

^c: La remissione è definita come DAS < 1,6

Valori di p nei confronti a coppie: † = p < 0,05 per il confronto di etanercept + metotressato vs. metotressato e φ = p < 0,05 per il confronto di etanercept + metotressato vs. etanercept.

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con etanercept rispetto al gruppo trattato con metotressato, mentre l'associazione dei due è risultata significativamente migliore di entrambe le monoterapie nel rallentare la progressione radiografica (vedi figura sotto riportata).

Progressione radiografica: confronto tra etanercept vs. metotressato vs. etanercept in associazione con metotressato in pazienti con artrite reumatoide da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (risultati a 12 mesi)



Valori di p nei confronti a coppie: * = p < 0,05 per il confronto di etanercept vs. metotressato, † = p < 0,05 per il confronto di etanercept + metotressato vs. metotressato e

$\Phi = p < 0,05$, per il confronto di etanercept + metotressato vs. etanercept.

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per etanercept in associazione con metotressato rispetto ad etanercept in monoterapia e metotressato in monoterapia.

Analogamente, vantaggi significativi per etanercept in monoterapia rispetto a metotressato in monoterapia, sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un'analisi nella quale tutti i pazienti che sono usciti dallo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS $\leq 0,5$) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con etanercept in associazione con metotressato rispetto al gruppo trattato con solo etanercept e con solo metotressato (62%, 50%, e 36%, rispettivamente; $p < 0,05$). La differenza fra il gruppo trattato con solo etanercept e il gruppo trattato con solo metotressato era anche significativa ($p < 0,05$). Fra i pazienti che hanno completato i 24 mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non progressione sono stati rispettivamente 78%, 70%, e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di etanercept (due iniezioni s.c. da 25 mg) somministrate una volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con artrite reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto 50 mg di etanercept una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di etanercept due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con etanercept sono risultati comparabili all'8ª settimana, per i loro effetti sui segni e sintomi dell'artrite reumatoide; i dati alla settimana 16 non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi.

Pazienti adulti con artrite psoriasica

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 205 pazienti affetti da artrite psoriasica. I pazienti avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano artrite psoriasica in forma attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) in almeno una delle seguenti forme: (1) coinvolgimento delle interfalangee distali (*distal interphalangeal*, DIP); (2) artrite poliarticolare (assenza di noduli reumatoidi e presenza di psoriasi); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriasica asimmetrica; o (5) anchilosi spondilitico-simile. I pazienti presentavano anche psoriasi a placche con un indice di lesione ≥ 2 cm di diametro.

I pazienti erano stati precedentemente trattati con FANS (86%), DMARD (80%), e corticosteroidi (24%). I pazienti in terapia con metotressato (stabile per ≥ 2 mesi) potevano continuare ad una dose stabile di metotressato ≤ 25 mg/settimana. Dosi di 25 mg di etanercept (basate sugli studi di "dose-finding" nei pazienti affetti da artrite reumatoide) o di placebo sono state somministrate s.c. due volte a settimana per 6 mesi. Alla fine dello studio in doppio cieco, i pazienti potevano entrare in uno studio di estensione in aperto a lungo termine per una durata totale fino a 2 anni.

Le risposte cliniche sono state espresse come percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR 20, 50 e 70 e come percentuale di miglioramento secondo i Criteri di Risposta per l'Artrite Psoriasica (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC). I risultati sono elencati nella Tabella seguente.

Risposte dei pazienti affetti da artrite psoriasica in uno studio placebo-controllato

Risposta Artrite Psoriasica		Percentuale di Pazienti	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	3 ^o mese	15	59 ^b
	6 ^o mese	13	50 ^b
ACR 50	3 ^o mese	4	38 ^b
	6 ^o mese	4	37 ^b
ACR 70	3 ^o mese	0	11 ^b
	6 ^o mese	1	9 ^c
PsARC	3 ^o mese	31	72 ^b
	6 ^o mese	23	70 ^b

^a 25 mg di etanercept s.c. due volte a settimana

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

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

Nei pazienti affetti da artrite psoriasica che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche sono state evidenti alla prima visita (4 settimane) e si sono mantenute durante i 6 mesi di terapia. Etanercept è stato significativamente migliore rispetto al placebo per tutti gli indici di attività della malattia (p < 0,001), e le risposte sono state simili con o senza una terapia concomitante con metotressato. La qualità della vita nei pazienti affetti da artrite psoriasica è stata valutata ad ogni visita usando l'indice di disabilità HAQ. Il punteggio dell'indice di disabilità era significativamente migliorato a tutte le visite nei pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con etanercept, rispetto a quelli trattati con placebo (p < 0,001).

Le variazioni radiografiche sono state valutate nello studio sull'artrite psoriasica. Le radiografie delle mani e dei polsi sono state ottenute al basale e ai mesi 6, 12 e 24. Il TSS modificato al mese 12 è presentato nella tabella sotto riportata. In un'analisi nella quale tutti i pazienti usciti dallo studio per qualsiasi ragione sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento al TSS ≤ 0,5) al mese 12 era più elevata nel gruppo trattato con etanercept in confronto al gruppo trattato con il placebo (73% vs. 47%, rispettivamente, p ≤ 0,001). L'effetto di etanercept sulla progressione radiografica era mantenuto nei pazienti che continuavano il trattamento durante il secondo anno. Il rallentamento del danno alle articolazioni periferiche era osservato nei pazienti con coinvolgimento poliarticolare simmetrico delle articolazioni.

Variazionemediana (ES) annualizzata dal basalenel total sharp score

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

ES = errore standard

^a p = 0,0001

Il trattamento con etanercept risultava in un miglioramento nella funzione fisica durante il periodo in doppio cieco, e questo beneficio era mantenuto durante l'esposizione a lungo termine per un massimo di 2 anni.

Vi è insufficiente evidenza dell'efficacia di etanercept in pazienti con artropatie simil spondilite anchilosante e artrite psoriasica mutilante a causa del basso numero di pazienti studiati.

Non sono stati effettuati studi in pazienti con artrite psoriasica al dosaggio di 50 mg una volta a settimana. L'evidenza dell'efficacia del dosaggio di una volta a settimana in questa popolazione di pazienti si è basata sui dati degli studi in pazienti con spondilite anchilosante.

Pazienti adulti con spondilite anchilosante

L'efficacia di etanercept nella spondilite anchilosante è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio-cieco, che hanno confrontato la somministrazione di etanercept 25 mg due volte a settimana con il placebo. Sono stati arruolati un totale di 401 pazienti di cui 203 trattati con etanercept. Il più ampio di questi studi (n = 277) ha arruolato pazienti che avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano spondilite anchilosante in forma attiva definita come un punteggio ≥ 30 su scala analogico-visiva (*visual analog scale*, VAS) per la media della durata e intensità della rigidità mattutina più un punteggio VAS ≥ 30 per almeno 2 dei seguenti 3 parametri: valutazione globale del paziente; media dei valori VAS per il dolore lombosacrale notturno e complessivo; media di 10 domande del "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" (BASFI). I pazienti che ricevevano DMARD, FANS, o corticosteroidi potevano continuarli a dosi stabili. Nello studio non erano inclusi pazienti con anchilosi completa della spina dorsale. Dosi di 25 mg di etanercept (basate su studi per determinare la dose in pazienti con artrite reumatoide) o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea due volte la settimana per 6 mesi in 138 pazienti.

La misura primaria di efficacia (ASAS 20) è risultata essere un miglioramento $\geq 20\%$ in almeno 3 dei 4 domini del "Assessment in Ankylosing Spondylitis" (ASAS) (valutazione globale del paziente, dolore lombosacrale, BASFI e infiammazione) ed assenza di peggioramento nel dominio precedente. Le risposte ASAS 50 e ASAS 70 sono state basate sugli stessi criteri con un 50% o un 70% di miglioramento, rispettivamente.

Rispetto al placebo, il trattamento con etanercept ha comportato miglioramenti significativi nel ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 già a partire da 2 settimane dopo l'inizio della terapia.

Risposte in pazienti con spondilite anchilosante in uno studio placebo-controllato

Risposta nella spondilite anchilosante	Percentuale di Pazienti	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 settimane	22	46 ^a
3 mesi	27	60 ^a
6 mesi	23	58 ^a
ASAS 50		
2 settimane	7	24 ^a
3 mesi	13	45 ^a
6 mesi	10	42 ^a
ASAS 70		
2 settimane	2	12 ^b
3 mesi	7	29 ^b
6 mesi	5	28 ^b

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

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

Tra i pazienti con spondilite anchilosante che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche erano evidenti già dalla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute nei 6 mesi di terapia. Le risposte erano simili nei pazienti che stavano o non stavano assumendo terapie concomitanti al basale.

Risultati simili sono stati ottenuti in due studi sulla spondilite anchilosante di minori dimensioni.

