

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Benepali 25 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje etanerceptum 25 mg.

Etanercept je fúzní protein složený z receptoru p 75 tumor nekrotizujícího faktoru a Fc proteinu, vyráběný technologií rekombinace DNA v expresním systému ovarií čínského křečička (CHO). Etanercept je dimer chimerického proteinu, vzniklého genetickým inženýrstvím, který vzniká spojením extracelulární vazebné domény lidského receptoru 2 tumor nekrotizujícího faktoru (TNFR2/p75) s Fc oblastí lidského IgG1. Tato Fc složka obsahuje pantovou oblast, CH2 a CH3 regiony ale nemá CH1 region IgG1. Etanercept obsahuje 934 aminokyselin a má molekulovou hmotnost přibližně 150 kilodaltonů. Specifická aktivita etanerceptu je $1,7 \times 10^6$ jednotek/mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Roztok je čirý až slabě opalescentní, bezbarvý nebo světle žlutý a jeho pH je nastaveno na $6,2 \pm 0,3$. Osmolalita roztoku je 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Benepali v kombinaci s methotrexátem je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých v případech, kdy po podání jiných chorobu modifikujících léků, včetně methotrexátu (pokud není kontraindikován), nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi.

Benepali může být podáván jako monoterapie v případě intolerance methotrexátu nebo pokud je pokračující léčba methotrexátem nevhodná.

Benepali je také indikován k léčbě závažné aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých, kteří nebyli předtím léčeni methotrexátem.

Benepali použitý samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem prokázal rentgenologicky měřitelné snížení míry progresu poškození kloubů a fyzické funkční zlepšení.

Juvenilní idiopatická artritida

Léčba polyartritidy (pozitivní či negativní revmatoidní faktor) a rozvinuté oligoartritidy u dětí a dospívajících ve věku od 2 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu methotrexátem, nebo u nichž methotrexát nebyl tolerován.

Léčba psoriatické artritidy u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu methotrexátem, nebo u nichž methotrexát nebyl tolerován.

Léčba artritidy spojené s entezitidou u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu nebo u nichž konvenční léčba nebyla tolerována.

Etanercept nebyl studován u dětí mladších než 2 roky.

Psoriatická artritida

Léčení aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých v případech, kdy po předchozím podání jiných chorobu modifikujících léků nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi. Etanercept prokázal fyzické funkční zlepšení u pacientů s psoriatickou artritidou a rentgenologicky měřitelné snížení míry progresu poškození periferních kloubů u pacientů se symetrickými polyartikulárními podtypy choroby.

Axiální spondylartritidy

Ankylozující spondylitida

Léčení dospělých se závažnou aktivní ankylozující spondylitidou, jestliže nebylo dosaženo adekvátní odpovědi konvenční léčbou.

Radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida

Léčba dospělých se závažnou radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou s objektivními známkami zánětu indikovanými zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo prokázanými při zobrazení magnetickou rezonancí (MR), kteří měli nedostatečnou odpověď na nesteroidní antirevmatika (NSAID-nonsteroidal anti-inflammatory drugs).

Ložisková psoriáza

Léčení dospělých se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, kteří neodpovídají na jinou celkovou terapii zahrnující cyklosporin, methotrexát nebo psoralen a ultrafialové světlo A (PUVA) (viz bod 5.1), nebo tato terapie je pro ně kontraindikována, nebo ji netolerují.

Ložisková psoriáza u dětí

Léčení chronické těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících ve věku od 6 let, kteří neodpovídají dostatečně na léčbu nebo netolerují jinou celkovou terapii nebo fototerapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčení přípravkem Benepali má být zahájeno a prováděno pod dohledem lékaře specializovaného na diagnostikování a léčbu revmatoidní artritidy, juvenilní idiopatické artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy, radiograficky neprokazatelné axiální spondylartritidy, ložiskové psoriázy nebo ložiskové psoriázy u dětí. Pacienti léčení přípravkem Benepali mají dostat pohotovostní kartu pacienta.

Přípravek Benepali je dostupný v síle 25 a 50 mg.

Dávkování

Revmatoidní artritida

Doporučená dávka je 25 mg etanerceptu podaných dvakrát týdně. Alternativně lze podat 50 mg jednou týdně, což se ukázalo jako bezpečné a účinné (viz bod 5.1).

Psoriatická artritida, ankylozující spondylitida a radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida

Doporučená dávka je 25 mg etanerceptu podaných dvakrát týdně, nebo 50 mg podaných jednou týdně.

Dostupné údaje naznačují, že u všech výše uvedených indikací je klinické odpovědi obvykle dosaženo v průběhu 12 týdnů léčby. Je třeba pečlivě zvážit pokračování léčby u pacienta, který na ni během této doby nevykazuje odpověď.

Ložisková psoriáza

Doporučená dávka je 25 mg etanerceptu podaných dvakrát týdně nebo 50 mg podaných jednou týdně. Alternativně může být podáváno 50 mg 2x týdně až 12 týdnů a dále, je-li to nezbytné, dávka 25 mg dvakrát týdně nebo dávka 50 mg jednou týdně. Léčení přípravkem Benepali má pokračovat až do dosažení remise, až po dobu 24 týdnů. U některých dospělých pacientů může být vhodné pokračování v terapii po 24 týdnech (viz bod 5.1). U pacientů, kteří nevykazují odpověď po 12 týdnech, má být léčení ukončeno. Je-li indikována opakovaná léčba přípravkem Benepali, má se dodržet výše uvedená délka léčení. Dávka má být 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin a jater

Nevyžaduje se úprava dávek.

Starší osoby

Nevyžaduje se žádná úprava dávek. Dávkování a způsob podání jsou stejné jako u dospělých ve věku od 18 do 64 let.

Pediatrická populace

Přípravek Benepali je k dispozici pouze jako předplněná injekční stříkačka o obsahu 25 mg, předplněná injekční stříkačka o obsahu 50 mg a předplněné pero o obsahu 50 mg. Proto není možné podávat přípravek Benepali pediatrickým pacientům, kteří vyžadují menší než plnou dávku 25 mg nebo 50 mg. Pediatrickí pacienti, kteří vyžadují jinou dávku než plných 25 mg nebo 50 mg, by neměli přípravek Benepali dostávat. Pokud se požaduje alternativní dávka, je zapotřebí používat jiné přípravky s etanerceptem, které takovou možnost nabízí.

Dávka etanerceptu je založena na hmotnosti pediatrických pacientů. Pacientům o hmotnosti nižší než 62,5 kg má být podána přesná dávka v mg/kg za použití prášku a rozpouštědla pro injekční roztok nebo prášku pro injekční roztok (viz níže uvedené dávkování pro konkrétní indikace). Pacientům o hmotnosti 62,5 kg a více může být dávka podávána pomocí fixní dávky v předplněné injekční stříkačce nebo předplněném peru.

Juvenilní idiopatická artritida

Doporučená dávka je 0,4 mg/kg (až do maximální dávky 25 mg) ve formě subkutánní injekce podávaná 2x týdně v intervalu 3–4 dny mezi dávkami nebo 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) podávaná 1x týdně. U pacientů, kteří nevykazují žádnou odpověď po 4 měsících, má být terapie ukončena.

Pro podávání dětem s JIA s hmotností nižší než 25 kg může být vhodnější síla 10 mg v injekční lahvičce.

Nebyly provedeny žádné formální klinické studie u dětí ve věku 2 až 3 let. Limitované bezpečnostní údaje z registru pacientů však naznačují, že bezpečnostní profil u dětí ve věku 2 až 3 let je podobný jako u dospělých a dětí ve věku 4 let a starších, pokud je podávána jednou týdně subkutánně dávka 0,8 mg/kg (viz bod 5.1).

U dětí mladších 2 let v indikaci juvenilní idiopatické artritidy není zpravidla užití etanerceptu aplikovatelné.

Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)

Doporučená dávka je 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně až po dobu 24 týdnů. U pacientů, kteří nevykazují žádnou odpověď po 12 týdnech, má být terapie ukončena.

Pokud je indikováno opakované léčení přípravkem Benepali, má se postupovat podle výše uvedených pokynů o délce terapie. Podává se dávka 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U dětí mladších 6 let v indikaci ložiskové psoriázy není zpravidla užití etanerceptu aplikovatelné.

Způsob podání

Přípravek Benepali je určen k subkutánnímu podání (viz bod 6.6).

Úplný návod na přípravu a podání rozpuštěného přípravku Benepali je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „Návod k přípravě a podání“.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Sepse nebo riziko sepse.

Léčba přípravkem Benepali nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronických a lokálních infekcí.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

K lepší dohledatelnosti biologických léčivých přípravků je nutné přehledně zaznamenat (nebo uvést) do pacientovy dokumentace název podávaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Pacienti mají být vyšetřeni na infekce před zahájením, v průběhu a po ukončení léčení přípravkem Benepali, přičemž je třeba brát v úvahu, že průměrný poločas vylučování etanerceptu je přibližně 70 hodin (rozmezí 7–300 hodin).

Při používání etanerceptu byly pozorovány závažné infekce, sepse, tuberkulóza a oportunní infekce, včetně invazivních plísňových infekcí, listerióza a legionelóza (viz bod 4.8). Příčinou těchto infekcí byly bakterie, mykobakterie, plísně, viry a parazité (včetně protozoí). V některých případech, obzvláště u plísňových a dalších oportunních infekcí, nebyly tyto infekce rozpoznány, což vedlo k opožděnému nasazení příslušné léčby a někdy k úmrtí. Při vyšetření pacientů na přítomnost infekce je třeba brát v úvahu riziko pacienta vzhledem k významným oportunním infekcím (např. expozice endemickým mykózám).

Pacienty, u kterých se v průběhu podávání přípravku Benepali rozvine infekce, je třeba přísně monitorovat. Jestliže se u pacienta rozvíjí závažná infekce, musí být přípravek Benepali vysazen. Bezpečnost a účinnost etanerceptu nebyla u pacientů s chronickými infekcemi hodnocena. Lékaři mají pečlivě zvažovat podání přípravku Benepali pacientům, kteří mají v anamnéze opakované nebo chronické infekce nebo trpí stavy, které mohou vytvářet dispozici k infekcím, např. pokročilý nebo špatně kompenzovaný diabetes.

Tuberkulóza

U pacientů léčených etanerceptem byly hlášeny případy aktivní tuberkulózy včetně miliární a extrapulmonální tuberkulózy.

Před zahájením léčení přípravkem Benepali musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní a inaktivní (latentní) tuberkulózu. Toto vyšetření by mělo obsahovat podrobnou lékařskou anamnézu a osobní anamnézu tuberkulózy, možný předchozí kontakt s tuberkulózou a předchozí a/nebo současnou imunosupresivní terapii. U všech pacientů musí být (v souladu s lokálními doporučeními) provedeny vhodné screeningové testy - tj. tuberkulinový kožní test a rentgen hrudníku. Doporučuje se zaznamenat výsledky těchto vyšetření do pohotovostní karty pacienta. Předepisující lékařům se

připomíná riziko falešně negativních výsledků tuberkulinových testů, zvláště u pacientů těžce nemocných nebo se sníženou imunitou.

Při pozitivní diagnóze aktivní tuberkulózy se nesmí terapie přípravkem Benepali zahájit. Pokud je diagnostikována inaktivní (latentní) tuberkulóza, antituberkulózní léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před začátkem terapie přípravkem Benepali a v souladu s místními doporučeními. V takovém případě je třeba velmi pečlivě zhodnotit poměr přínosu/rizika terapie přípravkem Benepali.

