

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Benepali 25 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

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).

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  $325 \pm 35$  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.

## Psoriatická artritida

Léčba 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*

Léčba 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

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

## Ložisková psoriáza u dětí

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba přípravkem Benepali má být zahájena a prováděna pod dohledem lékaře specializovaného na diagnostiku 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 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. Pokračování v léčbě je třeba pečlivě zvážit 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. Léčba přípravkem Benepali má pokračovat až dodosažení 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 léčba ukončena. Je-li indikována opakovaná léčba přípravkem Benepali, má se dodržet výše uvedená délka léčby. 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. Z tohoto důvodu 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, nemají přípravek Benepali dostávat. Pokud je potřeba podat alternativní dávku, májí se použít 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.

Bezpečnost a účinnost přípravku etanercept u dětí ve věku do 2 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### 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 obecně použití etanerceptu vhodné.

### 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 indikována opakovaná léčba 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 než 6 let v indikaci ložiskové psoriázy není obecně použití etanerceptu vhodné.

## 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“.

Podrobné pokyny ohledně neúmyslných chyb v dávkování nebo v časovém rozvrhu, včetně vynechání dávky, jsou k dispozici v příbalové informaci, bod 3.

### **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**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného 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 léčby přípravkem Benepali musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní a inaktivní (latentní) tuberkulózu. Toto vyšetření má 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 karty pacienta. Předepisujícím 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 léčby 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, léčba přípravkem Benepali musí být okamžitě přerušena 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 leukemie. Zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukemie 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, leukemie 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

Léčba 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 anemie, 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 vyšetřeni, 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 systémové 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 léčbě 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 léčbě 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 léčbě Wegenerovy granulomatózy.

## Hypoglykemie u pacientů s léčbou diabetu

U pacientů léčených antidiabetiky byly po zahájení léčby etanerceptem hlášeny případy hypoglykemie. 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, nebyly ve srovnání s mladšími pacienty, ve studii fáze 3 u revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy, 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).

## Přípravek Benepali obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 25 mg, to znamená, že 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 tato kombinace 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 se 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 zvážit používání vhodné antikoncepce k zabránění otěhotnění v průběhu léčby a tři týdny po ukončení léčby přípravkem Benepali.

### Těhotenství

Toxikologické studie na potkanech a králících neodhalily žádné poškození plodu nebo narozených mláďat etanerceptem. Účinky etanerceptu na výsledek těhotenství byly hodnoceny ve dvou observačních kohortových studiích. Vyšší frekvence závažných vrozených vad byla pozorována v observační studii porovávající těhotenství vystavená etanerceptu (n = 370) během prvního trimestru s těhotenstvími nevystavenými etanerceptu či jiným antagonistům TNF (n = 164) (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. V jiné observační mezinárodní registrové studii, která porovnávala riziko nežádoucího výsledku těhotenství u žen vystavených etanerceptu během prvních 90 dní těhotenství (n = 425) a u žen vystavených nebiologickým léčivým přípravkům (n = 3 497), nebylo zaznamenáno zvýšené riziko závažných vrozených vad (neadjustovaný poměr šancí [OR] = 1,22, 95% CI: 0,79–1,90; adjustovaný OR = 0,96, 95% CI: 0,58–1,60 po adjustaci z hlediska země, onemocnění matky, parity, věku matky a kouření v časně fázi těhotenství). Z této studie nevyplývalo ani zvýšené riziko menších vrozených vad, předčasného porodu, porodu mrtvého plodu nebo infekcí v průběhu prvního roku života u kojenců narozených ženám, které byly během těhotenství vystaveny etanerceptu. Přípravek Benepali se smí během těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné.

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

U kojících potkanů se etanercept po subkutánním podání vylučoval do mléka a objevil se v séru mláďat. Omezené informace z publikované literatury ukazují, že v lidském mléku byly zjištěny nízké hladiny etanerceptu. Použití etanerceptu v období kojení lze zvážit, je nutno vzít v úvahu prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby pro matku.

Očekává se, že systémová expozice u kojených dětí bude nízká, protože etanercept se do značné míry rozkládá v gastrointestinálním traktu, ale k dispozici jsou pouze omezené údaje ohledně systémové expozice u kojených dětí. Podávání živých vakcín (např. BCG) kojenému dítěti, když matka dostává etanercept, lze proto zvážit 16 týdnů po ukončení kojení (nebo dříve, pokud hladiny etanerceptu v séru dítěte nejsou detekovatelné).

## 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**

Přípravek etanerceptu nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **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), bolest hlavy, 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 anemie. 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 přehled nežádoucích účinků

Následující přehled nežádoucích účinků je založen na zkušenostech z klinických studií a postmarketingových zkušenostech.

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 ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10000	Není známo (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 (zahrnující cysty a polypy)			Nemelanomový karcinom kůže* (viz bod 4.4)	Maligní melanom (viz bod 4.4), lymfom, leukemie		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4), Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	Pancytopenie*	Aplastická anemie*	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	Bolest hlavy			Demyelinizace CNS připomínající roztroušenou sklerózu nebo lokalizované případy demyelinizace, jako např. zánět n. opticus nebo transverzální myelitida (viz bod 4.4), periferní demyelinizační stavy včetně syndromu Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, demyelinizační polyneuropatie a multifokální neuropatie motoneuronů (viz bod 4.4),		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
				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)*		
Gastrointestinální poruchy			Zánětlivé onemocnění střev			
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, psoriatické vyrážky,	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 erythematoses, subkutní kožní lupus erythematoses, lupus-like syndrom		
Poruchy ledvin a močových cest				Glomerulonefritida		
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 léčeni, 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 plísňe. 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 sepsi.

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 *Candida*, *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 autoprotilátky. 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 placeba). 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 autoprotilátek ve spojení s lupus-like syndromem nebo exantémem, které klinicky a bioticky 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*

Ve dvojitě 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“). Ve dvojitě 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.

### *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/m<sup>2</sup>, po níž následovala subkutánní dávka 16 mg/m<sup>2</sup> 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- $\alpha$ )  
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 inhibítorem 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 inhibítory 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, ze dvou studií 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 měsících; 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 placeba 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

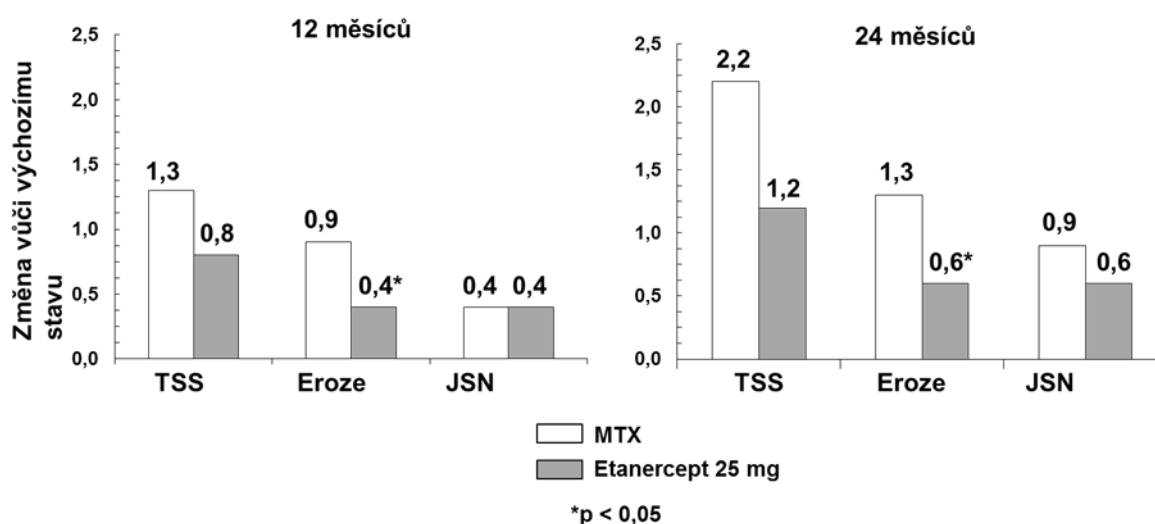
klinického hodnocení pacienti každé 3 měsíce vyplňovali dotazník zdravotního hodnocení (HAQ), který zahrnoval otázky na invaliditu, vitalitu, duševní zdraví, celkový zdravotní stav a oblasti zdravotního stavu, které mají spojitost s artritidou. U pacientů léčených etanerceptem došlo po 3 a 6 měsících 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 porovnáována 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 léčeni 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 porovnáována 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 <sup>a</sup>	ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % <sup>†, Φ</sup>
	ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % <sup>†, Φ</sup>
	ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % <sup>†, Φ</sup>
DAS	(Skóre <sup>b</sup> ) Výchozí	5,5	5,7	5,5
	(Skóre <sup>b</sup> ) v 52. týdnu	3,0	3,0	2,3 <sup>†, Φ</sup>
	Remise <sup>c</sup>	14 %	18 %	37 % <sup>†, Φ</sup>
HAQ	Výchozí	1,7	1,7	1,8
	52. týden	1,1	1,0	0,8 <sup>†, Φ</sup>