In un quarto studio, in doppio-cieco, placebo-controllato di 356 pazienti con spondilite anchilosante attiva, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di etanercept 50 mg (due iniezioni sottocutanee da 25 mg) somministrato una volta a settimana confrontato con etanercept 25 mg somministrato due volte a settimana. I profili di sicurezza e di efficacia dei regimi con 50 mg una volta a

settimana e 25 mg due volte a settimana erano simili.

Pazienti adulti con spondiloartrite assiale non radiografica

L'efficacia di etanercept nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (*non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-AxSpA) è stata valutata in uno studio randomizzato, con una fase in doppio cieco di 12 settimane, controllato con placebo. Lo studio ha valutato 215 pazienti adulti (popolazione intent-to-treat modificata) affetti da spondiloartrite assiale non radiografica attiva (da 18 a 49 anni di età), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS di spondiloartrite assiale ma non i criteri New York modificati per SA. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Nel periodo in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto dosi di 50 mg alla settimana di etanercept o di placebo per 12 settimane. La più importante misura in termini di efficacia (ASAS 40) è stata rappresentata da un miglioramento del 40% in almeno tre dei quattro domini ASAS e l'assenza di deterioramento nel quarto dominio. Al periodo in doppio cieco ha fatto seguito un periodo in aperto durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di 50 mg di etanercept alla settimana per le successive 92 settimane. La RM delle articolazioni sacro iliache e della colonna è stata eseguita per determinare il grado di infiammazione al baseline e a 12 e 104 settimane.

Rispetto al placebo, il trattamento con etanercept ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo come risposta ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Si è anche rilevato un miglioramento significativo nella risposta ai criteri ASAS di remissione parziale e nei punteggi BASDAI 50. I risultati ottenuti alla settimana 12 sono illustrati nella tabella sottostante.

Risposta di efficacia di uno studio di spondiloartrite assiale non radiografica, controllato con placebo - Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint

Risposte cliniche, in doppio cieco, alla Settimana 12	Placebo n= da 106 a 109*	Etanercept n = da 103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Remissione parziale ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alcuni pazienti non hanno fornito dati completi per ciascun endpoint

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: $p < 0,001$, ^b: $< 0,01$ e ^c: $< 0,05$, tra etanercept e placebo rispettivamente

Alla settimana 12, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) assegnato all'articolazione sacroiliaca (SIJ) in base alla RM eseguita sui pazienti che ricevevano etanercept. La variazione media corretta rispetto al basale è risultata pari a 3,8 per i pazienti trattati con etanercept (n = 95) verso 0,8 per i pazienti trattati con placebo (n = 105) ($p < 0,001$). Alla settimana 104, il cambiamento medio rispetto al baseline nel punteggio SPARCC in base alle RMN eseguita sui pazienti che ricevevano etanercept era 4,64 per la SJI (n = 154) e 1,40 per la colonna (n = 154).

Alla settimana 12, etanercept ha dimostrato, statisticamente, un miglioramento significativamente superiore al basale, rispetto al placebo, nella maggior parte delle valutazioni sulla qualità della vita e funzione fisica correlate alla salute, tra cui BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

Le risposte cliniche nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica che ricevevano etanercept sono risultate evidenti alla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute tali nei 2 anni di terapia. Anche i miglioramenti della qualità della vita e della funzione fisica correlate alla salute si sono mantenuti nei 2 anni di terapia. Dai dati relativi ai 2 anni non sono emersi nuovi

problemi di sicurezza. Alla settimana 104, 8 soggetti hanno avuto una progressione allo score di grado 2 bilaterale sull' RX spinale secondo il New York radiological Grade modificato, indicativo di spondiloartropatia assiale.

Pazienti adulti con psoriasi a placche

L'uso di etanercept nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che “non hanno risposto a” erano definiti da una risposta insufficiente (PASI < 50 o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno ognuna delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di etanercept nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a grave (responsiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra etanercept ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di etanercept sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati. L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto a 12 settimane il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età \geq ai 18 anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea \geq 10%. Centododici pazienti (112) sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di etanercept (n = 57) o di placebo (n = 55) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di un Psoriasis Area and Severity Index (PASI) di almeno 10 allo screening. Etanercept è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di etanercept sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con etanercept in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti ed ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di etanercept o placebo due volte a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di etanercept in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti ed ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2 e 3. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di etanercept o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di etanercept in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane.

Nello studio 1, il gruppo trattato con etanercept ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ($p < 0,0001$). A 24 settimane, il 56% dei pazienti del gruppo trattato con etanercept ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2, 3 e 4 sono mostrati qui di seguito.

Risposte dei pazienti con psoriasi negli studi 2, 3 e 4

Risposta (%)	Studio 2					Studio 3			Studio 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg bisett.	50 mg bisett.	25 mg bisett.	50 mg bisett.		50 mg settiman.	50 mg settiman.			
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
sett. 12	sett. 12	sett. 24 ^a	sett. 12	sett. 24 ^a	sett. 12	sett. 12	sett. 12	sett. 12	sett. 12	sett. 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 , clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 rispetto al placebo

^a. Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica verso il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere etanercept 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

^b. Dermatologist Static Global Assessment. “Clear” o “Almost clear” definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto etanercept, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (2 settimane) e si sono mantenute per le 24 settimane di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50% alla settimana 24 interrompevano il trattamento. Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per il verificarsi di eventi “rebound” (PASI ≥ 150% del basale) e per il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da “rebound” e nessun evento avverso grave correlato alla psoriasi. Ci sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con etanercept nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento.

Nello studio 3 la maggior parte dei pazienti (77%) che all’inizio erano stati randomizzati a 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di etanercept due volte alla settimana, hanno mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nello studio 4, il gruppo trattato con etanercept ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) (p < 0,0001). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare con il 71% dei pazienti che ha raggiunto un PASI 75 alla settimana 24.

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale etanercept era somministrato senza interruzione, la risposta clinica era mantenuta e la sicurezza era comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un’analisi dei dati degli studi clinici non ha rilevato al basale alcuna caratteristica della malattia che

può assistere il clinico nel selezionare l'opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o continuo). Di conseguenza, la scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

Anticorpi anti-etanercept

Anticorpi anti-etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati in genere non neutralizzanti e transitori. Non sembra esserci correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile

La sicurezza e l'efficacia di etanercept sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell'artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari od intolleranti al metotressato; i pazienti rimanevano in trattamento con una dose stabile di un singolo farmaco anti-infiammatorio non-steroido e/o prednisone (< 0,2 mg/kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti ricevevano 0,4 mg/kg (massimo 25 mg per dose) di etanercept per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90, erano randomizzati per continuare etanercept o per ricevere il placebo per quattro mesi, e valutati per la riacutizzazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l'ACR Pedi 30, definito come miglioramento del 30% in almeno tre di sei e un peggioramento del 30% in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, inclusi conta delle articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazioni globali del medico e del paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento del 30% in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento del 30% in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive.

Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) manifestavano una risposta clinica ed entravano nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con etanercept manifestavano la riacutizzazione della malattia, contro i 20 pazienti dei 26 (77%) che ricevevano il placebo ($p = 0,007$). Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato di 116 giorni per i pazienti che ricevevano etanercept e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Dei pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90 e che entravano nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli che rimanevano con etanercept continuavano a migliorare dal 3° mese fino al 7°, mentre quelli che ricevevano il placebo non miglioravano.

In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatrici provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere etanercept per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine.

La sicurezza a lungo termine di etanercept in monoterapia ($n = 103$), di etanercept con metotressato ($n = 294$) o del metotressato in monoterapia ($n = 197$) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni erano segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotressato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept erano di maggiore gravità.

In un altro studio a singolo braccio, in aperto, 60 pazienti con oligoartrite estesa (15 pazienti di età da 2 a 4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con etanercept alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuno dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti

rispondeva ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato miglioramento clinico degli endpoint secondari quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA.

Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con etanercept in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia. Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare gli effetti dell'interruzione o della riduzione della dose raccomandata di etanercept dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA.

Pazienti pediatrici con psoriasi a placche

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo su 211 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (definita da un punteggio sPGA ≥ 3 , con interessamento del 10% o più del BSA, e PASI ≥ 12). I pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto etanercept 0,8 mg pro chilo (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con etanercept rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

Risultati a 12 settimane nella psoriasi pediatrica a placche

	Etanercept 0,8 mg/kg 1 volta a settimana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "clear" o "minimal", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abbreviazioni: sPGA-static Physician Global Assessment.

^a p < 0,0001 rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco.

Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti ri-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti ri-randomizzati con etanercept. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di etanercept 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti pediatrici con psoriasi a placche somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate sopra. L'esperienza a lungo termine con etanercept è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con l'ELISA, sia il composto progenitore.

Assorbimento

L'etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di etanercept, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/mL}$ e l'area sotto la curva è stata di $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{ora/mL}$.