Všechny pacienty je třeba informovat, že pokud se během nebo po ukončení léčby přípravkem Benepali objeví známky/příznaky naznačující tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, chřadnutí/ztráta hmotnosti, zvýšená teplota), mají vyhledat lékařskou pomoc.

Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří byli v minulosti infikováni virem hepatitidy B (HBV) a léčeni souběžně antagonisty TNF včetně etanerceptu, byla hlášena reaktivace hepatitidy B. Patří sem i zprávy o reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli anti-HBc pozitivní, avšak HBsAg negativní. Před zahájením léčby přípravkem Benepali se musí u pacientů provést test na infekci HBV. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na infekci HBV se doporučuje konzultace s lékařem, který je odborníkem v léčbě hepatitidy B. Při podávání přípravku Benepali pacientům, kteří byli v minulosti infikováni HBV, je třeba opatrnosti. Tito pacienti musí být po celou dobu léčby a několik týdnů po jejím ukončení sledováni na známky a příznaky aktivní infekce HBV. Nejsou k dispozici dostatečné údaje o léčbě HBV infikovaných pacientů antivirovou terapií společně s terapií antagonisty TNF. U pacientů, u nichž dojde k rozvoji infekce HBV, by se měla léčba přípravkem Benepali ukončit a zahájit léčba účinnou antivirovou terapií spolu s vhodnou podpůrnou léčbou.

Zhoršení hepatitidy C

U pacientů léčených etanerceptem bylo hlášeno zhoršení hepatitidy C. Přípravek Benepali má být podáván s opatrností u pacientů s hepatitidou C v anamnéze.

Současná léčba s anakinrou

Současné podávání etanerceptu s anakinrou bylo spojeno se zvýšeným rizikem závažných infekcí a s neutropenií ve srovnání s podáváním samotného etanerceptu. Tato kombinace neprokázala zvýšení klinického prospěchu. Proto se současné podávání přípravku Benepali s anakinrou nedoporučuje (viz bod 4.5 a 4.8).

Současná léčba s abataceptem

V klinických studiích vedlo současné podávání abataceptu a etanerceptu ke zvýšené incidenci závažných nežádoucích příhod. Tato kombinace neprokázala lepší klinický benefit; takové použití se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Alergické reakce

Často byly hlášeny alergické reakce spojené s podáváním etanerceptu. Alergické reakce zahrnovaly angioedém a kopřivku jakožto závažné reakce. Vyskytne-li se závažná alergická nebo anafylaktická reakce, léčení přípravkem Benepali musí být okamžitě přerušeno a má být zahájena adekvátní terapie.

Imunosuprese

Protože TNF ovlivňuje protizánětlivý proces a moduluje buněčnou imunitní odpověď, je možné, že antagonisté TNF včetně etanerceptu, ovlivní přirozenou ochranu proti infekcím a malignitám. Ve studii se 49 dospělými pacienty s revmatoidní artritidou léčenou etanerceptem nebylo pozorováno žádné potlačení opožděné přecitlivělosti nebo hladiny imunoglobulinů nebo změny počtu efektorových buněčných populací.

U dvou pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou se rozvinula infekce varicely se známkami a příznaky aseptické meningitidy, která byla vyléčena bez následků. Pacienti s výraznou expozicí viru varicely musí dočasně přerušit léčení přípravkem Benepali a je třeba u nich zvážit profylaktickou léčbu imunoglobulinem proti varicella zoster.

Bezpečnost a účinnost etanerceptu u pacientů se sníženou imunitou nebyla hodnocena.

Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

Solidní a hematopoetické maligní nádory (s vyloučením karcinomů kůže)

V postmarketingovém období se vyskytla hlášení o různých nádorových onemocněních (včetně karcinomu prsu, plic a lymfomu) (viz bod 4.8).

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo u pacientů léčených antagonisty TNF pozorováno více případů lymfomů než u kontrolních pacientů. Jejich výskyt však byl vzácný a období sledování pacientů léčených placebem bylo kratší než u pacientů, léčených antagonisty TNF. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených antagonisty TNF hlášeny případy leukémie. Zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukémie je u pacientů s revmatoidní artritidou při dlouhotrvajícím průběhu a vysoké aktivitě zánětlivého onemocnění předpokládané, což komplikuje odhad rizika.

Na základě současného stavu znalostí nelze u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit možné riziko rozvoje lymfomů, leukémie či jiných hematopoetických nebo solidních malignit. Při zvažování terapie antagonisty TNF u pacientů s maligním nádorovým onemocněním v anamnéze nebo při zvažování pokračování léčby u pacientů, u kterých se rozvine maligní nádor, je třeba zvýšené opatrnosti.

Zhoubná nádorová onemocnění, některá končící úmrtím, byla po uvedení přípravku hlášena u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) léčených antagonisty TNF (zahájení terapie \leq 18 let), včetně etanerceptu. Lymfomy tvořily přibližně polovinu případů. Ostatní případy představovaly různé typy malignit a zahrnovaly vzácné, s imunosupresí typicky spojené malignity. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených antagonisty TNF nelze vyloučit.

Karcinomy kůže

U pacientů léčených antagonisty TNF, včetně etanerceptu, byly hlášeny případy melanomu a nemelanomového karcinomu kůže (NMSC). U pacientů léčených etanerceptem byly v postmarketingovém období velmi zřídka hlášeny případy Merkelova buněčného karcinomu. U všech pacientů, zejména u těch s rizikovými faktory pro vznik karcinomu kůže, se doporučuje pravidelné vyšetření kůže.

Ze společných výsledků kontrolovaných klinických studií bylo pozorováno více případů NMSC u pacientů léčených etanerceptem v porovnání s kontrolními pacienty, obzvláště u pacientů s psoriázou.

Vakcinace

Současně s přípravkem Benepali nesmí být podávány živé vakcíny. Údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených etanerceptem nejsou k dispozici. Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované randomizované klinické studii na dospělých pacientech s psoriatickou artritidou dostalo 184 pacientů ve 4. týdnu také multivalentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu. V této studii většina pacientů s psoriatickou artritidou, kteří dostávali etanercept, byla schopna vykázat účinnou imunitní odpověď B-lymfocytů na pneumokokovou polysacharidovou vakcínu, ale titry byly v úhrnu mírně nižší, přičemž několik pacientů mělo dvojnásobně vyšší titry v porovnání s pacienty, kteří nedostávali etanercept. Klinický význam tohoto jevu není známý.

Tvorba autoprotilátek

Léčení přípravkem Benepali může vést k tvorbě autoprotilátek (viz bod 4.8).

Hematologické reakce

U pacientů léčených etanerceptem byly vzácně zjištěny případy pancytopenie a velmi vzácně případy aplastické anémie, některé s fatálním koncem. Pozornost musí být věnována pacientům léčeným přípravkem Benepali, kteří mají v anamnéze krevní dyskrázii. Všichni pacienti léčení přípravkem Benepali a rodiče/pečovatelé musí být upozorněni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc v případě rozvoje známek a příznaků připomínajících krevní dyskrázii nebo infekci u pacienta (např. přetrvávání horečky, bolest v krku, podlitiny, krvácení a bledost). Tito pacienti musí být bezodkladně

vyšetření, včetně vyšetření úplného krevního obrazu; při potvrzení krevní dyskrázie musí být přípravek Benepali vysazen.

Neurologické poruchy

Vzácně byly u pacientů léčených etanerceptem zaznamenány demyelinizační poruchy CNS (viz bod 4.8). Dodatečně byly vzácně hlášeny případy periferní demyelinizační polyneuropatie (včetně syndromu Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, demyelinizační polyneuropatie a multifokální neuropatie motoneuronů). Přestože nebyly provedeny klinické studie podávání etanerceptu pacientům s roztroušenou sklerózou, klinické studie jiných antagonistů TNF u pacientů s roztroušenou sklerózou prokázaly zvýšení aktivity onemocnění. Při zvažování podávání přípravku Benepali pacientům se stávající nebo nově objevenou demyelinizační poruchou nebo pacientům, u nichž je možno uvažovat o zvýšeném riziku rozvoje demyelinizační poruchy, je třeba pečlivě vyhodnotit možná rizika a výhody terapie, včetně neurologického posouzení.

Kombinovaná terapie

Ve dvouleté kontrolované klinické studii u pacientů s revmatoidní artritidou nevedla kombinace etanerceptu a methotrexátu k neočekávaným bezpečnostním nálezům, a bezpečnostní profil etanerceptu byl při podávání v kombinaci s methotrexátem podobný profilům zaznamenaným ve studiích, kde byl podáván etanercept nebo samotný methotrexát. Dlouhodobé klinické studie na posouzení bezpečnosti podání této kombinace stále pokračují. Dlouhodobá bezpečnost podávání etanerceptu v kombinaci s jinými chorobu modifikujícími léky (DMARD) nebyla sledována.

Použití etanerceptu při terapii psoriázy v kombinaci s jinými způsoby celkové léčby nebo s fototerapií nebylo studováno.

Porucha funkce ledvin a jater

Na základě farmakokinetických údajů (viz bod 5.2) není potřeba upravovat dávku u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Klinické zkušenosti s těmito pacienty jsou omezené.

Městnavé srdeční selhání

Lékaři musí být opatrní při používání přípravku Benepali u pacientů s městnavým srdečním selháním. Existují postmarketingové zprávy o zhoršení městnavého srdečního selhání s identifikovatelnými vyvolávajícími faktory i bez nich u pacientů užívajících etanercept. Vzácně (< 0,1 %) byly také hlášeny případy nového nástupu městnavého srdečního selhání, a to včetně městnavého srdečního selhání u pacientů bez známého preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění. Někteří z těchto pacientů byli mladší 50 let. Dvě rozsáhlé klinické studie hodnotící podávání etanerceptu při léčení městnavého srdečního selhání byly předčasně ukončeny z důvodu nedostatečné účinnosti. Údaje z jedné z těchto studií, i když nepřesvědčivé, naznačují možnou tendenci ke zhoršení městnavého srdečního selhání u pacientů léčených etanerceptem.

Alkoholická hepatitida

V randomizované placebem kontrolované studii fáze II bylo 48 hospitalizovaných pacientů léčeno etanerceptem nebo placebem pro středně těžkou až těžkou alkoholickou hepatitidu. Etanercept nebyl účinný a míra mortality po 6 měsících byla u pacientů léčených etanerceptem signifikantně vyšší. Proto se přípravek Benepali nesmí podávat pacientům k léčbě alkoholické hepatitidy. Lékaři musí být opatrní při podávání přípravku Benepali pacientům, kteří mají také středně těžkou až těžkou alkoholickou hepatitidu.

Wegenerova granulomatóza

Placebem kontrolovaná studie, v níž bylo 89 dospělých pacientů léčeno etanerceptem a standardní terapií (zahrnující cyklofosfamid nebo methotrexát a glukokortikoidy) v průměru po dobu 25 měsíců, neprokázala účinnost etanerceptu při léčení Wegenerovy granulomatózy. U pacientů léčených etanerceptem byl signifikantně vyšší výskyt různých typů malignit (jiných než kožních) než v kontrolní skupině. Přípravek Benepali se nedoporučuje k léčení Wegenerovy granulomatózy.

Hypoglykémie u pacientů s léčbou diabetu

U pacientů léčených antidiabetiky byly po zahájení léčby etanerceptem hlášeny případy hypoglykémie. U některých z těchto pacientů bylo nutné snížit dávky antidiabetik.

Zvláštní populace

Starší osoby

U pacientů ve věku 65 let a starších, kterým byl podáván etanercept, ve srovnání s mladšími pacienty, ve studiích fáze 3 u revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy, nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v nežádoucích účincích, závažných nežádoucích účincích a závažných infekcích. Léčbě starších pacientů musí být však věnována zvýšená pozornost, zvláště pak s důrazem na výskyt infekcí.