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

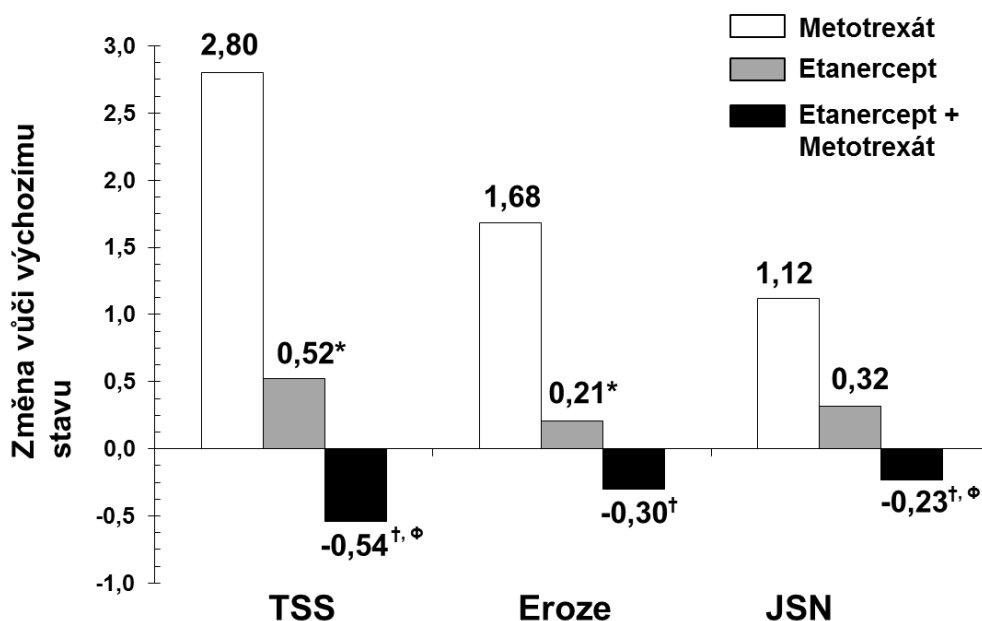
b Hodnoty DAS představují střední hodnoty.

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 progresu (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 progresu 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) Ankylóza 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  $\leq 25$  mg/týden. Dávky 25 mg etanerceptu (podloženo studiemi na stanovení dávek na pacientech s revmatoidní artritidou) nebo placebo byly podávány subkutánně 2x týdně po dobu 6 měsíců. Na konci dvojitě 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 <sup>a</sup> n = 101
ACR 20	3. měsíc	15	59 <sup>b</sup>
	6. měsíc	13	50 <sup>b</sup>
ACR 50	3. měsíc	4	38 <sup>b</sup>
	6. měsíc	4	37 <sup>b</sup>
ACR 70	3. měsíc	0	11 <sup>b</sup>
	6. měsíc	1	9 <sup>c</sup>
PsARC	3. měsíc	31	72 <sup>b</sup>
	6. měsíc	23	70 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 25 mg etanerceptu 2x týdně s.c.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , etanercept versus placebo

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ , 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 léčení 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**

<b>Čas</b>	<b>Placebo (n = 104)</b>	<b>Etanercept (n = 101)</b>
12. měsíc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

SE = standardní chyba

<sup>a</sup>  $p = 0,0001$ .

Léčení etanerceptem vedlo k fyzickému funkčnímu zlepšení ve dvojitě 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 artritidy.

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, porovnávajících 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  $\geq 30$  u průměrné délky trvání a intenzity ranní ztuhlosti a VAS skóre  $\geq 30$  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 doménách. U ASAS 50 a 70 odpovědí 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
<b>ASAS 20</b>		
2 týdny	22	46 <sup>a</sup>
3 měsíce	27	60 <sup>a</sup>
6 měsíců	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50</b>		
2 týdny	7	24 <sup>a</sup>
3 měsíce	13	45 <sup>a</sup>
6 měsíců	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70</b>		
2 týdny	2	12 <sup>b</sup>
3 měsíce	7	29 <sup>b</sup>
6 měsíců	5	28 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001, etanercept versus placebo

<sup>b</sup> 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

#### Studie 1

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. Ve 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 sakroiliakálních kloubů 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.

## Odpořev' z hlediska ůinnosti v placebem kontrolovaně studii nr-AxSpa: procento pacientů, kteří dosáhli cílových parametrů

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

\*Někteří pacienti neposkytli ůplně ůdaje pro kařký cílový parametr

\*\*ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

\*\*\*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

V 12. tůdnu došlo u pacientů ůžívajících 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 tůdnu 104 byla průměrná změna od výchozí hodnoty ve skóre SPARCC na základě měření pomocí zobrazení MR u všech pacientů ůžívajících přípravek etanercept 4,64 u SIJ (n=153) a 1,40 u páteře (n= 154).

Etanercept vykazoval statisticky významně větší zlepšení oproti placebu za období od zahájení studie do 12. tůdne 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 tůdny) a přetrvala po celou dobu 2leté léčby. Zlepšení kvality života související se zdravím a tělesnými funkcemi rovněž přetrvala po celou dobu 2leté léčby. ůdaje z těchto 2 let neukázaly žádná nová bezpečnostní zjištění. V tůdnu 104 progredovalo 8 pacientů do stupně 2 bilaterálního skóre RTG páteře podle modifikovaných Newyorských kritérií, svědčící pro axiální formu spondyloartropatie.

### Studie 2

Tato multicentrická, otevřená studie fáze 4 se 3 obdobími hodnotila vysazení a opakování léčby přípravkem etanercept u pacientů s aktivním onemocněním nr-AxSpa, kteří po 24 tůdnech léčby dosáhli adekvátní odpovědi (inaktivní onemocnění definované jako skóre aktivity onemocnění ankylozující spondylitidy (ASDAS) C-reaktivní protein (CRP) méně než 1,3).

Celkem 209 dospělých pacientů s aktivním onemocněním nr-AxSpa (ve věku 18 až 49 let), definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace Mezinárodní společnosti pro hodnocení spondyloartritidy (ASAS) pro axiální spondyloartritidu (avšak nesplňovali modifikovaná New York kritéria pro AS), měli pozitivní nález při zobrazení MR (aktivní záněť při zobrazení MR silně vypovídající o sakroileitidě spojené s SpA) a/nebo pozitivní hsCRP (definované jako vysoce senzitivní C-reaktivní protein [hsCRP] > 3 mg/l) a aktivní příznaky definované pomocí skóre ASDAS CRP vyšší než nebo rovno 2,1 při screeningové návštěvě, dostávali v 1. období nezaslepeně přípravek etanercept v dávce 50 mg tůdně plus stabilní základní léčbu NSAID v optimální tolerované protizánětlivé dávce po dobu 24 tůdnů. Dále se vyřadovalo, aby měli pacienti nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na dvě či více NSAID. Ve 24. tůdnu dosáhlo inaktivního onemocnění 119 (57 %) pacientů; ti vstoupili do 2. období 40tůdenní fáze vysazení léčby, kdy pacienti přerušili léčbu etanerceptem, ale dále pokračovali v základní léčbě NSAID. Primárním měřítkem ůinnosti byl výskyt vzplanutí (definovaný jako skóre ASDAS rychlost sedimentace erytrocytů (ESR) vyšší než nebo rovno 2,1) do 40 tůdnů po

vysazení přípravku etanercept. U pacientů, u nichž došlo ke vzplanutí, byla léčba přípravkem etanercept opakována s dávkou 50 mg týdně po dobu 12 týdnů (3. období).

Ve 2. období se podíl pacientů, u nichž došlo k  $\geq 1$  vzplanutí, zvýšil z 22 % (25/112) ve 4. týdnu na 67 % (77/115) ve 40. týdnu. Celkově ke vzplanutí v kterémkoli časovém bodě do 40 týdnů po vysazení léčby přípravkem etanercept došlo u 75 % (86/115) pacientů.