Nei pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati C_{max} 2,4 mg/L vs. 2,6 mg/L, C_{min} 1,2 mg/L vs. 1,4 mg/L, e AUC parziale $297 \text{ mg} \times \text{ora/L}$ vs. $316 \text{ mg} \times \text{ora/L}$, rispettivamente per 50 mg di etanercept 1 volta a settimana ($n = 21$) vs. 25 mg di etanercept due volte a settimana ($n = 16$). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/mL è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/mL.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUC allo steady state di etanercept sono state $466 \mu\text{g} \times \text{ora/mL}$ e $474 \mu\text{g} \times \text{ora/mL}$, rispettivamente per etanercept 50 mg una volta a settimana ($n = 154$) e 25 mg due volte a settimana ($n = 148$).

Distribuzione

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale dell'etanercept è di 7,6 L, mentre il volume di distribuzione allo steady state è di 10,4 L.

Eliminazione

L'etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 L/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 L/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di etanercept in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante, psoriasi a placche è simile.

Non c'è apparente differenza di farmacocinetica tra maschi e femmine.

Linearità

Non è stata formalmente valutata la proporzionalità della dose, ma non vi è apparente saturazione della clearance nell'ambito del range di dosaggio.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Sebbene ci sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con insufficienza renale acuta. La presenza di compromissione renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

Compromissione epatica

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con insufficienza epatica acuta. La presenza di compromissione epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

Anziani

L'influenza dell'età avanzata è stata studiata tramite un'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di etanercept nell'ambito di questa popolazione. La clearance ed il volume valutati in pazienti di età compresa tra i 65 e gli 87 anni sono risultati simili a quelli stimati in pazienti con meno di 65 anni.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

In uno studio con etanercept sull' artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana per tre mesi. L'andamento delle concentrazioni sieriche fu simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più giovani (4 anni di età), avevano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) in confronto a bambini più grandi (12 anni di età) ed adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età) avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino ad una dose massima di 50 mg a settimana) una volta a settimana per 48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo steady state variavano da 1,6 a 2,1 µg/ml alle settimane 12, 24 e 48.

Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 50 mg a settimana).

Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Durante gli studi tossicologici condotti con etanercept, non si è manifestata una tossicità limitante la dose o a carico dell'organo bersaglio. Etanercept è risultato essere non genotossico in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*. A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con etanercept studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

Etanercept non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di un singola dose sottocutanea di 2.000 mg/kg o di una singola dose endovenosa di 1.000 mg/kg. Etanercept non ha provocato una tossicità limitante la dose o a carico dell'organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (15 mg/kg) risultante in concentrazioni sieriche del farmaco basate sull'AUC che erano più di 27 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio cloruro
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Disodio idrogeno fosfato eptaidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preso una siringa dal frigorifero, attendere circa 30 minuti per permettere che la soluzione di Benepali nella siringa raggiunga la temperatura ambiente. Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l'uso immediato.

Benepali può essere conservato ad una temperatura massima di 25°C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Benepali deve essere gettato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita di vetro trasparente (di tipo I) con ago di acciaio inossidabile, copertura dell'ago in gomma e stantuffo di gomma contenente 0,51 mL di soluzione.

Benepali è disponibile in confezioni contenenti 4 siringhe preriempite, confezioni multiple contenenti 8 (2 confezioni da 4) siringhe preriempite e confezioni multiple contenenti 24 (6 confezioni da 4) siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Prima dell'iniezione bisogna attendere che la siringa preriempita di Benepali per monosomministrazione raggiunga la temperatura ambiente (approssimativamente 30 minuti). La copertura dell'ago non deve essere rimossa mentre si attende che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro e può contenere piccole particelle proteiche traslucide o bianche.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1074/005

EU/1/15/1074/006

EU/1/15/1074/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Benepali 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Benepali 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

50 mg di soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 50 mg di etanercept.

50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ciascuna penna preriempita contiene 50 mg di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con la frazione Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione cellule ovariche di criceto Cinese (CHO). Etanercept è un dimero di una proteina chimerica geneticamente preparata tramite fusione del dominio extracellulare del recettore-2 del fattore di necrosi tumorale umano (TNFR2/p75) responsabile del legame con il ligando, con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. Questa frazione Fc contiene la regione cerniera, la regione CH₂ e CH₃ ma non la regione CH₁ dell'IgG1. Etanercept contiene 934 aminoacidi ed ha un peso molecolare apparente di circa 150 kilodalton. L'attività specifica di etanercept è di 1,7 x 10⁶ unità/mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è da limpida a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro e ha un pH di 6,2 ± 0,3. L'osmolalità della soluzione è pari a 325 ± 35 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Benepali in associazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotressato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.

Benepali può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuo con il metotressato è inappropriato.

Benepali è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotressato.

Benepali, da solo o in associazione con metotressato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni d'età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotressato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotressato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

Etanercept non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 2 anni.

Artrite psoriasica

Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. Etanercept ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante

Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale non radiografica

Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Psoriasi a placche

Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotressato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Benepali deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica, della psoriasi a placche o della psoriasi pediatrica a placche. I pazienti trattati con Benepali devono essere provvisti della Scheda di allerta per il paziente.

Benepali è disponibile in dosaggi da 25 e 50 mg.

Posologia

Artrite reumatoide

La dose raccomandata è di 50 mg di etanercept somministrati una volta a settimana (vedere paragrafo 5.1).

Artrite psoriasica, spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica

La dose raccomandata è di 50 mg di etanercept somministrati una volta a settimana.

Per tutte le indicazioni sopra citate, i dati disponibili suggeriscono che di solito si ottiene una risposta clinica entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, il proseguimento della terapia deve essere attentamente riconsiderato.

Psoriasi a placche

La dose raccomandata di etanercept è di 50 mg somministrati una volta a settimana. In alternativa, possono essere utilizzati 50 mg due volte a settimana per un massimo di 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 50 mg una volta a settimana. Il trattamento con Benepali deve continuare fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 settimane. La terapia continua per un periodo superiore a 24 settimane può essere appropriata per alcuni pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane. Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Benepali, devono essere seguite le stesse istruzioni sulla durata del trattamento. La dose deve essere di 50 mg una volta a settimana.

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

Anziani

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio. La posologia ed il modo di somministrazione sono uguali a quelli per gli adulti di età compresa tra i 18 ed i 64 anni.

Popolazione pediatrica

Benepali è disponibile esclusivamente sotto forma di siringa preriempita da 25 mg, siringa preriempita da 50 mg e penna preriempita da 50 mg. Pertanto, Benepali non può essere somministrato ai pazienti pediatrici che richiedono meno della dose piena di 25 mg o 50 mg. I pazienti pediatrici che richiedono una dose diversa dalla dose piena di 25 mg o 50 mg non devono ricevere Benepali. Se è necessaria una dose alternativa, devono essere utilizzati altri prodotti a base di etanercept che offrono questa possibilità.

Il dosaggio di etanercept per i pazienti pediatrici dipende dal peso corporeo. Nei pazienti di peso inferiore a 62,5 kg il dosaggio va accuratamente calcolato sulla base dei mg/kg, usando le formulazioni in polvere e solvente per soluzione iniettabile o le formulazioni in polvere per soluzione iniettabile (vedere di seguito i dosaggi per le singole indicazioni). I pazienti il cui peso è uguale o superiore a 62,5 kg possono usare sia la siringa preriempita sia la penna preriempita, a dosi fisse.

Artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose), somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi o 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Ai bambini con artrite idiopatica giovanile con un peso inferiore ai 25 kg può essere più adeguato somministrare un flaconcino con il dosaggio da 10 mg.

Non sono stati effettuati studi clinici formali in bambini di età compresa tra i 2 e i 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indica che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, quando si somministra il prodotto settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale etanercept non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione artrite idiopatica giovanile.

Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a un massimo di 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Benepali, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale etanercept non è adatto ai bambini di età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche.

Modo di somministrazione

Benepali è per uso sottocutaneo (vedere paragrafo 6.6).

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con Benepali non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero del lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati (o indicati) nella cartella clinica del paziente.

Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con Benepali, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Sono state riportate, con l'uso di etanercept, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in alcuni casi morte. Nell'esaminare i pazienti per valutare le infezioni, deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (es. esposizione a micosi endemiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con Benepali

devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la somministrazione di Benepali deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di etanercept in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di Benepali in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

Tubercolosi

In pazienti trattati con etanercept sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con Benepali, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti su tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella scheda di allerta del paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con Benepali non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva ("latente"), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con Benepali e secondo le norme locali. In questa situazione il rapporto beneficio / rischio con il trattamento di Benepali deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febricola) compaiono durante o dopo il trattamento con Benepali.

Riattivazione dell'epatite B

È stata riportata riattivazione dell'epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell'epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza anti-TNF come etanercept. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell'epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l'infezione da HBV prima di cominciare la terapia con Benepali. Per i pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV si raccomanda il consulto con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra Benepali a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV.