Pediatrická populace

Vakcinace

Doporučuje se, aby pediatrickí pacienti absolvovali všechna očkování podle platných očkovacích schémata pokud možno před zahájením terapie etanerceptem (viz Očkování uvedené výše).

Zánětlivé onemocnění střev (IBD) a uveitida u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA)

U pacientů s JIA a s uveitidou léčených etanerceptem byly hlášeny případy IBD (viz bod 4.8).

Přípravek Benepali obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současná léčba s anakinrou

U dospělých pacientů léčených současně etanerceptem a anakinrou, byla pozorována vyšší četnost závažných infekcí ve srovnání s pacienty léčenými samotným etanerceptem nebo samotnou anakinrou (starší data).

Navíc ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii dospělých pacientů na základní léčbě methotrexátem, byla u pacientů léčených současně etanerceptem a anakinrou pozorována vyšší četnost závažných infekcí (7 %) a neutropenie než u pacientů, léčených samotným etanerceptem (viz bod 4.4 a 4.8). Etanercept v kombinaci s anakinrou neprokázal zvýšení klinického prospěchu, a proto se nedoporučuje.

Současná léčba s abataceptem

V klinických studiích vedlo současné podávání abataceptu a etanerceptu ke zvýšené incidenci závažných nežádoucích příhod. Tato kombinace neprokázala lepší klinický benefit; takové použití se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Současná léčba s sulfasalazinem

V klinické studii na dospělých pacientech, kteří dostávali pevně stanovené dávky sulfasalazinu, ke kterým byl přidán etanercept, měli pacienti statisticky významný pokles průměrného počtu bílých krvinek ve srovnání se skupinou, léčenou buď samotným etanerceptem, nebo samotným sulfasalazinem. Klinický význam této interakce není známý. Při zvažování kombinované terapie se sulfasalazinem musí být lékaři opatrní.

Žádné interakce

V klinických studiích při podávání etanerceptu s glukokortikoidy, salicyláty (kromě sulfasalazinu), nesteroidními antirevmatiky (NSAID), analgetiky nebo methotrexátem nebyly pozorovány žádné interakce. Pokyny ohledně vakcinace viz bod 4.4 Očkování.

Žádné klinicky významné farmakokinetické interakce nebyly pozorovány ve studiích s methotrexátem, digoxinem ani s warfarinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí být upozorněny, aby v průběhu léčby a tři týdny po ukončení léčby přípravkem Benepali používaly vhodnou antikoncepci k zabránění otěhotnění.

Těhotenství

Toxikologické studie na potkanech a králících neodhalily žádné poškození plodu nebo narozených mláďat etanerceptem. Vyšší frekvence závažných vrozených vad byla pozorována v observační studii porovnávající těhotenství vystavená etanerceptu během prvního trimestru s těhotenstvími nevystavenými etanerceptu či jiným antagonistům TNF (adjustovaný poměr šancí [odds ratio] 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Nejčastěji hlášené typy závažných vrozených vad se shodovaly s těmi nejčastěji hlášenými u běžné populace a nebyl identifikován žádný zvláštní obraz abnormalit. Studie nezjistila vyšší míru spontánního potratu, porodu mrtvého plodu nebo menších malformací. Podávání přípravku Benepali během těhotenství se nedoporučuje.

Etanercept prostupuje placentou a byl zjištěn v séru novorozenců narozených pacientkám léčeným během těhotenství etanerceptem. Klinický dopad této skutečnosti není znám, u novorozenců však může existovat zvýšené riziko infekce. Podávání živé vakcíny novorozencům po dobu 16 týdnů od poslední dávky přípravku Benepali matce se obecně nedoporučuje.

Kojení

Bylo hlášeno, že se etanercept po subkutánním podání vylučuje do mateřského mléka. U kojících potkanů se etanercept po subkutánním podání vylučoval do mléka a objevil se v séru mláďat. Protože imunoglobuliny mohou být společně s mnoha dalšími léčivy vylučovány do mateřského mléka, je na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání přípravku Benepali.

Fertilita

Preklinické údaje o perinatální a postnatální toxicitě etanerceptu a o jeho účincích na plodnost a celkovou reprodukční schopnost nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou reakce v místě aplikace (jako jsou bolest, otoky, svědění, zarudnutí a krvácení v místě vpichu), infekce (např. infekce horních cest dýchacích, zánět průdušek, infekce močového měchýře a kožní infekce), alergické reakce, tvorba autoprotilátek, svědění a horečka.

U pacientů léčených etanerceptem byly také hlášeny závažné nežádoucí účinky. Antagonisté TNF, jako je etanercept, působí na imunitní systém a jejich podávání může ovlivnit přirozenou ochranu organismu proti infekcím a vzniku malignit. Závažné infekce postihují méně než 1 ze 100 pacientů léčených etanerceptem. Hlášení zahrnovala fatální a život ohrožující infekce a sepsi. U pacientů léčených etanerceptem se také vyskytla hlášení o různých typech malignit včetně karcinomu prsu, plic a lymfatických uzlin (lymfom).

Byly také hlášeny případy závažných hematologických, neurologických a autoimunitních reakcí. Mezi ně také patří vzácná hlášení pancytopenie a velmi vzácného výskytu aplastické anémie. Při podávání

etanerceptu se objevily vzácně, respektive velmi vzácně, případy centrální a periferní demyelinizace. Vzácně byly hlášeny případy lupusu, s lupusem souvisejících onemocnění a vaskulitidy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující seznam nežádoucích účinků je založen na zkušenostech z klinických studií u dospělých a postmarketingových zkušenostech u dospělých.

Ve skupinách tříděných podle orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny vedle označení jejich frekvence (počtu pacientů, u nichž se tato reakce očekává) na základě těchto kategorií: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Velmi vzácné $< 1/10\ 000$	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce (včetně infekcí horních cest dýchacích, bronchitidy, cystitidy, infekce kůže)*		Závažné infekce (včetně pneumonie, celulitidy, bakteriální artritidy, sepse a parazitárních infekcí)*	Tuberkulóza, oportunní infekce (včetně invazivních plísňových, protozoálních, bakteriálních, atypických mykobakteriálních, virových infekcí a legionelózy)*		Reaktivace hepatitidy B, listerióza
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)			Nemelanomový karcinom kůže* (viz bod 4.4)	Maligní melanom (viz bod 4.4), lymfom, leukémie		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4)
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	Pancytopenie*	Aplastická anémie*	Hemofagocytující histiocytóza (syndrom aktivace makrofágů)*
Poruchy imunitního systému		Alergické reakce (viz poruchy kůže a podkožní tkáně), tvorba autoprotilátek*	Vaskulitida (včetně vaskulitidy s pozitivními anti-neutrofilními cytoplazmatickými protilátkami)	Závažné alergické/anafylaktické reakce (včetně angioedému, bronchospasmu), sarkoidóza		Zhoršení příznaků dermatomyositidy
Poruchy nervového systému				Demyelinizace CNS připomínající roztroušenou sklerózu nebo lokalizované případy demyelinizace, jako např. zánět n. opticus nebo transverzální myelitida (viz bod 4.4), periferní demyelinizační		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Četnost není známo (z dostupných údajů nelze určit)
				stavy včetně syndromu Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, demyelinizační polyneuropatie a multifokální neuropathie motoneuronů (viz bod 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Uveitida, skleritida			
Srdeční poruchy			Zhoršení městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)	Nový nástup městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Intersticiální plicní onemocnění (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy)*		
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšené hladiny jaterních enzymů*	Autoimunitní hepatitida*		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (včetně nově začínající nebo zhoršující se a pustulózní, zejména dlaní a chodidel), kopřivka, psoriatiformní vyrážka,	Stevensonův-Johnsonův syndrom, kožní vaskulitida (včetně hypersenzitivní vaskulitidy), erythema multiforme, lichenoidní reakce	Toxická epidermální nekrolýza	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Kožní lupus erythematodes, subakutní kožní lupus erythematodes, lupus-like syndrom		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, erytému, svědění, bolesti, otoku)*	Pyrexie				

* Viz Popis vybraných nežádoucích účinků níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

V klinických studiích zahrnujících 4 114 pacientů s revmatoidní artritidou léčených etanerceptem přibližně až 6 let, včetně 231 pacientů léčených etanerceptem v kombinaci s methotrexátem ve 2roční aktivním komparátorem kontrolované studii, bylo zjištěno sto dvacet devět (129) nových maligních nádorů různých typů. Zjištěná míra incidence v těchto studiích byla podobná očekávané incidenci v obdobném vzorku běžné populace. V klinických studiích zahrnujících 240 pacientů s psoriatickou artritidou léčených etanerceptem přibližně 2 roky byly hlášeny celkem 2 malignity. V klinických studiích zahrnujících 351 pacientů s ankylozující spondylitidou trvající déle než 2 roky bylo u pacientů léčených etanerceptem hlášeno 6 malignit. Ve skupině 2 711 pacientů s ložiskovou psoriázou léčených etanerceptem bylo ve dvojitě zaslepených a otevřených klinických studiích v trvání až 2,5 roku hlášeno 30 maligních nádorů a 43 nemelanomových karcinomů kůže.

V klinických studiích zahrnujících 7 416 pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou a psoriázou léčených etanerceptem bylo celkem hlášeno 18 lymfomů.

Zprávy o různých maligních nádorech (včetně karcinomu prsu, plic a lymfomu) byly rovněž získány v postmarketingovém období (viz bod 4.4).

Reakce v místě aplikace injekce

Ve srovnání s placebem měli pacienti s revmatickými chorobami léčení etanerceptem signifikantně vyšší incidenci reakcí v místě aplikace injekce (36 % versus 9 %). Lokální reakce byly pozorovány obvykle během prvního měsíce podávání. Přetrvávaly v průměru přibližně 3–5 dnů. Většina lokálních reakcí po injekci etanerceptu nevyžadovala léčbu. Pacienti, kteří byli léčení, dostali převážně lokální léčbu, například kortikosteroidy, nebo perorálně antihistaminika. Dodatečně se u některých pacientů rozvinula opožděná reakce v posledním místě aplikace se současným projevem reakce v předchozím místě aplikace. Tyto reakce byly všeobecně přechodného rázu a po odléčení se neopakovaly.

V kontrolovaných studiích u pacientů s ložiskovou psoriázou se rozvinula v průběhu prvních 12 týdnů lokální reakce v místě injekce u 13,6 % pacientů léčených etanerceptem v porovnání s 3,4 % pacientů léčených placebem.

Závažné infekce

V placebem kontrolovaných studiích nebyla pozorována zvýšená incidence vážných infekcí (fatálních, život ohrožujících nebo vyžadujících hospitalizaci nebo podání intravenózních antibiotik). Závažné infekce se vyskytly u 6,3 % pacientů s revmatoidní artritidou, léčených etanerceptem až po dobu 48 měsíců. Tyto zahrnovaly absces (různě lokalizovaný), bakteriémií, bronchitidu, bursitidu, celulitidu, cholecystitidu, průjem, divertikulitidu, endokarditidu (suspektní), gastroenteritidu, hepatitidu B, herpes zoster, bércové vředy, infekce dutiny ústní, osteomyelitidu, otitidu, peritonitidu, pneumonii, pyelonefritidu, sepsi, septickou artritidu, sinusitidu, infekce kůže, vředy na kůži, infekce močových cest, vaskulitidu a infekce ran. Ve dvouleté aktivním komparátorem kontrolované studii, kde byli pacienti léčení buď jenom etanerceptem, nebo jenom methotrexátem, nebo etanerceptem v kombinaci s methotrexátem, byl podíl vážných infekcí v léčených skupinách podobný. Nelze však vyloučit, že by kombinace etanerceptu s methotrexátem mohla být spojena se zvýšením podílu infekcí.