Hlavním sekundárním cílem studie 2 bylo vyhodnotit dobu do vzplanutí po vysazení léčby přípravkem etanercept a dodatečně porovnat dobu do vzplanutí s pacienty ze studie 1, kteří splňovali požadavky na vstup do fáze vysazení léčby ve studii 2 a pokračovali v léčbě přípravkem etanercept.

Medián doby do vzplanutí po vysazení léčby přípravkem etanercept byl 16 týdnů (95% CI: 13–24 týdnů). Během ekvivalentních 40 týdnů jako ve 2. období studie 2 došlo ke vzplanutí u méně než 25 % pacientů ve studii 1, u nichž nebyla léčba vysazena. Doba do vzplanutí u pacientů, u nichž byla léčba přípravkem etanercept přerušena (studie 2), byla statisticky významně kratší v porovnání s pacienty, kteří dostávali kontinuální léčbu etanerceptem (studie 1),  $p < 0,0001$ .

Z 87 pacientů, kteří vstoupili do 3. období a byli opakovaně léčeni přípravkem etanercept v dávce 50 mg týdně po dobu 12 týdnů, 62 % (54/87) znovu dosáhlo inaktivního onemocnění, přičemž 50 % z nich ho dosáhlo do 5 týdnů (95% CI: 4–8 týdnů).

#### *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 léčby, pokud byli léčeni minimálně jedním ze tří nejvýznamnějších dostupných způsobů 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  $\geq 18$  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 léčby 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 skupiny, 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 nezáslepený 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.

#### Odpovědi 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 <sup>a</sup>	12. týden	24. týden <sup>a</sup>	12. týden	12. týden	12. týden	12. týden	12. týden	24. týden <sup>a</sup>	
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 <sup>b</sup> , čistá nebo téměř čistá	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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  $\geq 150$  % 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

##### *Pediatrickí 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 kriterií JRA a zhoršení o 30 % maximálně u jednoho ze šesti základních kriterií 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 kriterií JRA a zlepšení o 30 % u nejvýše jednoho ze šesti základních kriterií 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 nezvyšila.

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 ( $n = 127$ ) 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 (EO, extended oligoarthritis) (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.

Ze 127 pacientů v parentální studii se 109 pacientů zúčastnilo otevřené prodloužené studie a bylo sledováno po dobu dalších 8 let, tedy celkem až 10 let. Na konci prodloužené studie 84/109 (77 %) pacientů dokončilo studii; zatímco 27 (25 %) aktivně užívalo přípravek etanercept, 7 (6 %) ukončilo léčbu v důsledku nízké aktivity/neaktivního onemocnění; 5 (5 %) znovu zahájilo léčbu přípravkem etanercept po předchozím vysazení léčby; a 45 (41 %) přerušilo léčbu přípravkem etanercept (ale zůstalo pozorováno); 25/109 (23 %) pacientů trvale ukončilo studii. Zlepšení klinického stavu dosažené v parentální studii bylo obvykle udrženo pro všechny cílové parametry účinnosti během celého období sledování. Pacienti aktivně užívací přípravek etanercept mohli jednou během rozšířené studie na základě posouzení klinické odpovědi zkoušejícím lékařem vstoupit do dobrovolného období vysazení-opakování léčby. Celkem 30 pacientů vstoupilo do období vysazení léčby. U 17 pacientů bylo hlášeno vzplanutí (definováno jako  $\geq 30\%$  zhoršení v minimálně 3 ze 6 prvků ACR Pedi s  $\geq 30\%$  zlepšením v ne více než 1 ze zbývajících 6 prvků a minimálně 2 aktivních kloubech); medián doby do vzplanutí po vysazení přípravku etanercept byl 190 dnů. Opakovaně bylo léčeno 13 pacientů a odhad střední doby do opakované léčby od vysazení byl 274 dnů. V důsledku malého počtu datových bodů se musí tyto výsledky interpretovat s opatrností.

Bezpečnostní profil byl konzistentní s profilem pozorovaným v parentální studii.

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 účinky snížení doporučené dávky etanerceptu po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

#### *Pediatričtí 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  $\geq 3$ , zahrnujících  $\geq 10\%$  BSA a PASI  $\geq 12$ ). 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**

	<b>Etanercept 0,8 mg/kg jednou týdně (n = 106)</b>	<b>Placebo (n = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57 %) <sup>a</sup>	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) <sup>a</sup>	24 (23 %)
sPGA "čistý" nebo "minimální", n (%)	56 (53 %) <sup>a</sup>	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  $C_{\text{max}}$  2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  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 sledován 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  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  pro 50 mg etanerceptu jednou týdně ( $n = 154$ ) a 474  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  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

### *Pediatrickí 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.

### *Pediatrickí 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 myší 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 pro 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

3 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, 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. Neohřívajte žádným jiným způsobem. Následně se doporučuje přípravek Benepali ihned použít.

Přípravek Benepali lze jednorázově po dobu až 31 dnů uchovávat při teplotě maximálně do 30 °C; po této době nesmí být znovu uchováván v chladu (v chladničce). Přípravek Benepali musí být zlikvidován, pokud není použit do 31 dnů 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. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

Datum posledního prodloužení registrace: 18. listopadu 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Benepali 50 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Benepali 50 mg, injekční roztok v předplněném peru

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

50 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

50 mg, injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

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).

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  $325 \pm 35$  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.

#### Psoriatická artritida

Léčba 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*

Léčba 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

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

#### Ložisková psoriáza u dětí

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba přípravkem Benepali má být zahájena a prováděna pod dohledem lékaře specializovaného na diagnostiku 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 kartu pacienta.

Přípravek Benepali je dostupný v síle 25 a 50 mg.

#### Dávkování

##### *Revmatoidní artritida*

Doporučená dávka je 50 mg etanerceptu podaná jednou týdně (viz bod 5.1).

##### *Psoriatická artritida, ankylozující spondylitida a radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida*

Doporučená dávka je 50 mg etanerceptu podaná jednou týdně.

Dostupné údaje naznačují, že u všech výše uvedených indikací je klinické odpovědi obvykle dosaženo

v průběhu 12 týdnů léčby. Pokračování v léčbě je třeba pečlivě zvážit u pacienta, který na ni během této doby nevykazuje odpověď.

#### *Ložisková psoriáza*

Doporučená dávka je 50 mg etanerceptu podaná jednou týdně. Alternativně může být podáváno 50 mg 2x týdně až 12 týdnů a dále, je-li to nezbytné, dávka 50 mg jednou týdně. Léčba 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 léčba ukončena. Je-li indikována opakovaná léčba přípravkem Benepali, má se dodržet výše uvedená délka léčby. Dávka má být 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.

##### *Pediatriká 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. Z tohoto důvodu není možné podávat přípravek Benepali pediatrickým pacientům, kteří vyžadují menší než plnou dávku 25 mg nebo 50 mg. Pediatričtí pacienti, kteří vyžadují jinou dávku než plných 25 mg nebo 50 mg, nemají přípravek Benepali dostávat. Pokud je potřeba podat alternativní dávku, mají se použít 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.

Bezpečnost a účinnost přípravku etanercept u dětí ve věku do 2 let nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

##### 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 obecně použití etanerceptu vhodné.

##### 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 indikována opakovaná léčba 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 než 6 let v indikaci ložiskové psoriázy není obecně použití etanerceptu vhodné.

#### 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“.

Podrobné pokyny ohledně neúmyslných chyb v dávkování nebo v časovém rozvrhu, včetně vynechání dávky, jsou k dispozici v příbalové informaci, bod 3.

### **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**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Infekce

Pacienti mají být vyšetřeni na infekce před zahájením, v průběhu a po ukončení léčby 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 opakovanou nebo chronickou infekci nebo trpí stavy, které mohou vytvářet dispoziční 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 léčby přípravkem Benepali musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní a inaktivní (latentní) tuberkulózu. Toto vyšetření má 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 karty pacienta. Předepisujícím 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 léčby 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, léčba přípravkem Benepali musí být okamžitě přerušena 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 s 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 leukemie. Zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukemie 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, leukemie 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 zaslíbené 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

Léčba 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 anemie, 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 vyšetřeni, 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 systémové 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 léčbě 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 cyklofosamid nebo methotrexát a glukokortikoidy) v průměru po dobu 25 měsíců, neprokázala účinnost etanerceptu při léčbě 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 léčbě Wegenerovy granulomatózy.