Questi pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'infezione attiva da HBV per l'intera durata della terapia e per diverse settimane dopo la fine del trattamento. Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza con terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano infezione da HBV, Benepali deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

Peggioramento dell'epatite C

È stato riportato un peggioramento dell'epatite C nei pazienti trattati con etanercept. Benepali deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

Trattamento contemporaneo con anakinra

La somministrazione contemporanea di etanercept ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi e di neutropenia rispetto all'uso del solo etanercept. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, l'uso combinato di Benepali ed anakinra non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed etanercept ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di etanercept sono state comunemente riportate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; ci sono state reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con Benepali deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata.

Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso etanercept, pregiudichino le difese dell'ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con etanercept, non c'è stata nessuna prova di depressione della ipersensibilità di tipo ritardato, diminuzione dei livelli di immunoglobuline, o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effettrici.

Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con una esposizione significativa al virus della varicella devono interrompere temporaneamente la terapia con Benepali e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con immunoglobuline anti Varicella Zoster.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di etanercept in pazienti con immunosoppressione.

Disordini linfoproliferativi e tumori maligni

Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)

Nel periodo post-marketing è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni (compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con farmaci anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti ricevuti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Successivamente all'avvio della commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Esiste un maggior rischio di base di linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con farmaci anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Dopo l'avvio della commercializzazione, sono stati riportati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con farmaci anti-TNF (inizio della terapia ≤ 18 anni), compreso etanercept. Nella metà circa dei casi, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari tipicamente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con farmaci anti-TNF non può essere escluso un rischio di sviluppare un tumore maligno.

Tumori cutanei

Melanomi e tumori cutanei non melanomici (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) sono stati riportati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso etanercept. Casi di carcinoma a cellule di Merkel

in pazienti trattati con etanercept sono stati riportati molto raramente nell'esperienza post-marketing. Esami cutanei periodici sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con etanercept rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, particolarmente nei pazienti affetti da psoriasi.

Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con Benepali. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono etanercept. In uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti con artrite psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano etanercept era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano etanercept. Il significato clinico di questo è sconosciuto.

Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con Benepali può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con etanercept. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con Benepali che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e genitori/personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppasse segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (es. febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento e pallore) mentre stanno assumendo Benepali, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con Benepali deve essere interrotto.

Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con etanercept (vedere paragrafo 4.8). Inoltre sono state riportate molto raramente segnalazioni di polineuropatie demielinizzanti periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multifocale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con etanercept in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia. È raccomandata una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive Benepali a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o per quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppo di malattie demielinizzanti.

Terapia combinata

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti con artrite reumatoide, la associazione di etanercept e metotressato non ha dato risultati inattesi relativi alla sicurezza ed inoltre il profilo di sicurezza di etanercept, quando somministrato in associazione con metotressato è risultato simile al profilo negli studi di etanercept e metotressato somministrati in monoterapia. Studi a lungo termine finalizzati alla terapia di associazione sono in corso. Non è stata valutata la sicurezza a lungo termine di etanercept in associazione con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD).

Nel trattamento della psoriasi, l'uso di etanercept in associazione con altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

Compromissione renale ed epatica

Basandosi sui dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con compromissione renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di Benepali in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF). Esistono segnalazioni post-marketing di peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con etanercept. Ci sono stati anche rari casi (< 0,1%) di nuova insorgenza CHF, incluso CHF in pazienti senza malattia cardiovascolare nota preesistente. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età. Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di etanercept nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con etanercept.

Epatite alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con etanercept o placebo per epatite alcolica da moderata a grave, etanercept non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il tasso di mortalità dei pazienti trattati con etanercept era significativamente più elevato. Conseguentemente, Benepali non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di Benepali in pazienti con epatite alcolica da moderata a grave.

Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con etanercept in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotressato e glucocorticoidi) per una durata mediana di 25 mesi, etanercept non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con etanercept rispetto al gruppo di controllo. Benepali non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con etanercept in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto, in alcuni di questi pazienti, la riduzione dei medicinali anti-diabete.

Popolazioni speciali

Anziani

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e gravi infezioni tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni che ricevevano etanercept e i pazienti più giovani. Comunque i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

Popolazione pediatrica

Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con etanercept abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sull'immunizzazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

Malattia infiammatoria intestinale (Inflammatory bowel disease, IBD) e uveiti nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA)

Sono stati segnalati casi di IBD e uveiti nei pazienti affetti da JIA trattati con etanercept (vedere paragrafo 4.8).

Benepali contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Trattamento contemporaneo con anakinra

Nei pazienti adulti trattati con etanercept ed anakinra si è osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto a pazienti trattati separatamente o con etanercept o con anakinra (dati storici).

Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato effettuato su pazienti adulti già in trattamento con metotressato, i pazienti trattati con etanercept ed anakinra mostravano una maggiore incidenza di infezioni gravi (7%) e di neutropenia rispetto a pazienti trattati con etanercept (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). L'associazione di etanercept ed anakinra non ha dimostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed etanercept ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento contemporaneo con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto etanercept, i pazienti nel gruppo in associazione hanno riscontrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con etanercept o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. I medici devono essere cauti quando valutano la terapia combinata con sulfasalazina.

Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando etanercept è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotressato. Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco significative in studi con metotressato, digossina o warfarina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di utilizzare misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con Benepali.

Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita nelle gravidanze esposte a etanercept durante il primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (odds ratio corretto 2,4, IC al 95%: 1,0-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità, o malformazioni minori. Benepali non è raccomandato durante la gravidanza.

Etanercept attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con etanercept durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di Benepali della madre non è generalmente raccomandata.

Allattamento

A seguito di somministrazione sottocutanea è stata riportata l'escrezione di etanercept nel latte umano. Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli. Poiché le immunoglobuline, così come molti altri medicinali, possono essere secreti nel latte materno, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Benepali tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni nel sito di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni della vescica ed infezioni della pelle), reazioni allergiche, sviluppo di anticorpi, prurito e febbre.

Con etanercept sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come etanercept, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo nei confronti di infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in meno di 1 paziente su 100 trattati con etanercept. Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente. Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di etanercept, inclusi casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmune. Queste reazioni includono le rare segnalazioni di casi di pancitopenia e le molto rare segnalazioni di casi di anemia aplastica. Eventi di demielinizzazione a livello centrale e periferico sono stati notati, rispettivamente, raramente e molto raramente con l'uso di etanercept. Ci sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sull'esperienza derivata dagli studi clinici negli adulti e sulle esperienze di post-marketing.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni:

Molto comune: Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti,

Non comune:	cistiti, infezioni della pelle)* Infezioni gravi (inclusa polmonite, cellulite, artrite settica, sepsi ed infezioni parassitarie)*
Raro:	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e Legionella)*
Non nota:	Listeria, riattivazione dell'epatite B
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi):</i>	
Non comune:	Tumori cutanei non melanoma * (vedere paragrafo 4.4)
Raro:	Linfoma, melanoma (vedere paragrafo 4.4)
Non nota:	Leucemia, carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	
Non comune:	Trombocitopenia
Raro:	Anaemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia*
Molto raro:	Anemia aplastica*
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	
Comune:	Reazioni allergiche (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi*
Non comune:	Vasculite sistemica (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili)
Raro:	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi
Non nota:	Sindrome da attivazione dei macrofagi*, peggioramento dei sintomi di dermatomiosite
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Raro:	Convulsioni Casi di demielinizzazione del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione quali neurite ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4)
Molto raro:	Eventi di demielinizzazione a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie dell'occhio:</i>	
Non comune:	Uveite, sclerite
<i>Patologie cardiache:</i>	
Raro:	Insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	
Non comune:	Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Non comune:	Enzimi epatici elevati*
Raro:	Epatite autoimmune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune:	Prurito
Non comune:	Angioedema, orticaria, rash, rash psoriasiforme, psoriasi (inclusa nuova insorgenza o peggioramento, e pustolosa, primariamente palmo-plantare)
Raro:	Vasculite cutanea (inclusa vasculite leucocitoclastica), sindrome di Steven-Johnson, eritema multiforme
Molto raro:	Necrolisi tossica epidermica
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Raro:	Lupus eritematoso cutaneo subacuto, lupus eritematoso discoide, sindrome lupus-simile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune:	Reazioni nel sito di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore)*
Comune:	Febbre

* vedere "Descrizione delle reazioni avverse selezionate", in basso.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tumori maligni e disordini linfoproliferativi

Durante gli studi clinici condotti con etanercept per una durata di circa 6 anni su 4.114 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con etanercept in associazione con metotressato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati centoventinove (129) nuovi tumori maligni di vario tipo. La frequenza e l'incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata. Un totale di 2 tumori maligni sono stati riportati in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con etanercept. In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riportati 6 tumori maligni in pazienti trattati con etanercept. In un gruppo di 2.711 pazienti con psoriasi a placche trattati con etanercept in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati riportati 30 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7.416 pazienti trattati con etanercept in studi clinici nell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati riportati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (incluso carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni nel sito di iniezione

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con etanercept hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni nel sito di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni nel sito di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni. La maggior parte delle reazioni nel sito di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto etanercept non sono state trattate mentre la maggior parte dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia, ha ricevuto preparazioni topiche come corticosteroidi, o antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo nel sito di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni nel sito di iniezione dei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento.