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů nebyl u pacientů s ložiskovou psoriázou léčených etanerceptem a pacientů léčených placebem pozorován rozdíl v četnosti infekcí. Závažné infekce u pacientů léčených etanerceptem zahrnovaly celulitidu, gastroenteritidu, pneumonii, cholecystitidu, osteomyelitidu, gastritidu, apendicitidu, *streptokokovou* fasciitidu, myositidu, septický šok, divertikulitidu a absces. Ve dvojitě zaslepených i otevřených studiích u pacientů s psoriatickou artritidou byla u jednoho pacienta hlášena závažná infekce (pneumonie).

Během používání etanerceptu byly hlášeny závažné a fatální infekce; zjištěné patogeny zahrnovaly bakterie, mykobakterie (včetně tuberkulózy), viry a plísně. Některé z nich se objevily v průběhu několika týdnů po zahájení terapie etanerceptem u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří současně

měli takové choroby jako např. diabetes, městnavé srdeční selhání, aktivní nebo chronickou infekci v anamnéze (viz bod 4.4). Terapie přípravkem Benepali může zvýšit mortalitu u pacientů se sepsí.

V souvislosti s podáváním etanerceptu byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plísňových, parazitárních (zahrnující protozoální), virových (zahrnující herpes zoster), bakteriálních (zahrnující *Listerie* a *Legionelly*) a atypických mykobakteriálních infekcí. V souhrnných údajích získaných z klinických studií byla celková incidence oportunních infekcí u 15 402 subjektů léčených etanerceptem 0,09 %. Míra četnosti vzhledem k expozici byla 0,06 příhod na 100 paciento-roků. V postmarketingovém používání tvořily invazivní plísňové infekce přibližně polovinu všech hlášených případů oportunních infekcí v celosvětovém měřítku. Nejčastěji hlášené invazivní plísňové infekce zahrnovaly *Candidu*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* a *Histoplasma*. U pacientů, kteří prodělali oportunní infekce, činily invazivní plísňové infekce více než polovinu fatálních případů. Většinu případů s fatálním zakončením tvořili pacienti s pneumonií vyvolanou *Pneumocystis*, nespecifickými systémovými plísňovými infekcemi a aspergilózou (viz bod 4.4).

Autoprotilátky

Vzorky séra dospělých léčených pacientů byly v několika časových obdobích testovány na autoprottilátky. U pacientů s revmatoidní artritidou bylo z hlediska hodnocení antinukleárních protilátek (ANA) zjištěno, že ve skupině pacientů léčených etanerceptem bylo vyšší procento pacientů (11 %) s nově vyvinutými pozitivními protilátkami ($\geq 1:40$) než ve skupině léčené placebem (5 %). Vyšší procento pacientů s nově vyvinutými protilátkami proti anti-dvouvláknové DNA bylo také stanoveno radioimunoanalýzou (15 % pacientů léčených etanerceptem versus 4 % v placebové skupině) a stanovením *Crithidia luciliae* esejí (3 % pacientů léčených etanerceptem ve srovnání s 0 % ve skupině placebo). Podobně se v porovnání s pacienty léčenými placebem zvýšil ve skupině pacientů léčených etanerceptem počet nemocných s nově vyvinutými antikardiolipinovými protilátkami. Vliv dlouhodobé terapie etanerceptem na rozvoj autoimunních onemocnění není znám.

Vzácně se u některých pacientů, včetně pacientů s pozitivním revmatoidním faktorem, vyskytly případy vzniku autoprottilátek ve spojení s lupus-like syndromem nebo exantémem, které klinicky a biopticky odpovídají subakutnímu kožnímu lupusu nebo diskoidnímu lupusu.

Pancytopenie a aplastická anémie

V postmarketingových hlášeních existují případy pancytopenie a aplastické anémie, některé z nich s fatálním koncem (viz bod 4.4).

Intersticiální plicní onemocnění

V kontrolovaných klinických studiích etanerceptu byla u všech indikací frekvence (procento případů) intersticiálního plicního onemocnění u pacientů léčených etanerceptem bez souběžné léčby methotrexátem 0,06 % (četnost „vzácné“). V kontrolovaných klinických studiích, které povolovaly souběžnou léčbu etanerceptem a methotrexátem, byla frekvence (procento případů) intersticiálního plicního onemocnění 0,47 % (četnost „méně časté“). V postmarketingových hlášeních bylo zaznamenáno intersticiální onemocnění plic (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy), některá z nich byla fatální.

Současná léčba s anakinrou

Ve studiích byla u dospělých pacientů léčených současně etanerceptem a anakinrou pozorována vyšší četnost závažných infekcí než u pacientů léčených samotným etanerceptem, a u 2 % pacientů (3 ze 139) došlo k neutropenii (absolutní počet neutrofilů pod $< 1000/\text{mm}^3$). U jednoho pacienta s neutropenií se rozvinula celulitida, která byla zvládnuta hospitalizací (viz bod 4.4 a 4.5).

Zvýšené hladiny jaterních enzymů

V dvojité zaslepených obdobích kontrolovaných klinických studií etanerceptu byla u všech indikací frekvence (procento případů) nežádoucích účinků v podobě zvýšené hladiny jaterních enzymů u pacientů léčených etanerceptem bez souběžné léčby methotrexátem 0,54 % (četnost „méně časté“). V dvojité zaslepených obdobích kontrolovaných klinických studií, které povolovaly souběžnou léčbu etanerceptem a methotrexátem byla frekvence (procento případů) nežádoucích účinků v podobě zvýšené hladiny jaterních enzymů 4,18 % (četnost „časté“).

Autoimunitní hepatitida

V kontrolovaných klinických studiích etanerceptu byla u všech indikací frekvence (procento případů) autoimunitní hepatitidy u pacientů léčených etanerceptem bez souběžné léčby methotrexátem 0,02 % (četnost „vzácné“). V kontrolovaných klinických studiích, které povolovaly souběžnou léčbu etanerceptem a methotrexátem, byla frekvence (procento případů) autoimunitní hepatitidy 0,24 % (četnost „méně časté“).

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou byly obdobné, co do typu a frekvence, jako u dospělých pacientů. Rozdíly a další speciální úvahy jsou diskutovány v následujících odstavcích.

Infekce pozorované v klinických studiích u pacientů ve věku 2–18 let s juvenilní idiopatickou artritidou byly obecně lehkého až středně těžkého typu a odpovídaly infekcím běžně pozorovaným u ambulantních pacientů dětské populace. Hlášené závažné nežádoucí účinky zahrnovaly plané neštovice se známkami a příznaky aseptické meningitidy, vyléčené bez následků (viz také bod 4.4), apendicitidu, gastroenteritidu, deprese/poruchy osobnosti, kožní vředy, ezofagitidu/gastritidu, septický šok vyvolaný streptokokem skupiny A, diabetes mellitus 1. typu, infekce měkkých tkání a pooperační infekce ran.

V jedné studii 43 z 69 dětí (tj. 62 %) s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 4–17 let prodělalo infekci v průběhu tříměsíčního léčení etanerceptem (část I, otevřená fáze), frekvence a závažnost infekcí byla podobná jako u 58 pacientů, kteří dokončili 12měsíční otevřené pokračování terapie. Druhy a poměr nežádoucích účinků (NÚ) u pacientů s idiopatickou juvenilní artritidou byly podobné těm, které byly pozorovány ve studiích podávání etanerceptu u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou, a většinou byly mírné. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny častěji u 69 pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou léčenou po 3 měsíce etanerceptem než u 349 dospělých pacientů s revmatoidní artritidou. Zahrnovaly bolesti hlavy (19 % pacientů, tj. 1,7 NÚ/pac./rok), nevolnost (9 %, tj. 1,0 NÚ/pac./rok), bolest břicha (19 %, 0,74 NÚ/pac./rok) a zvracení (13 %, 0,74 NÚ/pac./rok).

V klinických studiích s juvenilní idiopatickou artritidou byla 4 hlášení syndromu aktivace makrofágů.

Z postmarketingových zdrojů byly hlášeny případy zánětlivého onemocnění střev a uveitidy u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou léčených etanerceptem včetně velmi malého počtu případů indikujících vyprovokování nemoci pozitivní stimulací (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou

Ve studii trvající 48 týdnů s 211 dětmi ve věku od 4 do 17 let s ložiskovou psoriázou byly hlášeny podobné nežádoucí účinky jako v předchozích studiích u dospělých s ložiskovou psoriázou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V průběhu klinického hodnocení léčení revmatoidní artritidy nebyla pozorována toxicita limitující dávku. Nejvyšší hodnocená dávka byla zátěžová intravenózní dávka 32 mg/m², po níž následovala subkutánní dávka 16 mg/m² podávaná 2x týdně. Jeden pacient s revmatoidní artritidou si omylem aplikoval subkutánně 62 mg etanerceptu 2x týdně po dobu 3 týdnů bez nežádoucích účinků. Není známo žádné antidotum etanerceptu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α)
ATC kód: L04AB01

Benepali je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Tumor nekrotizující faktor (TNF) je dominantním cytokinem v zánětlivém procesu revmatoidní artritidy. Zvýšené hladiny TNF byly také nalezeny v synovii a psoriatických placích u pacientů s psoriatickou artritidou a v séru i synoviální tkáni u pacientů s ankylozující spondylitidou. U ložiskové psoriázy vede infiltrace zánětlivými buňkami, včetně T-lymfocytů, ke zvýšení hladin TNF v psoriatických lézích v porovnání s jeho hladinami v nezasazené kůži. Etanercept je kompetitivním inhibítozem vazby TNF na jeho buněčné povrchové receptory, čímž inhibuje biologickou aktivitu TNF. TNF a lymfotoxin jsou pro-zánětlivé cytokiny, které se vážou ke dvěma odlišným povrchovým buněčným receptorům: TNF receptor p55 (55 kilodaltonů) a p75 (75 kilodaltonů). Oba TNF receptory se přirozeně vyskytují buď jako membránově vázané, nebo ve volné formě. Rozpustné TNF receptory jsou považovány za regulátory biologické aktivity TNF.

TNF a lymfotoxin existují převážně jako homotrimery, jejichž biologická aktivita je závislá na zkříženém navázání (cross-linking) na TNF receptory vázané na povrchu buněk. Dimery volných receptorů jako je etanercept mají vyšší afinitu k TNF než monomerní receptory a jsou zjevně silnějšími kompetitivními inhibitory vazby TNF na jeho buněčné receptory. Navíc použití Fc regionu imunoglobulinu jako spojujícího elementu v konstrukci dimerického receptoru mu dodává delší poločas v séru.

Mechanismus účinku

Většina patologických procesů v kloubu s revmatoidní artritidou a ankylozující spondylitidou a v kůži u ložiskové psoriázy je ovlivňována prozánětlivými molekulami, které jsou součástí procesů řízených TNF. Má se za to, že mechanismus účinku etanerceptu je kompetitivní inhibice vazby TNF na jeho povrchové buněčné receptory, vytvoření biologicky neaktivního TNF a tím zabránění buněčné odpovědi. Etanercept může také ovlivňovat buněčné odpovědi řízené dalšími molekulami, které jsou indukovány prostřednictvím TNF (např. cytokiny, adhezivní molekuly nebo proteinázy).