### Hypoglykemie u pacientů s léčbou diabetu

U pacientů léčených antidiabetiky byly po zahájení léčby etanerceptem hlášeny případy hypoglykemie. 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, nebyly ve srovnání s mladšími pacienty, ve studiích fáze 3 u revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy, 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.

#### *Pediatriká populace*

#### Vakcinace

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

### Přípravek Benepali obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 50 mg, to znamená, že 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 tato kombinace 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 se 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 zvážit používání vhodné antikoncepce k zabránění otěhotnění v průběhu léčby a tři týdny po ukončení léčby přípravkem Benepali.

### Těhotenství

Toxikologické studie na potkanech a králících neodhalily žádné poškození plodu nebo narozených mláďat etanerceptem. Účinky etanerceptu na výsledek těhotenství byly hodnoceny ve dvou observačních kohortových studiích. Vyšší frekvence závažných vrozených vad byla pozorována v observační studii porovnávající těhotenství vystavená etanerceptu (n = 370) během prvního trimestru s těhotenstvími nevystavenými etanerceptu či jiným antagonistům TNF (n = 164) (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. V jiné observační mezinárodní registrové studii, která porovnávala riziko nežádoucího výsledku těhotenství u žen vystavených etanerceptu během prvních 90 dní těhotenství (n = 425) a u žen vystavených nebiologickým léčivým přípravkům (n = 3 497), nebylo zaznamenáno zvýšené riziko



závažných vrozených vad (neadjustovaný poměr šancí [OR] = 1,22, 95% CI: 0,79–1,90; adjustovaný OR = 0,96, 95% CI: 0,58–1,60 po adjustaci z hlediska země, onemocnění matky, parity, věku matky a kouření v časně fázi těhotenství). Z této studie nevyplývalo ani zvýšené riziko menších vrozených vad, předčasného porodu, porodu mrtvého plodu nebo infekcí v průběhu prvního roku života u kojenců narozených ženám, které byly během těhotenství vystaveny etanerceptu. Přípravek Benepali se smí během těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné.

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

U kojících potkanů se etanercept po subkutánním podání vylučoval do mléka a objevil se v séru mláďat. Omezené informace z publikované literatury ukazují, že v lidském mléku byly zjištěny nízké hladiny etanerceptu. Použití etanerceptu v období kojení lze zvážit, je nutno vzít v úvahu prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby pro matku.

Očekává se, že systémová expozice u kojících dětí bude nízká, protože etanercept se do značné míry rozkládá v gastrointestinálním traktu, ale k dispozici jsou pouze omezené údaje ohledně systémové expozice u kojících dětí. Podávání živých vakcín (např. BCG) kojenému dítěti, když matka dostává etanercept, lze proto zvážit 16 týdnů po ukončení kojení (nebo dříve, pokud hladiny etanerceptu v séru dítěte nejsou detekovatelné).

### 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**

Přípravek etanercept nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **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), bolest hlavy, 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 anemie. 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 přehled nežádoucích účinků

Následující přehled nežádoucích účinků je založen na zkušenostech z klinických studií a postmarketingových zkušenostech.

V rámci tříd 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 ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$	Velmi vzácné $< 1/10000$	Není známo (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 (zahrnující cysty a polypy)			Nemelanomový karcinom kůže* (viz bod 4.4)	Maligní melanom (viz bod 4.4), lymfom, leukemie		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4), Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	Pancytopenie*	Aplastická anemie*	Hemofagocytující histiocytóza (syndrom aktivace makrofágů)*
Poruchy imunitního systému		Alergické reakce (viz poruchy kůže a podkožní tkáně), tvorba autoprotilátek*	Systémová vaskulitida (včetně vaskulitidy s pozitivními anti-neutrofilními cytoplazmatickými protilátkami)	Závažné alergické/anafylaktické reakce (včetně angioedému, bronchospasmu), sarkoidóza		Syndrom aktivace makrofágů*, zhoršení příznaků dermatomyositidy
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy			Demyelinizace CNS připomínající roztroušenou sklerózu nebo lokalizované případy demyelinizace, jako např. zánět n. opticus nebo transverzální myelitida (viz bod 4.4), periferní demyelinizační stavy včetně syndromu		

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10000 až < 1/1000	Velmi vzácné < 1/10000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
				Guillain-Barré, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, demyelinizační polyneuropatie a multifokální neuropatie 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)*		
Gastrointestinální poruchy			Zánětlivé onemocnění střev			
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšené hladiny jaterních enzymů*	Autoimunitní hepatitida*		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		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	

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10000 až < 1/1000	Velmi vzácné < 1/10000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Kožní lupus erythematoses, subakutní kožní lupus erythematoses, lupus-like syndrom		
Poruchy ledvin a močových cest				Glomerulonefritida		
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 2ročním 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 léčeni, 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), bakteriémii, 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 léčeni 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 dvojité 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 protozoálních), 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 pacientů-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 hlášení 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 hlášení 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*

Ve dvojitě 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“). Ve dvojitě 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.

#### *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/m<sup>2</sup>, po níž následovala subkutánní dávka 16 mg/ m<sup>2</sup> 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 inhibitorem 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 spojovacího 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, ze dvou studií 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 měsících; 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.

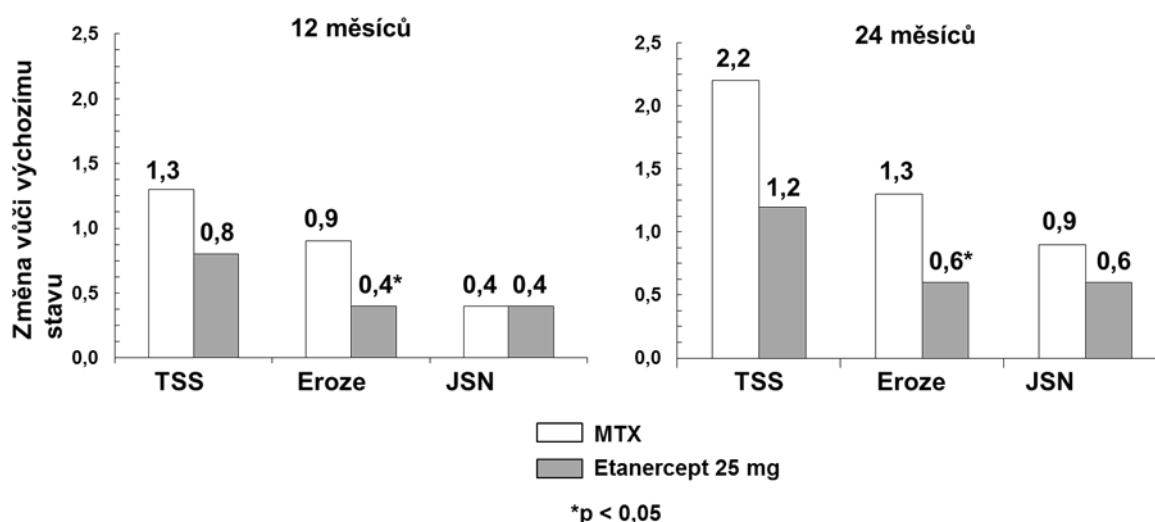
Účinnost etanerceptu byla porovnáována s methotrexátem v randomizované, aktivním komparátorem kontrolované studii, mající jako primární kritérium hodnocení zaslepené radiografické hodnocení u 632 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou (trvání kratší než 3 roky), kteří předtím nebyli nikdy 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 progresse: 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 chorobu 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). Signifikanční 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 <sup>a</sup>	ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % <sup>†, Φ</sup>
	ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % <sup>†, Φ</sup>
	ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % <sup>†, Φ</sup>
DAS	(Skóre <sup>b</sup> ) Výchozí	5,5	5,7	5,5
	(Skóre <sup>b</sup> ) v 52. týdnu	3,0	3,0	2,3 <sup>†, Φ</sup>
	Remise <sup>c</sup>	14 %	18 %	37 % <sup>†, Φ</sup>

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.