Durante le prime 12 settimane di trattamento degli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6% dei pazienti trattati con etanercept ha sviluppato reazioni nel sito di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni gravi

In studi placebo-controllati non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi si sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con etanercept fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, otite, osteomielite, peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite ed infezione della ferita. Nello studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con etanercept da solo o con metotressato da solo o con etanercept in associazione con metotressato il tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque non può essere escluso che la associazione di etanercept con metotressato potrebbe essere associata ad un aumento del tasso di infezioni.

Non ci sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con etanercept e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici placebo controllati della durata fino a 24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti, colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendiciti, fasciti *streptococciche*, miositi, shock settico, diverticolite e ascessi nei pazienti trattati con etanercept. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, 1 paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite).

Durante l'uso di etanercept sono state riportate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con etanercept in pazienti che avevano condizioni predisponenti di base (es. diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta alla loro artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Benepali può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata.

Sono state riportate infezioni opportunistiche in associazione con etanercept incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (comprese le protozoarie), virali (compreso herpes zoster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi clinici, l'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15.402 soggetti che avevano ricevuto etanercept. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100 anni-paziente. Nell'esperienza post-marketing, circa la metà di tutti i casi di infezioni opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente riportate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stata nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergillosi (vedere paragrafo 4.4).

Autoanticorpi

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (*antinuclear antibodies*, ANA), la percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ($\geq 1:40$) è risultata più alta tra i pazienti trattati con etanercept (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con etanercept contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Crithidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con etanercept comparato a nessuno dei pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con etanercept che ha sviluppato anticorpi anticardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con etanercept sullo sviluppo di malattie autoimmunitarie è sconosciuto.

Raramente è stato segnalato, in alcuni pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione con una sindrome lupus-simile o reazioni cutanee compatibili da un punto di vista clinico e bioptico con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoide.

Pancitopenia e anemia aplastica

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pancitopenia e anemia aplastica, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie polmonari interstiziali

Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie interstiziali polmonari (inclusa polmonite e fibrosi polmonare) alcune delle quali hanno avuto esiti fatali.

Trattamento contemporaneo con anakinra

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con etanercept più anakinra, è

stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad etanercept da solo ed il 2% dei pazienti (3/139) hanno sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1.000/\text{mm}^3$). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Enzimi epatici elevati

Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (proporzione dell'incidenza) di eventi avversi di enzimi epatici elevati in pazienti che assumevano etanercept senza metotressato concomitante è stata pari allo 0,54% (frequenza non comune). Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotressato, la frequenza (proporzione dell'incidenza) di eventi avversi di enzimi epatici elevati è stata pari al 4,18% (frequenza comune).

Popolazione pediatrica

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati in pazienti adulti. Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderati e simili a quelli comunemente osservati in una popolazione pediatrica ambulatoriale. Gli eventi avversi gravi riportati comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea, esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo I, infezione del tessuto molle ed infezione di ferite chirurgiche.

In uno studio su bambini affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa dai 4 ai 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato una infezione mentre ricevevano etanercept durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 58 pazienti che hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi. La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono state simili a quelle osservate negli studi con etanercept su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi. Molti eventi avversi sono stati riportati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano etanercept per 3 mesi in confronto ai 349 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per anno-paziente), nausea (9%, 1,0 evento per anno-paziente), dolore addominale (19%, 0,74 eventi per anno-paziente) e vomito (13%, 0,74 eventi per anno-paziente).

Sono stati riportati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

Nell'esperienza post-marketing ci sono stati casi di malattia infiammatoria intestinale e uveiti nei pazienti affetti da JIA trattati con etanercept, incluso un numero molto limitato di casi con rechallenge positivo (vedere paragrafo 4.4).

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

In uno studio della durata di 48 settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi riportati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate dosi-limite di tossicità. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m² seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m² somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da artrite reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di etanercept per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per etanercept.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale α (TNF- α), codice ATC: L04AB01

Benepali è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche trovati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF. Il TNF e la linfotossina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubile. Si pensa che i TNFR nella forma solubile regolino l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina esistono prevalentemente come omotrimeri con la loro attività biologica che dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come l'etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico, conferisce una più lunga emivita plasmatica.

Meccanismo d'azione

La maggior parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e della patologia cutanea nella psoriasi a placche è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L'etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

Efficacia e sicurezza clinica

In questa sezione sono presentati dati da quattro studi clinici randomizzati controllati negli adulti con artrite reumatoide, uno studio negli adulti con artrite psoriasica, uno studio negli adulti con spondilite anchilosante, uno studio negli adulti con spondiloartrite assiale non radiografica, quattro

studi negli adulti con psoriasi a placche, tre studi nell'artrite idiopatica giovanile ed uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche.

Pazienti adulti con artrite reumatoide

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno ma non più di quattro farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Dosi di 10 mg o 25 mg di etanercept o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR).

Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori in pazienti trattati con etanercept a 3 ed a 6 mesi, che in pazienti trattati con placebo (ACR 20: etanercept 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a 3 e 6 mesi; ACR 50: etanercept 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a 3 e 6 mesi; $p < 0,01$ etanercept versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto etanercept hanno raggiunto una risposta ACR 70 al 3° mese ed al 6° mese, rispetto a meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una risposta alla dose: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. Etanercept è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR, così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non comprese nei criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato somministrato, ogni 3 mesi, un "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-dominii riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i sotto-dominii del HAQ migliorarono nei pazienti trattati con etanercept, confrontati con i controlli a 3 ed a 6 mesi.

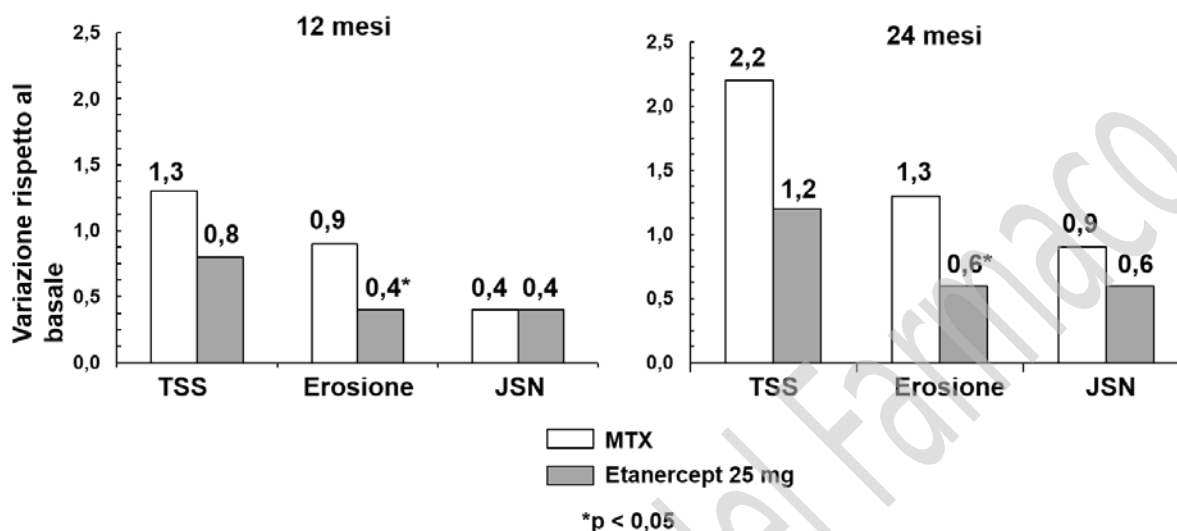
Dopo l'interruzione di etanercept i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese. Il ripristino del trattamento con etanercept dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto etanercept senza interruzione della terapia basandosi sui risultati degli studi in aperto. Sono stati osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti hanno ricevuto etanercept senza interruzione.

L'efficacia di etanercept è stata confrontata con il metotressato in un terzo studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, in 632 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da < 3 anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotressato. Dosi di 10 mg o 25 mg di etanercept sono state somministrate per via sottocutanea (s.c.) due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotressato sono state aumentate da 7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con etanercept 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. Al basale i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con etanercept 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che hanno raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio.

In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico ed espresso come cambiamento nel *Total Sharp Score* (TSS) che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (*Joint Space Narrowing*, JSN). Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio ed a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di etanercept ha avuto un effetto consistentemente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da

25 mg. La dose di 25 mg di etanercept ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotressato. Le differenze nel TSS e nel JSN non sono risultate statisticamente significative tra metotressato ed etanercept 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

Progressione radiografica: confronto di etanercept vs. metotressato in pazienti con artrite reumatoide della durata < 3 anni



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo etanercept (25 mg due volte a settimana), con il solo metotressato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose mediana 20 mg) e con la associazione di etanercept e metotressato, iniziati contemporaneamente, sono state comparate in 682 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotressato.