Klinická účinnost a bezpečnost

Tato část popisuje údaje ze čtyř randomizovaných kontrolovaných studií u dospělých s revmatoidní artritidou, z jedné studie u dospělých s psoriatickou artritidou, z jedné studie u dospělých s ankylozující spondylitidou, z jedné studie u dospělých s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou, ze čtyř studií u dospělých s ložiskovou psoriázou, ze tří studií u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou a z jedné studie u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou.

Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou

Účinnost etanerceptu byla hodnocena v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii. Studie hodnotila 234 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, u nichž selhala předchozí terapie minimálně jedním, ale ne více než čtyřmi chorobu modifikujícími léky (DMARD). Etanercept v dávkách 10 mg nebo 25 mg nebo placebo byly 2x týdně subkutánně podávány po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců. Výsledky této kontrolované studie byly vyjádřeny v procentech zlepšení revmatoidní artritidy s použitím kritérií odpovědi podle ACR (American College of Rheumatology).

Odpověď ACR 20 a 50 byly vyšší u pacientů léčených etanerceptem po dobu 3 a 6 měsíců než u pacientů léčených placebem (ACR 20: etanercept 62 % a 59 %, placebo 23 % a 11 % po 3 a

6 měsíců: ACR 50: etanercept 41 % a 40 %, placebo 8 % a 5 % po 3 a 6 měsících; $p < 0,01$ etanercept vs. placebo ve všech časových úsecích pro obě odpovědi ACR 20 a ACR 50).

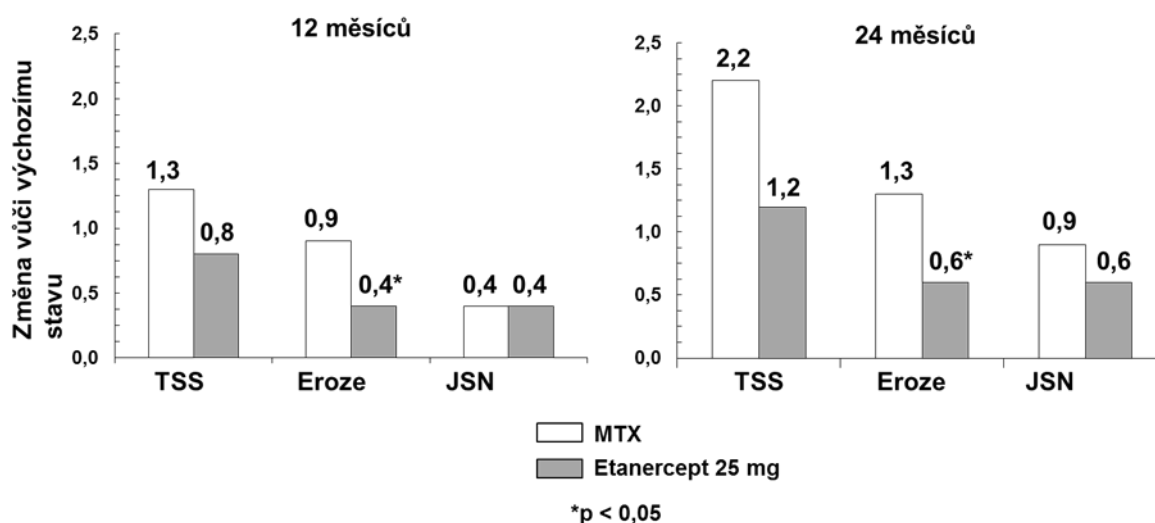
Přibližně u 15 % pacientů léčených etanerceptem bylo dosaženo odpovědi ACR 70 ve 3. a 6. měsíci ve srovnání s méně než 5 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve skupině léčené etanerceptem se klinická odpověď obvykle dostavila během 1–2 týdnů od zahájení a téměř vždy k ní došlo do 3 měsíců. Byla pozorována závislost na dávce: výsledky léčení 10 mg etanerceptu byly uprostřed mezi placebem a dávkou 25 mg. Výsledky léčby etanerceptem byly signifikantně lepší než podávání placebo ve všech ukazatelích kritérií ACR, jakož i v dalších ukazatelích aktivity revmatoidní artritidy, které nebyly součástí hodnocení odpovědi na léčbu dle ACR, jako např. ranní ztuhlost. V průběhu klinického hodnocení pacienti každé 3 měsíce vyplňovali dotazník zdravotního hodnocení (HAQ), který zahrnoval otázky na invaliditu, vitalitu, duševní zdraví, celkový zdravotní stav a oblasti zdravotního stavu, které mají spojitost s artritidou. U pacientů léčených etanerceptem došlo po 3 a 6 měsících ke zlepšení ve všech oblastech hodnocených v dotazníku ve srovnání s kontrolní skupinou.

Po ukončení podávání etanerceptu se příznaky artritidy objevily znovu všeobecně do jednoho měsíce. Výsledky otevřené studie prokázaly, že opětovné zahájení léčby po přerušení, trvajícím až 24 měsíců, vedlo ke stejné výsledné odpovědi, jaké bylo dosaženo u pacientů, kterým byl etanercept podáván bez přerušení. V otevřené studii dlouhodobého podávání etanerceptu bez přerušení byla pozorována přetrvávající odpověď po dobu až 10 let.

Účinnost etanerceptu byla porovnávána s methotrexátem v randomizované, aktivním komparátorem kontrolované studii, mající jako primární kritérium hodnocení zaslepené radiografické hodnocení u 632 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou (trvání kratší než 3 roky), kteří předtím nebyli nikdy léčení methotrexátem. Etanercept byl podáván subkutánně (s.c.) v dávkách 10 nebo 25 mg 2krát týdně po dobu až 24 měsíců. Dávky methotrexátu byly zvyšovány od 7,5 mg/týden až maximálně na 20 mg/týden po dobu prvních 8 týdnů studie a pokračovaly až 24 měsíců. Klinické zlepšení, včetně nástupu účinku do 2 týdnů při dávkách etanerceptu 25 mg, bylo podobné tomu, jež bylo pozorováno u předchozích studií, a přetrvávalo až 24 měsíců. Při zahájení měli pacienti střední stupeň neschopnosti s průměrným skóre HAQ 1,4–1,5. Léčba etanerceptem 25 mg vedla po 12 měsících k podstatnému zlepšení a k dosažení normálního skóre HAQ (méně než 0,5) u 44 % pacientů. Tento přínos přetrvával ve 2. roce studie.

V této studii byly radiograficky vyhodnoceny strukturální změny kloubů a byly vyjádřeny jako změna TSS (Total Sharp Score) a jeho komponent, tj. skóre erozí a Joint Space Narrowing (JSN) Score. Radiogramy rukou/zápěstí a nohou byly hodnoceny při zahájení, po 6, 12 a 24 měsících. Etanercept v dávce 10 mg měl konzistentně nižší účinek na strukturální poškození než dávka 25 mg. Ve skóre erozí byl po 12 a 24 měsících etanercept v dávce 25 mg signifikantně lepší než methotrexát. Rozdíly mezi etanerceptem v dávce 25 mg a methotrexátem v TSS a JSN nebyly statisticky významné. Výsledky jsou znázorněny na následujícím grafu.

Radiografická progresa: porovnání etanercept vs. metotrexát u pacientů s revmatoidní artritidou v trvání do 3 let



V jiné dvojitě zaslepené randomizované studii kontrolované aktivním komparátorem na 682 dospělých pacientech s aktivní revmatoidní artritidou, v trvání od 6 měsíců do 20 let (průměrně 5 let), kteří měli méně než uspokojivou odpověď nejméně na jedno onemocnění modifikující antirevmatikum (DMARD), jiné než methotrexát, byla porovnávána klinická účinnost, bezpečnost a radiografický vývoj u pacientů léčených buď samotným etanerceptem (2x týdně 25 mg), nebo samotným methotrexátem (7,5–20 mg za týden, střední dávka 20 mg) nebo kombinací etanercept a methotrexát.

Pacienti léčení kombinací etanercept a methotrexát měli signifikantně vyšší odpovědi ACR 20, ACR 50 a ACR 70 a zlepšení ve skóre DAS a HAQ po 24 i po 52 týdnech než pacienti ve skupinách léčených monoterapií jedné z látek (výsledky jsou uvedeny v tabulce níže). Signifikantní výhody pro etanercept v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií etanerceptem a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

Výsledky klinické účinnosti po 12 měsících: porovnání etanercept vs. methotrexát vs. etanercept v kombinaci s methotrexátem u pacientů s revmatoidní artritidou v trvání od 6 měsíců do 20 let

Cílový ukazatel		Methotrexát (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Methotrexát (n = 231)
Odpovědi 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	(Skóre ^b) Výchozí	5,5	5,7	5,5
	(Skóre ^b) v 52. týdnu	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remise ^c	14 %	18 %	37 % ^{†, Φ}
HAQ	Výchozí	1,7	1,7	1,8
	52. týden	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

a Pacienti, kteří nedokončili 12 měsíců ve studii, byli považováni za na léčbu neodpovídající.

b Hodnoty DAS představují střední hodnoty.

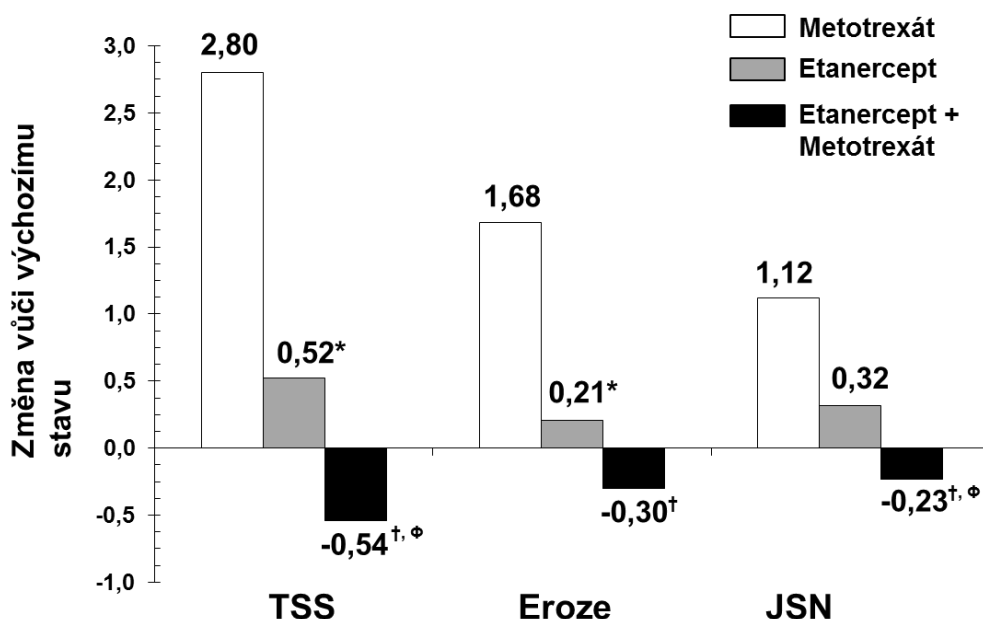
c Remise je definována jako DAS < 1,6

Párové porovnání p-hodnot: † = p < 0,05 k porovnání etanercept + methotrexát vs. methotrexát a

Φ = p < 0,05 k porovnání etanercept + methotrexát vs. etanercept.

Radiografický vývoj po 12 měsících byl ve skupině léčené etanerceptem signifikantně nižší než ve skupině léčené methotrexátem, zatímco kombinovaná terapie byla ve zpomalení radiografického vývoje signifikantně lepší než obě monoterapie (viz obrázek níže).