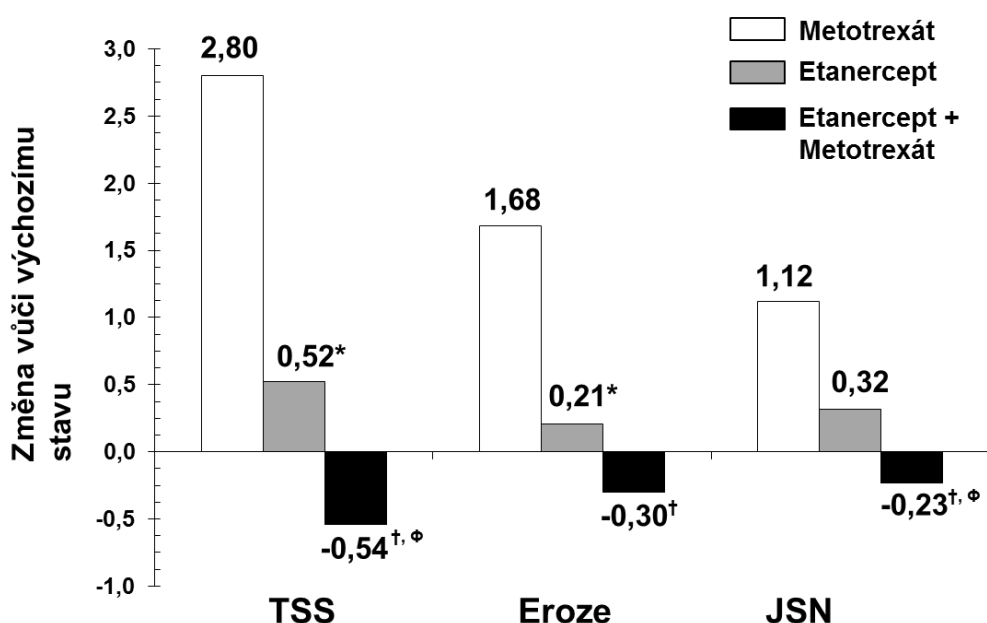
c Remise je definována jako DAS < 1,6

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 progresa: 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 progresa (změna TSS ≤ 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 progresa 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. Jednotlivá injekce etanerceptu 50 mg/ml byla shledána bioekvivalentní dvěma simultánně podaným injekcím po 25 mg/ml.

#### *Dospělí pacienti s psoriatickou artritidou*

Účinnost etanerceptu byla hodnocena v randomizované, dvojité 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) Ankylóza 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  $\leq 25$  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 <sup>a</sup> n = 101
<b>ACR 20</b>	3. měsíc	15	59 <sup>b</sup>
	6. měsíc	13	50 <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b>	3. měsíc	4	38 <sup>b</sup>
	6. měsíc	4	37 <sup>b</sup>
<b>ACR 70</b>	3. měsíc	0	11 <sup>b</sup>
	6. měsíc	1	9 <sup>c</sup>
<b>PsARC</b>	3. měsíc	31	72 <sup>b</sup>
	6. měsíc	23	70 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 25 mg etanerceptu 2x týdně s.c.

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , etanercept versus placebo

<sup>c</sup>  $p < 0,01$ , 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 progresí (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 léčení 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**

<b>Čas</b>	<b>Placebo (n = 104)</b>	<b>Etanercept (n = 101)</b>
12. měsíc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

SE = standardní chyba

<sup>a</sup> p = 0,0001.

Léčení etanerceptem vedlo k fyzickému funkčnímu zlepšení ve dvojitě 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, porovnávajících 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  $\geq 30$  u průměrné délky trvání a intenzity ranní ztuhlosti a VAS skóre  $\geq 30$  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 odpovědí 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
<b>ASAS 20</b>		
2 týdny	22	46 <sup>a</sup>
3 měsíce	27	60 <sup>a</sup>
6 měsíců	23	58 <sup>a</sup>
<b>ASAS 50</b>		
2 týdny	7	24 <sup>a</sup>
3 měsíce	13	45 <sup>a</sup>
6 měsíců	10	42 <sup>a</sup>
<b>ASAS 70</b>		
2 týdny	2	12 <sup>b</sup>
3 měsíce	7	29 <sup>b</sup>
6 měsíců	5	28 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , etanercept versus placebo

<sup>b</sup>  $p = 0,002$ , 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*

#### Studie 1

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. Ve 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 nezáslepené 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 sakroiliakálních kloubů 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.

## Odpořev' z hlediska ůinnosti 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 <sup>b</sup>
ASAS 20	36,1	52,4 <sup>c</sup>
ASAS 5/6	10,4	33,0 <sup>a</sup>
ASAS částečná remise	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI***50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\*Někteří pacienti neposkytli ůplné ůdaje pro každý cílový parametr

\*\*ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

\*\*\*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>a</sup>:  $p < 0,001$ , <sup>b</sup>:  $< 0,01$  a <sup>c</sup>:  $< 0,05$ , v daném pořadí, mezi etanerceptem a placebem

V 12. týdnu došlo u pacientů ůžívajících 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 ůžívajících přípravek etanercept 4,64 u SIJ (n=153) a 1,40 u páteře (n= 154).

Etanercept vykazoval statisticky významně větší zlepšení oproti placebu 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 přetrvala po celou dobu 2leté léčby. Zlepšení kvality života související se zdravím a tělesnými funkcemi rovněž přetrvala po celou dobu 2leté léčby. ůdaje 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.

### Studie 2

Tato multicentrická, otevřená studie fáze 4 se 3 obdobími hodnotila vysazení a opakování léčby přípravkem etanercept u pacientů s aktivním onemocněním nr-AxSpa, kteří po 24 týdnech léčby dosáhli adekvátní odpovědi (inaktivní onemocnění definované jako skóre aktivity onemocnění ankylozující spondylitidy (ASDAS) C-reaktivní protein (CRP) méně než 1,3).

Celkem 209 dospělých pacientů s aktivním onemocněním nr-AxSpa (ve věku 18 až 49 let), definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace Mezinárodní společnosti pro hodnocení spondyloartritidy (ASAS) pro axiální spondyloartritidu (avšak nesplňovali modifikovaná New York kritéria pro AS), měli pozitivní nález při zobrazení MR (aktivní záněť při zobrazení MR silně vypovídající o sakroileitidě spojené s SpA) a/nebo pozitivní hsCRP (definované jako vysoce senzitivní C-reaktivní protein [hsCRP]  $> 3$  mg/l) a aktivní příznaky definované pomocí skóre ASDAS CRP vyšší než nebo rovno 2,1 při screeningové návštěvě, dostávali v 1. období nezaslepeně přípravek etanercept v dávce 50 mg týdně plus stabilní základní léčbu NSAID v optimální tolerované protizánětlivé dávce po dobu 24 týdnů. Dále se vyžadovalo, aby měli pacienti nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na dvě či více NSAID. Ve 24. týdnu dosáhlo inaktivního onemocnění 119 (57 %) pacientů; ti vstoupili do 2. období 40týdenní fáze vysazení léčby, kdy pacienti přerušili léčbu etanerceptem, ale dále pokračovali v základní léčbě NSAID. Primárním měřítkem ůinnosti byl výskyt vzplanutí (definovaný jako skóre ASDAS rychlost sedimentace erytrocytů (ESR) vyšší než nebo rovno 2,1) do 40 týdnů po

vysazení přípravku etanercept. U pacientů, u nichž došlo ke vzplanutí, byla léčba přípravkem etanercept opakována s dávkou 50 mg týdně po dobu 12 týdnů (3. období).

Ve 2. období se podíl pacientů, u nichž došlo k  $\geq 1$  vzplanutí, zvýšil z 22 % (25/112) ve 4. týdnu na 67 % (77/115) ve 40. týdnu. Celkově ke vzplanutí v kterémkoli časovém bodě do 40 týdnů po vysazení léčby přípravkem etanercept došlo u 75 % (86/115) pacientů.

Hlavním sekundárním cílem studie 2 bylo vyhodnotit dobu do vzplanutí po vysazení léčby přípravkem etanercept a dodatečně porovnat dobu do vzplanutí s pacienty ze studie 1, kteří splňovali požadavky na vstup do fáze vysazení léčby ve studii 2 a pokračovali v léčbě přípravkem etanercept.

Medián doby do vzplanutí po vysazení léčby přípravkem etanercept byl 16 týdnů (95% CI: 13–24 týdnů). Během ekvivalentních 40 týdnů jako ve 2. období studie 2 došlo ke vzplanutí u méně než 25 % pacientů ve studii 1, u nichž nebyla léčba vysazena. Doba do vzplanutí u pacientů, u nichž byla léčba přípravkem etanercept přerušena (studie 2), byla statisticky významně kratší v porovnání s pacienty, kteří dostávali kontinuální léčbu etanerceptem (studie 1),  $p < 0,0001$ .

Z 87 pacientů, kteří vstoupili do 3. období a byli opakovaně léčeni přípravkem etanercept v dávce 50 mg týdně po dobu 12 týdnů, 62 % (54/87) znovu dosáhlo inaktivního onemocnění, přičemž 50 % z nich ho dosáhlo do 5 týdnů (95% CI: 4–8 týdnů).