I pazienti nel gruppo terapeutico di etanercept in associazione con metotressato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ, sia a 24 che a 52 settimane significativamente più alta rispetto ai pazienti di entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tavola sotto riportata). Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per etanercept in associazione con metotressato rispetto ad etanercept in monoterapia e metotressato in monoterapia.

Risultati sull'efficacia clinica a 12 mesi: confronto etanercept vs. metotressato vs. etanercept in associazione con metotressato in pazienti con artrite reumatoide da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni

Endpoint		Metotressato (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotressato (n = 231)
Risposte ACR ^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, Φ}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, Φ}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, Φ}
DAS	(Punteggio ^b) basale	5,5	5,7	5,5
	(Punteggio ^b) settimana 52	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remissione ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Basale	1,7	1,7	1,8
	Settimana 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non responder.

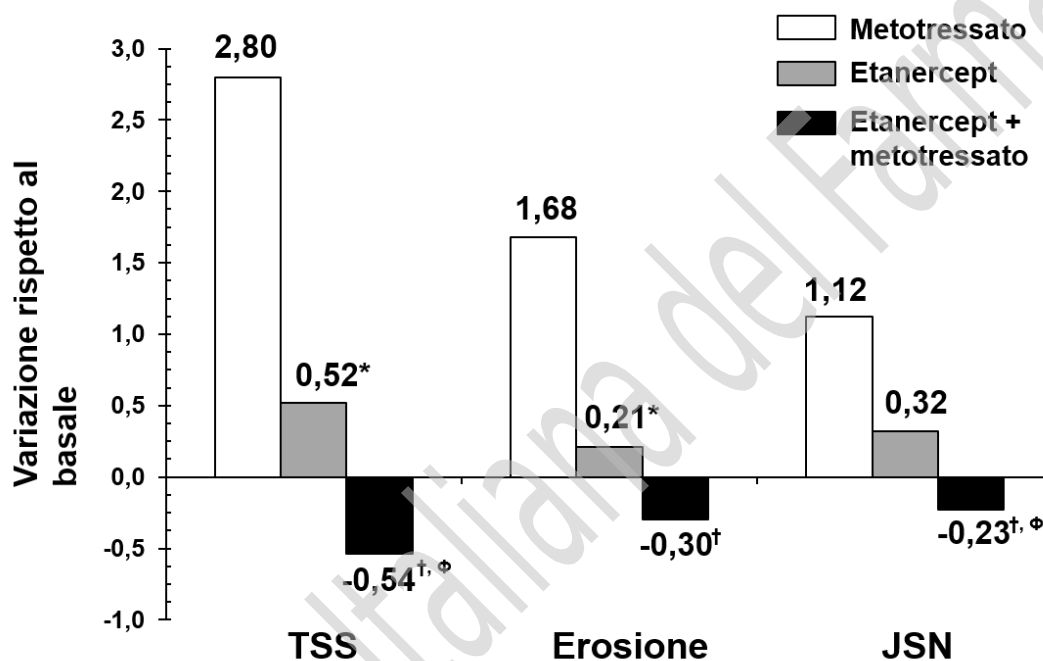
^b: I valori per Disease Activity Score (DAS) sono le medie.

^c: La remissione è definita come DAS < 1,6

Valori di p nei confronti a coppie: † = p < 0,05 per il confronto di etanercept + metotressato vs. metotressato e ϕ = p < 0,05 per il confronto di etanercept + metotressato vs. etanercept.

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con etanercept rispetto al gruppo trattato con metotressato, mentre l'associazione dei due è risultata significativamente migliore di entrambe le monoterapie nel rallentare la progressione radiografica (vedi figura sotto riportata).

Progressione radiografica: confronto tra etanercept vs. metotressato vs. etanercept in associazione con metotressato in pazienti con artrite reumatoide da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (risultati a 12 mesi)



Valori di p nei confronti a coppie: * = p < 0,05 per il confronto di etanercept vs. metotressato, † = p < 0,05 per il confronto di etanercept + metotressato vs. metotressato e ϕ = p < 0,05, per il confronto di etanercept + metotressato vs. etanercept.

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per etanercept in associazione con metotressato rispetto ad etanercept in monoterapia e metotressato in monoterapia.

Analogamente, vantaggi significativi per etanercept in monoterapia rispetto a metotressato in monoterapia, sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un'analisi nella quale tutti i pazienti che sono usciti dallo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS \leq 0,5) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con etanercept in associazione con metotressato rispetto al gruppo trattato con solo etanercept e con solo metotressato (62%, 50%, e 36%, rispettivamente; p < 0,05). La differenza fra il gruppo trattato con solo etanercept e il gruppo trattato con solo metotressato era anche significativa (p < 0,05). Fra i pazienti che hanno completato i 24 mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non progressione sono stati rispettivamente 78%, 70%, e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di etanercept (due iniezioni s.c. da 25 mg) somministrate una

volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con artrite reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto 50 mg di etanercept una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di etanercept due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con etanercept sono risultati comparabili all'8° settimana, per i loro effetti sui segni e sintomi dell'artrite reumatoide; i dati alla settimana 16 non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi. Un'iniezione singola di 50 mg/mL di etanercept si è dimostrata bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/mL.

Pazienti adulti con artrite psoriasica

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 205 pazienti affetti da artrite psoriasica. I pazienti avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano artrite psoriasica in forma attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) in almeno una delle seguenti forme: (1) coinvolgimento delle interfalangee distali (*distal interphalangeal*, DIP); (2) artrite poliarticolare (assenza di noduli reumatoidi e presenza di psoriasi); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriasica asimmetrica; o (5) anchilosi spondilitico-simile. I pazienti presentavano anche psoriasi a placche con un indice di lesione ≥ 2 cm di diametro.

I pazienti erano stati precedentemente trattati con FANS (86%), DMARD (80%), e corticosteroidi (24%). I pazienti in terapia con metotressato (stabile per ≥ 2 mesi) potevano continuare ad una dose stabile di metotressato ≤ 25 mg/settimana. Dosi di 25 mg di etanercept (basate sugli studi di "dose-finding" nei pazienti affetti da artrite reumatoide) o di placebo sono state somministrate s.c. due volte a settimana per 6 mesi. Alla fine dello studio in doppio cieco, i pazienti potevano entrare in uno studio di estensione in aperto a lungo termine per una durata totale fino a 2 anni.

Le risposte cliniche sono state espresse come percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR 20, 50 e 70 e come percentuale di miglioramento secondo i Criteri di Risposta per l'Artrite Psoriasica (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC). I risultati sono elencati nella Tabella seguente.

Risposte dei pazienti affetti da artrite psoriasica in uno studio placebo-controllato

Risposta Artrite Psoriasica		Percentuale di Pazienti	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	3 ^o mese	15	59 ^b
	6 ^o mese	13	50 ^b
ACR 50	3 ^o mese	4	38 ^b
	6 ^o mese	4	37 ^b
ACR 70	3 ^o mese	0	11 ^b
	6 ^o mese	1	9 ^c
PsARC	3 ^o mese	31	72 ^b
	6 ^o mese	23	70 ^b

^a 25 mg di etanercept s.c. due volte a settimana

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

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

Nei pazienti affetti da artrite psoriasica che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche sono state evidenti alla prima visita (4 settimane) e si sono mantenute durante i 6 mesi di terapia. Etanercept è stato significativamente migliore rispetto al placebo per tutti gli indici di attività della malattia ($p < 0,001$), e le risposte sono state simili con o senza una terapia concomitante con metotressato. La qualità della vita nei pazienti affetti da artrite psoriasica è stata valutata ad ogni visita usando l'indice di disabilità HAQ. Il punteggio dell'indice di disabilità era significativamente migliorato a tutte le visite nei pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con etanercept, rispetto a quelli trattati con

placebo ($p < 0,001$).

Le variazioni radiografiche sono state valutate nello studio sull'artrite psoriasica. Le radiografie delle mani e dei polsi sono state ottenute al basale e ai mesi 6, 12 e 24. Il TSS modificato al mese 12 è presentato nella tabella sotto riportata. In un'analisi nella quale tutti i pazienti usciti dallo studio per qualsiasi ragione sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento al TSS $\leq 0,5$) al mese 12 era più elevata nel gruppo trattato con etanercept in confronto al gruppo trattato con il placebo (73% vs. 47%, rispettivamente, $p \leq 0,001$). L'effetto di etanercept sulla progressione radiografica era mantenuto nei pazienti che continuavano il trattamento durante il secondo anno. Il rallentamento del danno alle articolazioni periferiche era osservato nei pazienti con coinvolgimento poliarticolare simmetrico delle articolazioni.