Radiografická progresse: porovnání etanercept vs. methotrexát vs. etanercept v kombinaci s methotrexátem u pacientů s revmatoidní artritidou v trvání od 6 měsíců do 20 let (12měsíční výsledky)



Párové porovnání p-hodnot: * = $p < 0,05$ k porovnání etanercept vs. methotrexát, † = $p < 0,05$ k porovnání etanercept + methotrexát vs. methotrexát, Φ = $p < 0,05$ k porovnání etanercept + methotrexát vs. etanercept.

Signifikantní výhody pro etanercept v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií etanerceptem a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících. Obdobně signifikantní výhody pro monoterapii etanerceptem v porovnání s monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

V analýze, v níž všichni pacienti, kteří z jakéhokoli důvodu ze studie odešli, byli považováni za pacienty s progresí, bylo ve skupině pacientů léčených etanerceptem v kombinaci s methotrexátem po dobu 24 měsíců vyšší procento pacientů bez progresse (změna TSS $\leq 0,5$) v porovnání se skupinou léčenou samotným etanerceptem a samotným methotrexátem (62 %, 50 % a 36 %, $p < 0,05$). Rozdíl mezi monoterapií etanerceptem a monoterapií methotrexátem byl také signifikantní ($p < 0,05$). Mezi pacienty, kteří dokončili celých 24 měsíců léčeni ve studii, byly podíly pacientů bez progresse v jednotlivých skupinách 78 %, 70 % a 61 %.

Bezpečnost a účinnost 50 mg etanerceptu (2 subkutánní injekce po 25 mg) podaných jednou týdně byly vyhodnoceny ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii na 420 pacientech s aktivní revmatoidní artritidou. V této studii 53 pacientů dostávalo placebo, 214 pacientů dostávalo 50 mg etanerceptu jednou týdně a 153 pacientů dostávalo 25 mg etanerceptu 2x týdně. Profil bezpečnosti a účinnosti těchto dvou léčebných režimů etanerceptu byly porovnatelné v 8. týdnu v ovlivnění známek a příznaků revmatoidní artritidy; údaje z 16. týdne ukázaly komparabilitu (non-inferiorita) těchto dvou režimů.

Dospělí pacienti s psoriatickou artritidou

Účinnost etanerceptu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii na 205 pacientech s psoriatickou artritidou. Pacienti byli ve věku mezi 18 a 70 lety a měli aktivní psoriatickou artritidu (minimálně 3 oteklé klouby a minimálně 3 bolestivé klouby) nejméně v některé z následujících forem: (1) Distální interfalangeální postižení (DIP); (2) Polyartikulární artritida (absence revmatoidních uzlíků a přítomnost psoriázy); (3) Arthritis mutilans; (4) Asymetrická psoriatická artritida; (5) Ankyulóza podobná spondylitidě. Pacienti také měli psoriatická ložiska o minimálním průměru 2 cm a větším.

Pacienti byli předtím léčeni nesteroidními antirevmatiky (86 %), DMARD (80 %) a kortikosteroidy (24 %). Pacienti, kteří byli současně léčeni methotrexátem (alespoň 2 měsíce), mohli pokračovat při stabilním dávkování methotrexátu ≤ 25 mg/týden. Dávky 25 mg etanerceptu (podloženo studii na stanovení dávek na pacientech s revmatoidní artritidou) nebo placebo byly podávány subkutánně 2x týdně po dobu 6 měsíců. Na konci dvojité zaslepené studie mohli pacienti vstoupit do rozšířené dlouhodobé otevřené studie v celkové délce až 2 roky.

Klinické odpovědi byly vyjádřeny jako % pacientů, u nichž bylo dosaženo odpovědi ACR 20, 50 a 70 a % pacientů se zlepšením podle kritérií odpovědi u psoriatické artritidy (PsARC). Souhrn výsledků ukazuje následující tabulka:

Odpovědi pacientů s psoriatickou artritidou v placebem kontrolované studii

Odpověď psoriatické artritidy		Procento pacientů	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	3. měsíc	15	59 ^b
	6. měsíc	13	50 ^b
ACR 50	3. měsíc	4	38 ^b
	6. měsíc	4	37 ^b
ACR 70	3. měsíc	0	11 ^b
	6. měsíc	1	9 ^c
PsARC	3. měsíc	31	72 ^b
	6. měsíc	23	70 ^b

^a 25 mg etanerceptu 2x týdně s.c.

^b $p < 0,001$, etanercept versus placebo

^c $p < 0,01$, etanercept versus placebo

U pacientů s psoriatickou artritidou léčených etanerceptem, byla klinická odpověď zřejmá od první návštěvy (po 4 týdnech) a přetrvávala po 6 měsíců léčeni. Etanercept byl signifikantně lepší než placebo ve všech charakteristikách aktivity onemocnění ($p < 0,001$) a odpovědi na samotnou léčbu etanerceptem a na společné podávání etanerceptu s methotrexátem byly podobné. Kvalita života pacientů s psoriatickou artritidou byla vždy hodnocena za použití HAQ indexu invalidity. Skóre indexu invalidity se signifikantně zlepšilo ve všech hodnocených obdobích u pacientů s psoriatickou artritidou léčených etanerceptem ve srovnání s pacienty léčenými placebem ($p < 0,001$).

Ve studii u pacientů s psoriatickou artritidou byly hodnoceny radiografické změny. Radiogramy rukou a zápěstí byly pořízeny při zahájení a po 6, 12 a 24 měsících. Hodnoty upraveného TSS po 12 měsících jsou uvedeny v následující tabulce. V analýze, ve které všichni pacienti, z jakéhokoli důvodu vyřazení ze studie, byli považováni za pacienty s progresí, bylo po 12 měsících ve skupině léčené etanerceptem vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS $\leq 0,5$), než ve srovnávací skupině léčené placebem (73 % vs. 47 %, $p \leq 0,001$). Účinek etanerceptu na radiografickou progresi přetrvával u pacientů, kteří pokračovali v léčbě během druhého roku. Zpomalení poškození periferních kloubů bylo pozorováno u pacientů se symetrickým polyartikulárním kloubním postižením.

Střední hodnota (SE) roční změny výchozích hodnot v celkovém Sharpově skóre

Čas	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. měsíc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardní chyba

^a $p = 0,0001$.

Léčení etanerceptem vedlo k fyzickému funkčnímu zlepšení ve dvojité zaslepené etapě studie a tento přínos přetrvával po dobu dlouhodobější expozice až po 2 roky.

Pro nízký počet pacientů ve studii není dostatečný průkaz účinnosti etanerceptu u pacientů s chorobou podobnou ankylozující spondylitidě a s mutilující artritidou doprovázející psoriatické artopatie.

U pacientů s psoriatickou artritidou nebyla provedena žádná studie pro použití dávkovacího režimu 50 mg jednou týdně. Průkaz účinnosti pro dávkovací režim jedenkrát týdně byl u této populace pacientů založen na údajích ze studie u pacientů s ankylozující spondylitidou.

Dospělí pacienti s ankylozující spondylitidou

Účinnost etanerceptu u ankylozující spondylitidy byla hodnocena ve 3 randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích, porovnávacích podávání etanerceptu 25 mg dvakrát týdně s placebem. Celkem bylo zařazeno 401 pacientů, z nichž 203 bylo léčeno etanerceptem. Nejrozsáhlejší z těchto studií (n = 277) zahrnovala pacienty ve věku od 18 do 70 let, kteří měli aktivní ankylozující spondylitidu definovanou na základě stupnice „visual analog scale“ (VAS) se skóre ≥ 30 u průměrné délky trvání a intenzity ranní ztuhlosti a VAS skóre ≥ 30 u nejméně dvou ze tří následujících parametrů: pacientovo celkové hodnocení; průměr VAS hodnot pro noční bolest zad a celkovou bolest zad; průměr 10 u otázek ze stupnice „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI). Pacienti léčení DMARD, NSAID nebo kortikosteroidy mohli pokračovat v jejich podávání ve stabilních dávkách. Do studie nebyli zařazeni pacienti s úplnou ankylozou páteře. 138 pacientům byla podávána dávka 25 mg etanerceptu (na základě studií pro stanovení dávky u pacientů s revmatoidní artritidou) nebo placebo subkutánně 2x týdně po dobu 6 měsíců.

Primárním měřítkem účinnosti (ASAS 20) bylo zlepšení o 20 a více % v alespoň 3 ze 4 domén (pacientovo celkové hodnocení, bolest zad, BASFI a zánět) „Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) a žádné zhoršení ve zbývajících doméně. U ASAS 50 a 70 odpovědi byla pro 50 procentní, resp. 70 procentní zlepšení použita stejná kritéria.

Léčba etanerceptem ve srovnání s placebem vedla k signifikantnímu zlepšení v ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 již 2 týdny po zahájení terapie.

Odpovědi pacientů s ankylozující spondylitidou v placebem kontrolované studii

Odpověď ankylozující spondylitidy	Procento pacientů	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 týdny	22	46 ^a
3 měsíce	27	60 ^a
6 měsíců	23	58 ^a
ASAS 50		
2 týdny	7	24 ^a
3 měsíce	13	45 ^a
6 měsíců	10	42 ^a
ASAS 70		
2 týdny	2	12 ^b
3 měsíce	7	29 ^b
6 měsíců	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanercept versus placebo

^b p = 0,002, etanercept versus placebo

U pacientů s ankylozující spondylitidou léčených etanerceptem byla klinická odpověď zřejmá od první návštěvy (po 2 týdnech) a přetrvávala po 6 měsíců léčení. Klinická odpověď byla podobná jak u pacientů léčených při zahájení dalšími léčivými, tak u těch, kteří žádnou další terapii nedostávali.

Obdobné výsledky byly zjištěny i ve dvou menších studiích u pacientů s ankylozující spondylitidou.

Ve čtvrté studii, která byla dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná, byly hodnoceny bezpečnost a účinnost 50 mg etanerceptu (dvě s.c. injekce po 25 mg) podaných jednou týdně a 25 mg etanerceptu podaných dvakrát týdně 356 pacientům s aktivní ankylozující spondylitidou. Profily bezpečnosti a účinnosti dávkovacích režimů 50 mg jednou týdně a 25 mg dvakrát týdně byly podobné.

Dospělí pacienti s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou

Účinnost etanerceptu u pacientů s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou (nr-AxSpa) byla hodnocena v randomizované, 12 týdenní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii. Studie hodnotila 215 dospělých pacientů (modifikovaná populace určená k léčbě „intent-to-treat“) s aktivním onemocněním nr-AxSpa (ve věku 18 až 49 let), definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace ASAS pro axiální spondylartritidu, avšak nesplňovali modifikovaná New York kritéria pro AS. Dále se vyžadovalo, aby měli pacienti nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na dvě či více NSAID. V dvojitě zaslepeném období dostávali pacienti etanercept v dávce 50 mg týdně nebo placebo po dobu 12 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti (ASAS 40) bylo 40% zlepšení v alespoň třech ze čtyř domén ASAS a žádné zhoršení ve zbývajících doméně. Po dvojitě zaslepeném období následovalo nezaslepené období, během něhož všichni pacienti dostávali etanercept v dávce 50 mg týdně až po dalších 92 týdnů. Při zahájení a ve 12. a 104. týdnu se provedlo zobrazení sakroiliakálního kloubu a páteře pomocí MR ke zhodnocení zánětu.

V porovnání s placebem vedla léčba etanerceptem k statisticky významnému zlepšení v ASAS 40, ASAS 20 a ASAS 5/6. Významné zlepšení bylo pozorováno také u ASAS částečné remise a BASDAI 50. Výsledky z 12. týdne jsou uvedeny v tabulce níže.