#### *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 léčby, pokud byli léčeni minimálně jedním ze tří nejvýznamnějších dostupných způsobů 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  $\geq 18$  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 léčby 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 skupiny, 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.

### Odpovědi 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 <sup>a</sup>	12. týden	24. týden <sup>a</sup>	12. týden	12. týden	12. týden	12. týden	12. týden	24. týden <sup>a</sup>	
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 <sup>b</sup> , čistá nebo téměř čistá	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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  $\geq 150$  % 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 nejuvhodnější 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

##### *Pediatrickí 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 nejvýše 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 ( $n = 127$ ) 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 (EO, extended oligoarthritis) (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.

Ze 127 pacientů v parentální studii se 109 pacientů zúčastnilo otevřené prodloužené studie a bylo sledováno po dobu dalších 8 let, tedy celkem až 10 let. Na konci prodloužené studie 84/109 (77 %) pacientů dokončilo studii; zatímco 27 (25 %) aktivně užívalo přípravek etanercept, 7 (6 %) ukončilo léčbu v důsledku nízké aktivity/neaktivního onemocnění; 5 (5 %) znovu zahájilo léčbu přípravkem etanercept po předchozím vysazení léčby; a 45 (41 %) přerušilo léčbu přípravkem etanercept (ale zůstalo pozorováno); 25/109 (23 %) pacientů trvale ukončilo studii. Zlepšení klinického stavu dosažené v parentální studii bylo obvykle udrženo pro všechny cílové parametry účinnosti během celého období sledování. Pacienti aktivně užívatelé přípravku etanercept mohli jednou během rozšířené studie na základě posouzení klinické odpovědi zkoušejícím lékařem vstoupit do dobrovolného období vysazení-opakování léčby. Celkem 30 pacientů vstoupilo do období vysazení léčby. U 17 pacientů bylo hlášeno vzplanutí (definováno jako  $\geq 30\%$  zhoršení v minimálně 3 ze 6 prvků ACR Pedi s  $\geq 30\%$  zlepšením v ne více než 1 ze zbývajících 6 prvků a minimálně 2 aktivních kloubech); medián doby do vzplanutí po vysazení přípravku etanercept byl 190 dnů. Opakovaně bylo léčeno 13 pacientů a odhad střední doby do opakované léčby od vysazení byl 274 dnů. V důsledku malého počtu datových bodů se musí tyto výsledky interpretovat s opatrností.

Bezpečnostní profil byl konzistentní s profilem pozorovaným v parentální studii.

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 účinky snížení doporučené dávky etanerceptu po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

#### *Pediatričtí 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  $\geq 3$ , zahrnujících  $\geq 10\%$  BSA a PASI  $\geq 12$ ). 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**

	<b>Etanercept 0,8 mg/kg jednou týdně (n = 106)</b>	<b>Placebo (n = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57 %) <sup>a</sup>	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) <sup>a</sup>	24 (23 %)
sPGA "čistý" nebo "minimální", n (%)	56 (53 %) <sup>a</sup>	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  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}^*\text{h/ml}$ .

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  $C_{\text{max}}$  2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  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 sledován 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  $\mu\text{g}^*\text{h/ml}$  pro 50 mg etanerceptu jednou týdně ( $n = 154$ ) a 474  $\mu\text{g}^*\text{h/ml}$  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

### *Pediatrickí 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.

### *Pediatrickí 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 myší 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 pro 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

3 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky nebo pera v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

Přípravek Benepali lze jednorázově po dobu až 31 dnů uchovávat při teplotě maximálně do 30 °C; po této době nesmí být znovu uchováván v chladu (v chladničce). Přípravek Benepali musí být zlikvidován, pokud není použit do 31 dnů po vyjmutí z chladničky.

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

### 50 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Předplněná injekční stříkačka z čirého skla (typ I) s jehlou z nerezové oceli, krytkou jehly z pryže a pryžového táhla obsahující 0,98 ml roztoku.

Přípravek Benepali je dostupný v baleních obsahujících 4 předplněné injekční stříkačky a baleních s více kusy obsahujících 12 (3 balení po 4) předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 50 mg, injekční roztok v předplněném peru

Předplněné pero obsahuje předplněnou stříkačku přípravku Benepali. Injekční stříkačka uvnitř pera je vyrobena z čirého skla typu 1 s jehlou z nerezové oceli o velikosti 27, krytkou jehly z pryže a táhla z pryže.

Přípravek Benepali je dostupný v baleních obsahujících 4 předplněná pera a baleních s více kusy obsahujících 12 (3 balení po 4) předplněných per. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

### 50 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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.

#### 50 mg. injekční roztok v předplněném peru

Před použitím počkejte, než přípravek Benepali v předplněných perech pro jedno použití dosáhne pokojové teploty (přibližně 30 minut). Po dobu než předplněné pero dosáhne pokojové teploty, se nemá snímat kryt jehly. Při pohledu skrz kontrolní okénko má být roztok 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. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. ledna 2016  
Datum posledního prodloužení registrace: 18. listopadu 2020

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**



Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) se musí dohodnout s příslušnými národními regulačními orgány ve všech členských státech ještě před zahájením používání etanerceptu na obsahu a formátu edukačních materiálů včetně způsobu komunikace, distribuce a všech ostatních aspektech tohoto programu.

Cílem edukačních materiálů je snížit riziko závažných infekcí a měštnavého srdečního selhání.

MAH zajistí, že všichni zdravotničtí pracovníci, u nichž se očekává předepisování etanerceptu budou mít v každém členském státě, ve kterém je etanercept uveden na trh, přístup k níže uvedenému edukačnímu materiálu nebo jim bude tento edukační materiál poskytnut.

Karta pacienta

- Léčba etanerceptem může zvýšit riziko infekce a měštnavého srdečního selhání u dospělých.
- Projevy nebo symptomy těchto bezpečnostních rizik a pokyny, kdy vyhledat zdravotnickou pomoc.
- Kontaktní údaje na lékaře, který etanercept předepsal.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA (25 mg PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benepali 25 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
etanercept

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:  
Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát  
hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

4 předplněné injekční stříkačky

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání

Otevřete vytažením

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Alternativní podmínky uchování viz příbalová informace.

Datum likvidace: \_\_\_\_\_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1074/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Benepali 25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO BALENÍ S VÍCE KUSY S 8 A 24 (S „BLUE BOX“)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benepali 25 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
etanercept

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:  
Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát  
hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Balení s více kusy: 8 (2 balení po 4) předplněných injekčních stříkaček  
Balení s více kusy: 24 (6 balení po 4) předplněných injekčních stříkaček

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Alternativní podmínky uchovávání viz příbalová informace.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1074/006 balení s více kusy s 8 předplněnými injekčními stříkačkami (2 balíčky po 4)

EU/1/15/1074/007 balení s více kusy s 24 předplněnými injekčními stříkačkami (6 balíčků po 4)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Benepali 25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným indentifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VLOŽENÁ STŘEDNÍ KRABÍČKA V BALENÍ S VÍCE KUSY (BEZ „BLUE BOXU“)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benepali 25 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
etanercept

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:  
Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát  
hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

4 předplněné injekční stříkačky  
Součást balení s více kusy, nesmí být prodáváno samostatně

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

Otevřete vytažením

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Alternativní podmínky uchovávání viz příbalová informace.

Datum likvidace: \_\_\_\_\_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1074/006 balení s více kusy s 8 předplněnými injekčními stříkačkami (2 balíčky po 4)

EU/1/15/1074/007 balení s více kusy s 24 předplněnými injekčními stříkačkami (6 balíčků po 4)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Benepali 25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA (2 PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY 25 mg) BEZ „BLUE BOXU“**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benepali 25 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce etanercept

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

2 předplněné injekční stříkačky  
Nesmí být prodáváno samostatně.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

Otevřete

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Alternativní podmínky uchovávání viz příbalová informace.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA****13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Benepali 25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK (25 mg PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA)**

**1. NÁ ZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Benepali 25 mg injekce  
etanercept  
s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

25 mg/0,5 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA (50 mg PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benepali 50 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
etanercept

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:  
Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát  
hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

4 předplněné injekční stříkačky

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání

Otevřete vytažením

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Alternativní podmínky uchovávání viz příbalová informace.