Variatione media (ES) annualizzata dal basale nel total sharp score

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

ES = errore standard

^a $p = 0,0001$

Il trattamento con etanercept risultava in un miglioramento nella funzione fisica durante il periodo in doppio cieco, e questo beneficio era mantenuto durante l'esposizione a lungo termine per un massimo di 2 anni.

Vi è insufficiente evidenza dell'efficacia di etanercept in pazienti con artropatie simil spondilite anchilosante e artrite psoriasica mutilante a causa del basso numero di pazienti studiati.

Non sono stati effettuati studi in pazienti con artrite psoriasica al dosaggio di 50 mg una volta a settimana. L'evidenza dell'efficacia del dosaggio di una volta a settimana in questa popolazione di pazienti si è basata sui dati degli studi in pazienti con spondilite anchilosante.

Pazienti adulti con spondilite anchilosante

L'efficacia di etanercept nella spondilite anchilosante è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio-cieco, che hanno confrontato la somministrazione di etanercept 25 mg due volte a settimana con il placebo. Sono stati arruolati un totale di 401 pazienti di cui 203 trattati con etanercept. Il più ampio di questi studi ($n = 277$) ha arruolato pazienti che avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano spondilite anchilosante in forma attiva definita come un punteggio ≥ 30 su scala analogico-visiva (*visual analog scale*, VAS) per la media della durata e intensità della rigidità mattutina più un punteggio VAS ≥ 30 per almeno 2 dei seguenti 3 parametri: valutazione globale del paziente; media dei valori VAS per il dolore lombosacrale notturno e complessivo; media di 10 domande del "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" (BASFI). I pazienti che ricevevano DMARD, FANS, o corticosteroidi potevano continuarli a dosi stabili. Nello studio non erano inclusi pazienti con anchilosi completa della spina dorsale. Dosi di 25 mg di etanercept (basate su studi per determinare la dose in pazienti con artrite reumatoide) o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea due volte la settimana per 6 mesi in 138 pazienti.

La misura primaria di efficacia (ASAS 20) è risultata essere un miglioramento $\geq 20\%$ in almeno 3 dei 4 domini del "Assessment in Ankylosing Spondylitis" (ASAS) (valutazione globale del paziente, dolore lombosacrale, BASFI e infiammazione) ed assenza di peggioramento nel dominio precedente. Le risposte ASAS 50 e ASAS 70 sono state basate sugli stessi criteri con un 50% o un 70% di miglioramento, rispettivamente.

Rispetto al placebo, il trattamento con etanercept ha comportato miglioramenti significativi nel ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 già a partire da 2 settimane dopo l'inizio della terapia.

Risposte in pazienti con spondilite anchilosante in uno studio placebo-controllato

Risposta nella spondilite anchilosante	Percentuale di Pazienti	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 settimane	22	46 ^a
3 mesi	27	60 ^a
6 mesi	23	58 ^a
ASAS 50		
2 settimane	7	24 ^a
3 mesi	13	45 ^a
6 mesi	10	42 ^a
ASAS 70		
2 settimane	2	12 ^b
3 mesi	7	29 ^b
6 mesi	5	28 ^b

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

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

Tra i pazienti con spondilite anchilosante che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche erano evidenti già dalla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute nei 6 mesi di terapia. Le risposte erano simili nei pazienti che stavano o non stavano assumendo terapie concomitanti al basale.

Risultati simili sono stati ottenuti in due studi sulla spondilite anchilosante di minori dimensioni.

In un quarto studio, in doppio-cieco, placebo-controllato di 356 pazienti con spondilite anchilosante attiva, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di etanercept 50 mg (due iniezioni sottocutanee da 25 mg) somministrato una volta a settimana confrontato con etanercept 25 mg somministrato due volte a settimana. I profili di sicurezza e di efficacia dei regimi con 50 mg una volta a settimana e 25 mg due volte a settimana erano simili.

Pazienti adulti con spondiloartrite assiale non radiografica

L'efficacia di etanercept nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (*non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-AxSpA) è stata valutata in uno studio randomizzato, con una fase in doppio cieco di 12 settimane, controllato con placebo. Lo studio ha valutato 215 pazienti adulti (popolazione intent-to-treat modificata) affetti da spondiloartrite assiale non radiografica attiva (da 18 a 49 anni di età), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS di spondiloartrite assiale ma non i criteri New York modificati per SA. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Nel periodo in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto dosi di 50 mg alla settimana di etanercept o di placebo per 12 settimane. La più importante misura in termini di efficacia (ASAS 40) è stata rappresentata da un miglioramento del 40% in almeno tre dei quattro domini ASAS e l'assenza di deterioramento nel quarto dominio. Al periodo in doppio cieco ha fatto seguito un periodo in aperto durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di 50 mg di etanercept alla settimana per le successive 92 settimane. La RM delle articolazioni sacro iliache e della colonna è stata eseguita per determinare il grado di infiammazione al baseline e a 12 e 104 settimane.

Rispetto al placebo, il trattamento con etanercept ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo come risposta ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Si è anche rilevato un miglioramento significativo nella risposta ai criteri ASAS di remissione parziale e nei punteggi BASDAI 50. I risultati ottenuti alla settimana 12 sono illustrati nella tabella sottostante.

Risposta di efficacia di uno studio di spondiloartrite assiale non radiografica, controllato con placebo - Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint

Risposte cliniche, in doppio cieco, alla Settimana 12	Placebo n= da 106 a 109*	Etanercept n = da 103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Remissione parziale ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alcuni pazienti non hanno fornito dati completi per ciascun endpoint

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: $p < 0,001$, ^b: $< 0,01$ e ^c: $< 0,05$, tra etanercept e placebo rispettivamente

Alla settimana 12, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) assegnato all'articolazione sacroiliaca (SIJ) in base alla RM eseguita sui pazienti che ricevevano etanercept. La variazione media corretta rispetto al basale è risultata pari a 3,8 per i pazienti trattati con etanercept (n = 95) verso 0,8 per i pazienti trattati con placebo (n = 105) ($p < 0,001$). Alla settimana 104, il cambiamento medio rispetto al baseline nel punteggio SPARCC in base alle RMN eseguita sui pazienti che ricevevano etanercept era 4,64 per la SJI (n = 154) e 1,40 per la colonna (n = 154).

Alla settimana 12, etanercept ha dimostrato, statisticamente, un miglioramento significativamente superiore al basale, rispetto al placebo, nella maggior parte delle valutazioni sulla qualità della vita e funzione fisica correlate alla salute, tra cui BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

Le risposte cliniche nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica che ricevevano etanercept sono risultate evidenti alla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute tali nei 2 anni di terapia. Anche i miglioramenti della qualità della vita e della funzione fisica correlate alla salute si sono mantenuti nei 2 anni di terapia. Dai dati relativi ai 2 anni non sono emersi nuovi problemi di sicurezza. Alla settimana 104, 8 soggetti hanno avuto una progressione allo score di grado 2 bilaterale sull' RX spinale secondo il New York radiological Grade modificato, indicativo di spondiloartropatia assiale.

Pazienti adulti con psoriasi a placche

L'uso di etanercept nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che "non hanno risposto a" erano definiti da una risposta insufficiente (PASI < 50 o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno ognuna delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di etanercept nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a grave (responsiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra etanercept ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di etanercept sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati. L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto a 12 settimane il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età \geq ai 18 anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea \geq 10%. Centododici pazienti (112) sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di etanercept (n = 57) o di placebo (n = 55) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di un Psoriasis Area and Severity Index (PASI) di almeno 10 allo screening. Etanercept è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di etanercept sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con etanercept in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti ed ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di etanercept o placebo due volte a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di etanercept in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti ed ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2 e 3. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di etanercept o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di etanercept in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane.

Nello studio 1, il gruppo trattato con etanercept ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ($p < 0,0001$). A 24 settimane, il 56% dei pazienti del gruppo trattato con etanercept ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2, 3 e 4 sono mostrati qui di seguito.

Risposte dei pazienti con psoriasi negli studi 2, 3 e 4

Risposta (%)	Studio 2					Studio 3			Studio 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg bisett.	50 mg bisett.	25 mg bisett.	50 mg bisett.		50 mg settim.	50 mg settim.			
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
sett. 12	sett. 12	sett. 24 ^a	sett. 12	sett. 24 ^a	sett. 12	sett. 12	sett. 12	sett. 12	sett. 12	sett. 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 , clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ rispetto al placebo

^a. Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica verso il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere etanercept 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

^b. Dermatologist Static Global Assessment. "Clear" o "Almost clear" definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto etanercept, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (2 settimane) e si sono mantenute per le 24 settimane di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti

che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50% alla settimana 24 interrompevano il trattamento. Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per il verificarsi di eventi “rebound” (PASI \geq 150% del basale) e per il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da “rebound” e nessun evento avverso grave correlato alla psoriasi. Ci sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con etanercept nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento.