Odpověď z hlediska účinnosti v placebem kontrolované studii nr-AxSpa: procento pacientů, kteří dosáhli cílových parametrů

Dvojitě zaslepené klinické odpovědi v 12. týdnu	Placebo n = 106 až 109*	Etanercept n = 103 až 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS částečná remise	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Někteří pacienti neposkytli úplné údaje pro každý cílový parametr

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: p < 0,001, ^b: < 0,01 a ^c: < 0,05, v daném pořadí, mezi etanerceptem a placebem

V 12. týdnu došlo u pacientů užívajících etanercept k statisticky významnému zlepšení skóre SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) u sakroiliakálního kloubu (SIJ), na základě měření pomocí zobrazení MR. Upravená průměrná změna od výchozí hodnoty činila 3,8 u pacientů léčených etanerceptem (n = 95) oproti 0,8 u pacientů léčených placebem (n = 105) (p < 0,001). V týdnu 104 byla průměrná změna od výchozí hodnoty ve skóre SPARCC na základě měření pomocí zobrazení MR u všech pacientů užívajících přípravky etanercept 4,64 u SIJ (n=153) a 1,40 u páteře (n= 154).

Etanercept vykazoval statisticky významně větší zlepšení oproti placebo za období od zahájení studie do 12. týdne u většiny hodnocení kvality života souvisejících se zdravím a tělesnými funkcemi, včetně BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score a SF-36 Physical Component Score.

Klinická odpověď u pacientů s onemocněním nr-AxSpa, kterým byl podáván etanercept, byla zjevná při první návštěvě (2 týdny) a přetrvávala po celou dobu 2leté léčby. Zlepšení kvality života související se zdravím a tělesnými funkcemi rovněž přetrvávala po celou dobu 2leté léčby. Údaje z těchto 2 let neukázaly žádná nová bezpečnostní zjištění. V týdnu 104 progredovalo 8 pacientů do stupně 2 bilaterálního skóre RTG páteře podle modifikovaných Newyorských kritérií, svědčící pro axiální

formu spondyloartropatie.

Dospělí pacienti s ložiskovou psoriázou

Etanercept se doporučuje podávat pacientům definovaným v bodu 4.1. Pacienti „bez léčebné odpovědi“ jsou v cílové populaci definováni nedostatečnou odpovědí (PASI < 50 nebo PGA méně než dobrý), nebo zhoršením nemoci v průběhu léčeni, pokud byli léčeni minimálně třemi nejvýznamnějšími dostupnými způsoby celkové terapie, a dostávali přiměřené dávky po dostatečnou dobu k vyhodnocení odpovědi.

Účinnost etanerceptu v porovnání s jinými způsoby celkové terapie u pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou (reagující na jiné způsoby celkové terapie) nebyla ve studiích vyhodnocována přímo porovnáním etanerceptu s jinými způsoby celkovými terapiemi. Místo toho byly vyhodnoceny bezpečnost a účinnost ve čtyřech randomizovaných dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Primárním kritériem účinnosti ve všech čtyřech studiích byl podíl pacientů v každé léčebné skupině, kteří dosáhli po 12 týdnech PASI 75 (tj. minimálně 75% zlepšení ve skóre Psoriasis Area and Severity Index oproti výchozí hodnotě).

Studie 1 byla studií 2. fáze klinického hodnocení u pacientů ve věku ≥ 18 let s aktivní, ale klinicky stabilní, ložiskovou psoriázou na ploše $\geq 10\%$ povrchu těla (BSA). 112 pacientů bylo randomizováno do skupiny, která dostávala dávku 25 mg etanerceptu (n = 57) nebo placebo (n = 55) 2x týdně po dobu 24 týdnů.

Studie 2 hodnotila 652 pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou při použití stejných zařazovacích kritérií jako studie 1 spolu s minimální psoriatickou plochou a indexem závažnosti (PASI) 10 při screeningu. Etanercept byl podáván po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců v dávkách 25 mg 1 x týdně, 25 mg 2x týdně nebo 50 mg 2x týdně. V období prvních 12 týdnů dvojitě zaslepené terapie dostávali pacienti placebo nebo jednu z výše uvedených dávek etanerceptu. Po 12 týdnech léčeni začali dostávat pacienti v placebové skupině zaslepený etanercept (25 mg 2x týdně); pacienti v aktivně léčených skupinách pokračovali až do 24. týdne v dávkách podle skupin, do nichž byli původně randomizováni.

Studie 3 hodnotila 583 pacientů a měla stejná zařazovací kritéria jako studie 2. Pacienti v této studii dostávali po dobu 12 týdnů 2x týdně etanercept v dávkách 25 mg, nebo 50 mg, nebo placebo. Potom po dobu následujících 24 týdnů dostávali všichni pacienti nezaslepený etanercept v dávkách 25 mg 2x týdně.

Studie 4 hodnotila 142 pacientů a měla podobná zařazovací kritéria jako studie 2 a 3. Pacienti v této studii dostávali po dobu 12 týdnů jednou týdně dávku 50 mg etanerceptu nebo placebo, a potom po dobu následujících 12 týdnů dostávali všichni pacienti nezaslepený etanercept v dávce 50 mg jednou týdně.

Ve studii 1 měla skupina léčená etanerceptem signifikantně vyšší podíl pacientů s klinickou odpovědí PASI 75 ve 12. týdnu (30 %) v porovnání se skupinou léčenou placebem (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týdnech dosáhlo PASI 75 56 % pacientů ve skupině léčené etanerceptem v porovnání s 5 % pacientů léčených placebem. Klíčové výsledky studií 2, 3 a 4 jsou uvedeny níže.

Odovědi pacientů s psoriázou ve studiích 2, 3 a 4

Odpověď (%)	Studie 2				Studie 3			Studie 4			
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg dvakrát týdně	50 mg dvakrát týdně	25 mg dvakrát týdně	50 mg dvakrát týdně		50 mg jednou týdně	50 mg jednou týdně			
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
12. týden	12. týden	24. týden ^a	12. týden	24. týden ^a	12. týden	12. týden	12. týden	12. týden	12. týden	24. týden ^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 , čistá nebo téměř čistá	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ porovnávalo s placebem

^a Ve studii 2 a 4 nebylo ve 24. týdnu provedeno statistické porovnání s placebem, protože skupina původně léčená placebem začala dostávat od 13. do 24. týdne etanercept v dávce 25 mg 2x týdně nebo 50 mg jednou týdně.

^b Dermatologist Static Global Assessment. Čistá nebo téměř čistá je definována jako 0 nebo 1 na stupnici 0 až 5.

U pacientů s ložiskovou psoriázou, kteří dostávali etanercept, byly zjevné signifikantní odpovědi v porovnání s placebem v době první kontroly (2 týdny) a přetrvávaly po 24 týdnů léčeni.

Studie 2 měla také období po vysazení terapie, kdy bylo léčení ukončeno ve 24. týdnu u pacientů, kteří dosáhli zlepšení PASI minimálně o 50 %. U pacientů byl sledován výskyt rebound fenoménu (PASI ≥ 150 % od úvodní hodnoty) a doba do relapsu (definován jako ztráta nejméně poloviny zlepšení dosaženého ve 24. týdnu v porovnání s úvodní hodnotou). V období po ukončení léčení se symptomy psoriázy postupně vrátily s průměrnou dobou 3 měsíce do relapsu onemocnění. Nebyl pozorován rebound fenomén ani závažné nežádoucí účinky spojené s psoriázou. Existují některé důkazy podporující prospěšnost opakované terapie etanerceptem u pacientů, kteří od počátku odpovídají na léčení.

Ve studii 3 si většina pacientů (77 %), kteří byli původně randomizováni do skupiny léčené 50 mg etanerceptu 2x týdně a měli od 12. týdne snížené dávky na 25 mg 2x týdně, udržela odpověď PASI 75 do 36. týdne. U pacientů léčených po celou dobu studie dávkami 25 mg 2x týdně, se mezi 12. a 36. týdnem odpověď PASI 75 postupně zlepšovala.

Ve studii 4 měla etanerceptem léčená skupina pacientů vyšší podíl pacientů s klinickou odpovědí PASI 75 ve 12. týdnu (38 %) v porovnání se skupinou léčenou placebem (2 %) ($p < 0,0001$). U pacientů léčených po celou dobu studie dávkami 50 mg jednou týdně, se odpověď i nadále zlepšovala a ve 24. týdnu dosáhla u 71 % PASI 75.

V dlouhodobých otevřených studiích (až 34 měsíců), v nichž byl etanercept podáván nepřetržitě, byly udrženy klinické odpovědi a bezpečnost byla srovnatelná s krátkodobými studiemi.

Analýza údajů z klinických studií neprokázala žádné charakteristiky základního onemocnění, které by napomohly klinikům ve výběru nejvhodnější možnosti dávkování (přerušované nebo kontinuální). Proto musí být výběr přerušované nebo kontinuální terapie založen na lékařském posouzení a na individuálních potřebách pacienta.

Protilátky proti etanerceptu

V séru některých osob léčených etanerceptem byly zjištěny protilátky proti etanerceptu. Všechny tyto protilátky byly non-neutralizační a jejich výskyt byl zpravidla dočasný. Zdá se, že mezi vznikem protilátek, klinickou odpovědí ani nežádoucími účinky není žádná souvislost.

Pediatrická populace

Dětsí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou

Bezpečnost a účinnost etanerceptu byla hodnocena ve studii sestávající ze dvou částí u 69 dětí s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy, které měly různé typy nástupu juvenilní idiopatické artritidy (polyartritida, oligoartritida, systémová artritida). Do studie byli zařazeni pacienti od 4 do 17 let se středně těžkou až těžkou aktivní juvenilní idiopatickou artritidou s polyartikulárním průběhem, refrakterní na nebo netolerující léčbu methotrexátem, kteří nadále dostávali stabilní dávku jednoho nesteroidního antirevmatika a/nebo prednisonu (< 0,2 mg/kg/den nebo maximálně 10 mg). V části I dostávali všichni pacienti etanercept v dávce 0,4 mg/kg (max. 25 mg v dávce) s.c. 2x týdně. V části II byli pacienti s klinickou odpovědí v devadesátém dni randomizováni, a buď zůstali na etanerceptu nebo dostávali placebo po dobu 4 měsíců a byli hodnoceni pro znovuzplanutí nemoci. Odpovědi byly posuzovány podle měřítka ACR Pedi 30, charakterizované jako zlepšení o 30 % ve třech a více ze šesti základních kritérií JRA a zhoršení o 30 % maximálně u jednoho ze šesti základních kritérií JRA, zahrnujících počet aktivních kloubů, omezení pohybu, celkové hodnocení lékařem a pacientem/rodičem, funkční vyšetření a rychlost sedimentace erytrocytů. Vzplanutí nemoci bylo definováno jako zhoršení o 30 % ve třech ze šesti základních kritérií JRA a zlepšení o 30% u nejméně jednoho ze šesti základních kritérií JRA a přítomnost nejméně 2 aktivních kloubů.

V části I této studie vykázalo 51 z 69 pacientů (74 %) klinickou odpověď a vstoupilo do části II. V části II bylo pozorováno vzplanutí nemoci u 6 z 25 pacientů (24 %) pokračujících v léčbě etanerceptem ve srovnání s 20 z 26 pacientů (77 %), kteří dostávali placebo ($p = 0,007$). Od zahájení části II uplynulo ve skupině léčené etanerceptem průměrně 116 dnů do znovuzplanutí nemoci a u pacientů v placebové skupině průměrně 28 dnů. Z pacientů, u kterých byla zaznamenána klinická odpověď v 90. dni a kteří vstoupili do pokračovací fáze II, se část z těch zůstávajících na terapii etanerceptem od 3. do 7. měsíce dále zlepšovala, zatímco ti, kteří dostávali placebo, nezaznamenali zlepšení.