Datum likvidace: \_\_\_\_\_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1074/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Benepali 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným indentifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO BALENÍ S VÍCE KUSY S 12 (S „BLUE BOX“)

#### 1. NÁ ZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benepali 50 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
etanercept

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝ CH LÁ TEK

Pomocné látky:  
Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát  
hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

#### 4. LÉ KOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Balen í s více kusy: 12 (3 balení po 4) předplněných injekčních stříkaček

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánn í podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.  
Alternativní podmínky uchovávání viz příbalová informace.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1074/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Benepali 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným indentifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VLOŽENÁ STŘEDNÍ KRABÍČKA V BALENÍ S VÍCE KUSY (BEZ „BLUE BOXU“)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benepali 50 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
etanercept

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:  
Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát  
hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

4 předplněné injekční stříkačky  
Součást balení s více kusy, nesmí být prodáváno samostatně

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

Otevřete vytažením

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Alternativní podmínky uchovávání viz příbalová informace.

Datum likvidace: \_\_\_\_\_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1074/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Benepali 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA (2 PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY 50 mg) BEZ „BLUE BOXU“**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benepali 50 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce etanercept

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

2 předplněné injekční stříkačky  
Nesmí být prodáváno samostatně.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

Otevřete

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Alternativní podmínky uchovávání viz příbalová informace.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA****13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Benepali 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK (50 mg PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Benepali 50 mg injekce  
etanercept  
s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

50 mg/1 ml

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA (50 mg PŘEDPLNĚNÉ PERO)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benepali 50 mg, injekční roztok v předplněném peru  
etanercept

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:  
Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát  
hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

4 předplněná pera

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání

Otevřete vytažením

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Alternativní podmínky uchovávání viz příbalová informace.

Datum likvidace: \_\_\_\_\_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁ ZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1074/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝ DEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Benepali 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným indentifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO BALENÍ S VÍCE KUSY S 12 (S „BLUE BOX“)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benepali 50 mg, injekční roztok v předplněném peru  
etanercept

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:  
Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát  
hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Balení s více kusy: 12 (3 balení po 4) předplněná pera

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.



Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.  
Alternativní podmínky uchovávání viz příbalová informace.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1074/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Benepali 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným indentifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VLOŽENÁ STŘEDNÍ KRABÍČKA V BALENÍ S VÍCE KUSY (BEZ „BLUE BOXU“)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benepali 50 mg, injekční roztok v předplněném peru  
etanercept

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:  
Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát  
hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

4 předplněná pera  
Součást balení s více kusy, nesmí být prodáváno samostatně

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

Otevřete vytažením

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Alternativní podmínky uchovávání viz příbalová informace.

Datum likvidace: \_\_\_\_\_

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1074/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Benepali 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA (2 PŘEDPLNĚNÁ PERA 50 mg) BEZ „BLUE BOXU“

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Benepali 50 mg, injekční roztok v předplněném peru  
etanercept

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:  
Sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát  
hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

2 předplněná pera  
Nesmí být prodáváno samostatně.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

Otevřete

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Alternativní podmínky uchovávání viz příbalová informace.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA****13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Benepali 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK (50 mg PŘEDPLNĚNÉ PERO)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Benepali 50 mg, injekční roztok v předplněném peru  
etanercept  
s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

50 mg/1 ml

**6. JINÉ**

**Karta pacienta  
Přípravku Benepali  
etanerceptum**

Tato karta obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte vzít na vědomí předtím, než budete přípravek Benepali užívat, a během léčby přípravkem Benepali. Pokud těmto informacím nebudete rozumět, požádejte svého lékaře, aby Vám je vysvětlil.

- Ukažte tuto kartu každému lékaři, který se podílí na Vaší léčbě nebo léčbě Vašeho dítěte.

**Infekce**

Přípravek Benepali může u Vás zvýšit riziko vzniku infekcí, které by mohly být závažné.

- Pokud máte infekci, nepoužívejte přípravek Benepali. Pokud si nejste jisti, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás rozvinou příznaky naznačující přítomnost infekce, jako je horečka, přetrvávající kašel, úbytek tělesné hmotnosti nebo malátnost, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.
- Měli byste být vyšetřeni na tuberkulózu (TBC). Požádejte svého lékaře, aby zaznamenal data a výsledky Vašeho posledního screeningového vyšetření na TBC níže:

Test: _____	Test: _____
Datum: _____	Datum: _____
Výsledky: _____	Výsledky: _____

- Požádejte svého lékaře, aby Vám vypsals seznam dalších léků, které u Vás mohou zvyšovat riziko infekce.

_____	_____
_____	_____
_____	_____

**Městnavé srdeční selhání**

- Pokud máte městnavé srdeční selhání a myslíte si, že se Vaše příznaky (např. dušnost nebo otok dolních končetin) zhoršují, nebo dojde k novému nástupu takových příznaků, vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.

**Další informace (vyplňte prosím)**

Jméno pacienta: \_\_\_\_\_

Jméno lékaře: \_\_\_\_\_

Telefon lékaře: \_\_\_\_\_

- Noste tuto kartu u sebe 2 měsíce po poslední dávce přípravku Benepali, protože po poslední dávce přípravku Benepali se mohou objevit nežádoucí účinky.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Benepali 25 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce etanercept

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám rovněž vydá kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte vzít před léčbou přípravkem Benepali a během ní na vědomí.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo dítěti ve Vaší péči. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy nebo dítě, o které pečujete.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Benepali a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benepali používat
3. Jak se přípravek Benepali používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Benepali uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití přípravku Benepali (viz druhá strana)

#### 1. Co je přípravek Benepali a k čemu se používá

Přípravek Benepali obsahuje léčivou látku etanercept.

Přípravek Benepali je biologické léčivo, které se vyrábí ze dvou lidských bílkovin. Blokuje aktivitu jiné bílkoviny v těle, která způsobuje zánět. Přípravek Benepali snižuje zánět spojený s určitými onemocněními.

U dospělých (věk 18 let a více) se může přípravek Benepali použít k léčení:

- středně těžké až těžké **revmatoidní artritidy (chronické zánětlivé onemocnění kloubů)**,
- **psoriatické artritidy (chronické zánětlivé onemocnění kloubů spojené s lupénkou)**,
- závažných **axiálních spondylartritid (chronické záněty kloubů v oblasti páteře) včetně ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova nemoc)**,
- středně těžké až těžké **plakové psoriázy (ložisková lupénka)**.

Ve všech případech se přípravek Benepali obvykle používá, pokud běžně používané léčebné postupy nebyly dostatečně účinné nebo nejsou pro Vás vhodné.

U **revmatoidní artritidy** se přípravek Benepali obvykle používá v kombinaci s methotrexátem, i když se může použít také samotný, jestliže léčení methotrexátem pro Vás není vhodné. Přípravek Benepali použitý samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem může zpomalit poškození kloubů, způsobené revmatoidní artritidou, a zlepšit Vaši schopnost provádět normální denní činnosti.

U pacientů s **psoriatickou artritidou** postihující více kloubů může přípravek Benepali zlepšit schopnost provádět normální denní činnosti.

U pacientů s **větším počtem symetricky postižených bolestivých nebo oteklých kloubů** (např. ruce, zápěstí a nohy) může přípravek Benepali zpomalit strukturální poškození těchto kloubů způsobená chorobou.

Přípravek Benepali je také určen k léčení následujících onemocnění u dětí a dospívajících:

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy (chronický zánět kloubů neznámé příčiny začínající v dětském věku), pokud léčba methotrexátem není dostatečně účinná nebo pro ně není vhodná:
  - Polyartritida tj. postižení více kloubů (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem, což je protilátka vyskytující se v krvi některých nemocných) a rozšířená oligoartritida tj. postižení 2-4 kloubů u pacientů ve věku od 2 let a o hmotnosti 62,5 kg nebo vyšší.
  - Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let a o hmotnosti 62,5 kg nebo vyšší.
- U artritidy spojené s entezitidou (zánět šlachových úponů) u pacientů ve věku od 12 let a o hmotnosti 62,5 kg nebo vyšší, u nichž nebylo dosaženo odpovídající reakce při podání běžně používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká plaková psoriáza u pacientů ve věku od 6 let a o hmotnosti 62,5 kg nebo vyšší, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba (nebo je nebyli schopni podstoupit).