Nello studio 3 la maggior parte dei pazienti (77%) che all’inizio erano stati randomizzati a 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di etanercept due volte alla settimana, hanno mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nello studio 4, il gruppo trattato con etanercept ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ($p < 0,0001$). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare con il 71% dei pazienti che ha raggiunto un PASI 75 alla settimana 24.

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale etanercept era somministrato senza interruzione, la risposta clinica era mantenuta e la sicurezza era comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un’analisi dei dati degli studi clinici non ha rilevato al basale alcuna caratteristica della malattia che può assistere il clinico nel selezionare l’opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o continuo). Di conseguenza, la scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

Anticorpi anti-etanercept

Anticorpi anti-etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati in genere non neutralizzanti e transitori. Non sembra esserci correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile

La sicurezza e l’efficacia di etanercept sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell’artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari od intolleranti al metotressato; i pazienti rimanevano in trattamento con una dose stabile di un singolo farmaco anti-infiammatorio non-steroido e/o prednisone ($< 0,2$ mg/kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti ricevevano 0,4 mg/kg (massimo 25 mg per dose) di etanercept per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90, erano randomizzati per continuare etanercept o per ricevere il placebo per quattro mesi, e valutati per la riacutizzazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l’ACR Pedi 30, definito come miglioramento del 30% in almeno tre di sei e un peggioramento del 30% in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, inclusi conta delle articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazioni globali del medico e del paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento del 30% in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento del 30% in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive.

Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) manifestavano una risposta clinica ed entravano nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con etanercept manifestavano la riacutizzazione della malattia, contro i 20 pazienti dei 26 (77%) che ricevevano il placebo ($p = 0,007$). Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato di 116 giorni per i pazienti che ricevevano etanercept e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Dei pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90 e che entravano nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli che rimanevano con etanercept continuavano a migliorare dal 3° mese fino al 7°, mentre quelli che ricevevano il placebo non miglioravano.

In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatrici provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere etanercept per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine.

La sicurezza a lungo termine di etanercept in monoterapia ($n = 103$), di etanercept con metotressato ($n = 294$) o del metotressato in monoterapia ($n = 197$) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni erano segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotressato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept erano di maggiore gravità.

In un altro studio a singolo braccio, in aperto, 60 pazienti con oligoartrite estesa (15 pazienti di età da 2 a 4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con etanercept alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuno dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti rispondeva ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato miglioramento clinico degli endpoint secondari quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA.

Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con etanercept in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia. Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare gli effetti dell'interruzione o della riduzione della dose raccomandata di etanercept dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA.

Pazienti pediatrici con psoriasi a placche

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo su 211 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (definita da un punteggio sPGA ≥ 3 , con interessamento del 10% o più del BSA, e PASI ≥ 12). I pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto etanercept 0,8 mg pro chilo (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con etanercept rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

Risultati a 12 settimane nella psoriasi pediatrica a placche

	Etanercept 0,8 mg/kg 1 volta a settimana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “clear” o “minimal”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abbreviazioni: sPGA-static Physician Global Assessment.

^a p < 0,0001 rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco.

Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti ri-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti ri-randomizzati con etanercept. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di etanercept 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti pediatrici con psoriasi a placche somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate sopra. L'esperienza a lungo termine con etanercept è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con l'ELISA, sia il composto progenitore.

Assorbimento

L'etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di etanercept, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/mL}$ e l'area sotto la curva è stata di $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{ora/mL}$.

Nei pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati C_{\max} 2,4 mg/L vs. 2,6 mg/L, C_{\min} 1,2 mg/L vs. 1,4 mg/L, e AUC parziale $297 \text{ mg} \times \text{ora/L}$ vs. $316 \text{ mg} \times \text{ora/L}$, rispettivamente per 50 mg di etanercept 1 volta a settimana (n = 21) vs. 25 mg di etanercept due volte a settimana (n = 16). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/mL è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/mL.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUC allo steady state di etanercept sono state $466 \mu\text{g} \times \text{ora/mL}$ e $474 \mu\text{g} \times \text{ora/mL}$, rispettivamente per etanercept 50 mg una volta a settimana (n = 154) e 25 mg due volte a settimana (n = 148).

Distribuzione

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale dell'etanercept è di 7,6 L, mentre il volume di distribuzione allo steady state è di 10,4 L.

Eliminazione

L'etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 L/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 L/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di etanercept in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante, psoriasi a placche è simile.

Non c'è apparente differenza di farmacocinetica tra maschi e femmine.

Linearità

Non è stata formalmente valutata la proporzionalità della dose, ma non vi è apparente saturazione della clearance nell'ambito del range di dosaggio.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Sebbene ci sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con insufficienza renale acuta. La presenza di compromissione renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

Compromissione epatica

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con insufficienza epatica acuta. La presenza di compromissione epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

Anziani

L'influenza dell'età avanzata è stata studiata tramite un'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di etanercept nell'ambito di questa popolazione. La clearance ed il volume valutati in pazienti di età compresa tra i 65 e gli 87 anni sono risultati simili a quelli stimati in pazienti con meno di 65 anni.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

In uno studio con etanercept sull'artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana per tre mesi. L'andamento delle concentrazioni sieriche fu simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più giovani (4 anni di età), avevano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) in confronto a bambini più grandi (12 anni di età) ed adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età) avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi.

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino ad una dose massima di 50 mg a settimana) una volta a settimana per 48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo steady state variavano da 1,6 a 2,1 µg/ml alle settimane 12, 24 e 48.

Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 50 mg a settimana).

Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche

trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Durante gli studi tossicologici condotti con etanercept, non si è manifestata una tossicità limitante la dose o a carico dell'organo bersaglio. Etanercept è risultato essere non genotossico in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*. A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con etanercept studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

Etanercept non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di una singola dose sottocutanea di 2.000 mg/kg o di una singola dose endovenosa di 1.000 mg/kg. Etanercept non ha provocato una tossicità limitante la dose o a carico dell'organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (15 mg/kg) risultante in concentrazioni sieriche del farmaco basate sull'AUC che erano più di 27 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio cloruro
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Disodio idrogeno fosfato eptaidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere le siringhe o le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preso una siringa o una penna dal frigorifero, attendere circa 30 minuti per permettere che la soluzione di Benepali nella siringa o nella penna raggiunga la temperatura ambiente. Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l'uso immediato.

Benepali può essere conservato ad una temperatura massima di 25°C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Benepali deve essere gettato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita di vetro trasparente (di tipo I) con ago di acciaio inossidabile, copertura

dell'ago in gomma e stantuffo di gomma contenente 0,98 mL di soluzione.

Benepali è disponibile in confezioni contenenti 4 siringhe preriempite e in confezioni multiple contenenti 12 (3 confezioni da 4) siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Penna preriempita contenente una siringa preriempita di Benepali. La siringa all'interno della penna è in vetro trasparente di tipo I con ago di acciaio inossidabile da 27 gauge, copertura dell'ago in gomma e stantuffo di gomma.

Benepali è disponibile in confezioni contenenti 4 penne preriempite e in confezioni multiple contenenti 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Prima dell'iniezione bisogna attendere che la siringa preriempita di Benepali per monosomministrazione raggiunga la temperatura ambiente (approssimativamente 30 minuti). La copertura dell'ago non deve essere rimossa mentre si attende che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro e può contenere piccole particelle proteiche traslucide o bianche.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Prima dell'iniezione bisogna attendere che le penne preriempite di Benepali per monosomministrazione raggiungano la temperatura ambiente (approssimativamente 30 minuti). La copertura dell'ago non deve essere rimossa mentre si attende che la penna preriempita raggiunga la temperatura ambiente. Nell'apposita finestra, la soluzione deve apparire da limpida a leggermente opalescente, incolore o giallo chiaro e può contenere piccole particelle proteiche traslucide o bianche.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

1. Prima della distribuzione commerciale in ogni stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità competente dello stato membro il materiale formativo finale, comprendente informazioni per tutti gli operatori sanitari che potrebbero prescrivere il prodotto sull'uso corretto e sicuro della penna preriempita/delle siringhe preriempite e l'avvertenza che il prodotto non è destinato all'uso nei bambini e negli adolescenti con peso corporeo inferiore a 62,5 kg, nonché una scheda di allerta per il paziente da consegnare ai pazienti che usano Benepali.

2. Il materiale formativo destinato agli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Guida didattica per facilitare l'addestramento del paziente all'uso sicuro della penna preriempita/delle siringhe preriempite
- Un kit dimostrativo senza ago
- Materiale informativo che ricordi agli operatori sanitari che Benepali non è destinato all'uso nei bambini e negli adolescenti con peso corporeo inferiore a 62,5 kg
- Istruzioni da consegnare ai pazienti.

3. La scheda di allerta per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave per i pazienti trattati con Benepali:

- Il rischio di infezioni opportunistiche e tubercolosi (TB)
- Il rischio di insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF)
- Benepali non è destinato all'uso nei bambini e negli adolescenti con peso corporeo inferiore a 62,5 kg.