V otevřené pokračovací studii zaměřené na bezpečnost bylo léčeno etanerceptem 58 dětských pacientů z výše uvedené studie (ve věku od 4 let v době zařazení) po dobu 10 let. Míra závažných nežádoucích příhod a závažných infekcí se dlouhodobou expozicí nezvýšila.

Dlouhodobá bezpečnost etanerceptu v monoterapii ($n = 103$), etanerceptu s methotrexátem ($n = 294$) nebo methotrexátu v monoterapii ($n = 197$) byla hodnocena po dobu až 3 let v registru 594 dětí s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 2 až 18 let, z nichž 39 bylo ve věku 2 až 3 let. Celkově byly častěji hlášeny infekce u pacientů léčených etanerceptem ve srovnání se samotným methotrexátem (3,8 % vs. 2 %) a infekce související s použitím etanerceptu byly závažnějšího charakteru.

V jiné otevřené jednoramenné studii bylo léčeno etanerceptem v dávce 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) podávané jednou týdně po dobu 12 týdnů, 60 pacientů s rozšířenou oligoartritidou (15 pacientů ve věku od 2 do 4 let, 23 pacientů ve věku od 5 do 11 let a 22 pacientů ve věku od 12 do 17 let), 38 pacientů s artritidou spojenou s entezitidou (ve věku od 12 do 17 let) a 29 pacientů s psoriatickou artritidou (ve věku od 12 do 17 let). V každé z těchto subtypů JIA většina pacientů vyhověla ACR Pedi 30 kritériím a prokázala zlepšení klinického stavu splněním sekundárních cílů studie - jako je počet citlivých kloubů a celkové hodnocení stavu lékařem. Bezpečnostní profil byl konzistentní s výsledky předchozích JIA studií.

Nebyly provedeny studie hodnotící účinek pokračování léčby etanerceptem u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou, u nichž nedošlo ke klinické odpovědi do 3 měsíců od zahájení léčby

etanerceptem. Navíc nebyly provedeny studie hodnotící účinek ukončení nebo snížení doporučené dávky etanerceptu po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Dětsí pacienti s ložiskovou psoriázou

Účinnost etanerceptu byla hodnocena v randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 211 dětských pacientů ve věku od 4 do 17 let se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou (definovanou sPGA skórem ≥ 3 , zahrnujících ≥ 10 % BSA a PASI ≥ 12). Vybraní pacienti měli v anamnéze fototerapii nebo celkovou terapii, nebo neodpovídali dostatečně na topickou terapii.

Pacienti dostávali etanercept 0,8 mg/kg (až do 50 mg) nebo placebo jednou týdně po 12 týdnů. Ve 12. týdnu mělo pozitivní odpověď účinnosti (tj. PASI 75) více pacientů randomizovaných do skupiny léčené etanerceptem než randomizovaných do skupiny léčené placebem.

Výsledky studie u ložiskové psoriázy dětí po 12 týdnech

	Etanercept 0,8 mg/kg jednou týdně (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA "čistý" nebo "minimální", n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Zkratky: sPGA-statické celkové lékařské hodnocení

a. $p < 0,0001$ v porovnání s placebem

Po 12 týdenní dvojité zaslepené léčebné periodě dostávali všichni pacienti etanercept 0,8 mg/kg (až do 50 mg) jednou týdně po dobu dalších 24 týdnů. V průběhu otevřené periody byly pozorovány podobné odpovědi jako ve dvojité zaslepené periodě.

V průběhu randomizované periody vysazení léku signifikantně více pacientů přerandomizovaných do skupiny léčené placebem zaznamenalo relaps choroby (ztráta odpovědi PASI 75) v porovnání s pacienty přerandomizovaných do skupiny léčené etanerceptem. Při pokračující léčbě odpovědi přetrvávaly až 48 týdnů.

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost etanerceptu v dávce 0,8 mg/kg (až do 50 mg) podávaného jednou týdně byla hodnocena v otevřené rozšířené studii na 181 pediatrických subjektech s ložiskovou psoriázou v celkové délce až 2 roky následující po výše uvedené 48 týdenní studii. Dlouhodobé zkušenosti s užíváním etanerceptu byly obecně srovnatelné s původní 48 týdenní studií a neukázaly žádná nová bezpečnostní zjištění.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnoty etanerceptu v séru byly určovány metodou enzymatické imunoanalýzy (ELISA), která může detekovat ELISA-reaktivní degradační produkty, jakož i původní látku.

Absorpce

Etanercept je pomalu absorbován z místa subkutánní injekce a po jednotlivé dávce dosahuje maximální koncentraci přibližně po 48 hodinách. Absolutní biologická dostupnost je 76 %. Při dávkování 2x týdně se očekávají ustálené koncentrace, které jsou přibližně dvakrát tak vysoké než koncentrace zjištěné po jednotlivé dávce. Průměrná maximální sérová koncentrace po podání jednotlivé subkutánní dávky 25 mg etanerceptu zdravým dobrovolníkům dosahovala $1,65 \pm 0,66$ $\mu\text{g/ml}$ a plocha pod křivkou byla $235 \pm 96,6$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Profily středních hodnot koncentrací v ustáleném stavu u pacientů s revmatoidní artritidou, léčených 50 mg etanerceptu jednou týdně ($n = 21$) vs. 25 mg etanercept 2x týdně ($n = 16$) byly C_{max} 2,4 mg/l vs.

2,6 mg/l, C_{\min} byly 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l a parciální AUC byla 297 mg*h/l vs. 316 mg*h/l. V otevřené jednodávkové dvou režimové zkřížené studii na zdravých dobrovolnících byl shledán etanercept podávaný v jednotlivé injekci 50 mg/ml bioekvivalentním se dvěma jednotlivými injekcemi po 25 mg/ml podanými současně.

V populační farmakokinetické analýze pacientů s ankylozující spondylitidou byly ustálené stavy AUCs etanerceptu 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ pro 50 mg etanerceptu jednou týdně ($n = 154$) a 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ pro 25 mg etanerceptu dvakrát týdně ($n = 148$).

Distribuce

Závislost koncentrace etanerceptu na čase zobrazuje biexponenciální křivka. Celkový distribuční objem etanerceptu je 7,6 l, zatímco distribuční objem v ustáleném stavu je 10,4 l.

Eliminace

Etanercept je pomalu vylučován z organismu. Poločas eliminace je dlouhý, přibližně 70 hodin. Clearance je u pacientů s revmatoidní artritidou přibližně 0,066 l/h, tj. o něco nižší než hodnota 0,11 l/h pozorovaná u zdravých dobrovolníků. Navíc farmakokinetika etanerceptu u pacientů s revmatoidní artritidou, u pacientů s ankylozující spondylitidou a u pacientů s ložiskovou psoriázou je podobná.

Není zjevný rozdíl ve farmakokinetice u žen a mužů.

Linearita

Závislost na dávce nebyla formálně hodnocena, ale v dávkovém rozmezí není zřejmé nasycení clearance.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

I když po podání radioaktivně značeného etanerceptu zdravým dobrovolníkům i pacientům byla radioaktivita vylučována močí, u pacientů s akutním renálním selháním nebyla pozorována zvýšená koncentrace etanerceptu. Renální porucha by tedy neměla vyžadovat změnu dávkování.

Porucha funkce jater

U pacientů s akutním jaterním selháním nebyla pozorována zvýšená koncentrace etanerceptu. Jaterní porucha by tedy neměla vyžadovat změnu dávkování.

Starší pacienti

Vliv pokročilého věku na koncentrace etanerceptu v séru byl zkoumán populační farmakokinetickou analýzou. Clearance a objem zjištěné u pacientů ve věku od 65 do 87 let byly podobné hodnotám stanoveným u pacientů, kteří byli mladší než 65 let.

Pediatrická populace

Dětsí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou

V klinické studii byl etanercept podáván 69 pacientům (ve věku od 4 do 17 let) s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy v dávce 0,4 mg etanerceptu/kg 2x týdně po dobu 3 měsíců. Profily sérové koncentrace byly podobné těm, které byly zjištěny u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou. Nejmladší děti (4 roky) měly sníženou clearance (zvýšily clearance, když normalizovaly svoji hmotnost) ve srovnání se staršími dětmi (12 let) a s dospělými. Simulace dávkování naznačuje, že zatímco starší děti (od 10 do 17 let) mají hladiny v séru bližší hladinám, které byly stanoveny u dospělých, mladší děti mají hladiny zřetelně nižší.

Dětsí pacienti s ložiskovou psoriázou

Dětským pacientům s ložiskovou psoriázou (věk od 4 do 17 let) byl podáván etanercept 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg za týden) jednou týdně až po dobu 48 týdnů. Střední hodnoty sérových

koncentrací v ustáleném stavu byly od 1,6 do 2,1 µg/ml v týdnech 12, 24 a 48. Tyto střední hodnoty koncentrací u dětských pacientů s ložiskovou psoriázou byly podobné koncentracím pozorovaným u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (léčených 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týdně až do maximální dávky 50 mg za týden). Tyto střední koncentrace byly podobné jako u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou léčenou 25 mg etanerceptu dvakrát týdně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích s etanerceptem nebyla zjevná žádná dávka limitující toxicita ani toxicita v cílových orgánech. Podle výsledků celé řady studií *in vitro* a *in vivo* je etanercept považován za negenotoxický. Studie karcinogenity a standardní hodnocení fertility a postnatální toxicity nebyly s etanerceptem provedeny v důsledku zjištění vzniku neutralizujících protilátek u hlodavců.

Etanercept nevyvolal úmrtí ani zjevné příznaky toxicity u myši nebo potkanů po podání jednotlivé dávky 2 000 mg/kg subkutánně nebo jednotlivé dávky 1 000 mg/kg intravenózně. Etanercept nevykazoval toxicitu limitující velikost dávky nebo orgánovou toxicitu u opic druhu cynomolgus po podávání 2x týdně subkutánně po 4 nebo 26 po sobě jdoucích týdnů v dávce 15 mg/kg, což vedlo k sérovým koncentracím podle velikosti plochy pod křivkou více než 27x vyšším než zjištěným u lidí po doporučené dávce 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza
Chlorid sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po vyjmutí injekční stříkačky z chladničky počkejte přibližně 30 minut, až dosáhne roztok přípravku Benepali v injekční stříkačce pokojové teploty. Neohřívejte žádným jiným způsobem. Následně se doporučuje přípravek Benepali ihned použít.

Přípravek Benepali lze jednorázově po dobu až čtyř týdnů uchovávat při teplotě maximálně do 25 °C; po této době nesmí být znovu uchováván v chladu (v chladničce). Přípravek Benepali musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Předplněná injekční stříkačka z čirého skla (typ I) s jehlou z nerezové oceli, krytkou jehly z pryže a pryžového táhla obsahující 0,51 ml roztoku.

Přípravek Benepali je dostupný v baleních obsahujících 4 předplněné injekční stříkačky, balení s více kusy obsahující 8 (2 balíčky po 4) předplněných injekčních stříkaček a balení s více kusy obsahující 24 (6 balíčků po 4) předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Před použitím počkejte, než přípravek Benepali v předplněné injekční stříkačce pro jedno použití dosáhne pokojové teploty (přibližně 30 minut). Po dobu než předplněná injekční stříkačka dosáhne pokojové teploty, se nemá snímat kryt jehly. Roztok má být čirý až mírně opalescentní, bezbarvý nebo světle žlutý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu.

Úplný návod na podání je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „Návod k použití“.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. ledna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.