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benepali používat

### Nepoužívejte přípravek Benepali

- jestliže jste Vy nebo dítě, o které pečujete, **alergičtí na etanercept** nebo kteroukoli další složku **tohoto přípravku** (uvedenou v bodě 6). Jestliže pocítíte Vy nebo dítě příznaky alergické reakce, jako svírání na prsou, sívání, závrať nebo vyrážku, nepokračujte v podávání přípravku Benepali a ihned vyhledejte lékaře.
- jestliže Vám nebo dítěti hrozí rozvoj **závažné krevní infekce** zvané sepse (otrava krve). Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.
- jestliže Vy nebo dítě máte **jakýkoli druh infekce**. Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Benepali se poraďte se svým lékařem.

- **Alergické reakce:** Jestliže Vy nebo dítě pocítíte příznaky alergické reakce, jako svírání na prsou, sívání, závrať nebo vyrážku, nepokračujte v podávání přípravku Benepali a ihned vyhledejte lékaře.
- **Infekce/operace:** Jestliže se u Vás nebo u dítěte rozvíjí nová infekce nebo jste před velkou chirurgickou operací, lékař může chtít sledovat léčbu přípravkem Benepali.
- **Infekce/cukrovka:** Informujte lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli opakující se infekce nebo trpíte cukrovkou nebo jinými stavy, při nichž se zvyšuje riziko infekce.
- **Infekce/sledování:** Informujte svého lékaře o každé cestě mimo Evropu, kterou jste absolvoval(a) v poslední době. Pokud se u Vás nebo u dítěte rozvinou příznaky infekce, jako je horečka, zimnice nebo kašel, neprodleně informujte svého lékaře. Lékař může rozhodnout, že Vás nebo dítě bude nadále sledovat na přítomnost infekcí i poté, co přestanete používat přípravek Benepali.
- **Tuberkulóza:** U pacientů léčených přípravkem Benepali byly hlášeny případy tuberkulózy. Lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy předtím, než zahájí léčení přípravkem Benepali. To může zahrnovat podrobnou lékařskou anamnézu, rentgen hrudníku a tuberkulinový test. Výsledky těchto vyšetření musí být zaznamenány do karty pacienta. Je velmi důležité, abyste

informoval(a) lékaře, pokud jste Vy nebo dítě měli tuberkulózu, nebo pokud jste byli v kontaktu s někým, kdo ji měl. Pokud by se vyskytly příznaky tuberkulózy (jako přetrvávající kašel, ztráta hmotnosti, netečnost, mírná horečka), nebo jiná infekce v průběhu léčení nebo po jeho ukončení, informujte neprodleně lékaře.

- **Hepatitida B:** Informujte lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B (zánět jater). Lékař by měl vyšetřit Vás nebo dítě na přítomnost infekce hepatitidy B předtím, než se začnete léčit přípravkem Benepali. Léčba přípravkem Benepali může vést k novému vzplanutí hepatitidy B u pacientů, kteří byli v minulosti nakaženi virem hepatitidy B. Pokud k tomu dojde, musíte přestat přípravek Benepali používat.
- **Hepatitida C:** Informujte lékaře, pokud Vy nebo dítě máte hepatitidu C. Lékař bude sledovat léčení přípravkem Benepali, pokud se infekce zhorší.
- **Krevní poruchy:** Jestliže se u Vás nebo u dítěte objeví známky nebo příznaky jako přetrvávající horečka, bolest v krku, podlitiny, krvácení nebo bledost, vyhledejte neodkladně lékařskou pomoc. Takové příznaky mohou svědčit o možném život ohrožujícím onemocnění krve, které si může vyžádat přerušování podávání přípravku Benepali.
- **Poruchy nervového systému a oční poruchy:** Informujte lékaře, jestliže máte Vy nebo dítě roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transverzální myelitidu (zánět míchy). Lékař určí, zda je přípravek Benepali vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli v minulosti městnavé srdeční selhání, neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání přípravku Benepali.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než Vám bude předepsán přípravek Benepali, informujte lékaře, pokud máte nebo Vám byl někdy diagnostikován lymfom (typ zhoubného onemocnění krve) či jiný typ zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny. U pacientů s těžkou revmatoidní artritidou, kteří trpí tímto onemocněním delší dobu, je riziko vzniku lymfomu vyšší než průměrné. Děti a dospělí, kterým je přípravek Benepali podáván, mají zvýšené riziko vzniku lymfomu nebo jiného typu zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny. U některých dětí a dospívajících pacientů, kterým byl podáván etanercept nebo jiné léčivé přípravky působící stejně jako etanercept, se rozvinula zhoubná nádorová onemocnění/rakovina včetně neobvyklých typů, což někdy vedlo k úmrtí. Někteří pacienti užívající přípravek Benepali onemocněli rakovinou kůže. Informujte lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Upozorněte lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě byli v kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání přípravku Benepali. Lékař stanoví, zda je vhodné preventivní opatření proti planým neštovicím.
- **Zneužívání alkoholu:** Přípravek Benepali by se neměl použít u pacientů, kteří se léčí s hepatitidou spojenou se zneužíváním alkoholu. Informujte, prosím, lékaře, pokud máte Vy nebo dítě ve Vaší péči zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Přípravek Benepali se nedoporučuje k léčení Wegenerovy granulomatózy, vzácného zánětlivého onemocnění. Informujte lékaře, máte-li Vy nebo dítě ve Vaší péči Wegenerovu granulomatózu.
- **Antidiabetika:** Informujte svého lékaře, trpíte-li Vy nebo dítě cukrovkou či užíváte-li léky k léčbě cukrovky. Váš lékař stanoví, zda je u Vás či dítěte nutné během léčby přípravkem Benepali snížit dávku léků k léčbě cukrovky.
- **Očkování:** Některá očkování nemají proběhnout v době podávání přípravku Benepali, např. vakcína proti poliomyelitidě, tj. proti dětské obrně. Prosím, poraďte se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.

### Děti a dospívající

Přípravek Benepali není určen pro použití u dětí a dospívajících s hmotností nižší než 62,5 kg.

- **Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před zahájením podávání přípravku Benepali. Některé očkovací látky nemají být podávány v době léčby přípravkem Benepali, např. ústy podávaná vakcína proti dětské obrně. Prosím, poraďte se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.

Přípravek Benepali se nemá za normálních okolností podávat dětem mladším 2 let nebo o hmotnosti nižší než 62,5 kg s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let nebo o hmotnosti nižší než 62,5 kg s artritidou spojenou s entezitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let nebo s hmotností nižší než 62,5 kg s psoriázou.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Benepali**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte Vy nebo dítě, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat (včetně anakinry, abataceptu nebo sulfasalazinu).

Vy nebo dítě byste **neměli** používat přípravek Benepali s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Ženám ve věku, kdy mohou otěhotnět, se doporučuje, aby používaly vhodnou antikoncepci, aby neotěhotněly během léčby přípravkem Benepali a po dobu tří týdnů po ukončení léčby.

Přípravek Benepali se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek Benepali, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván etanercept, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotenstvími matek, kterým nebyl podáván etanercept ani jiné podobné léky (antagonisté TNF), avšak nebyl hlášen žádný zvláštní druh vrozených vad. V jiné studii nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka dostávala během těhotenství etanercept. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě. Pokud chcete během léčby přípravkem Benepali kojít, promluvte si se svým lékařem. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Benepali v těhotenství a v období kojení ještě před tím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nejsou k dispozici žádné informace o tom, že přípravek Benepali ovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Benepali obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 25 mg, to znamená, že v podstatě je „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Benepali používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže máte pocit, že účinek přípravku Benepali je příliš silný nebo naopak příliš slabý, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka.

### **Použití u dospělých pacientů (věk 18 let a více)**

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy  
Obvyklá dávka je 25 mg podaná dvakrát týdně, nebo 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži. Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku Benepali.

### Ložisková lupénka

Obvyklá dávka je 25 mg dvakrát týdně, nebo 50 mg jednou týdně.

Alternativně se může podávat 50 mg dvakrát týdně až po dobu 12 týdnů a potom pokračovat 25 mg dvakrát týdně, nebo 50 mg jednou týdně.

Podle Vaší reakce na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek Benepali používat a zda je třeba léčení opakovat. Pokud po 12 týdnech léčby přípravkem Benepali nedojde ke zlepšení Vašeho stavu, může Vám lékař říci, abyste přestali tento lék používat.

### **Použití u dětí a dospívajících**

Dávka a frekvence dávkování pro dítě nebo dospívajícího bude záviset na tělesné hmotnosti a onemocnění. Váš lékař určí správnou dávku pro dítě a předepíše požadovanou sílu etanerceptu. Pediatričtí pacienti o hmotnosti 62,5 kg nebo vyšší mohou dostávat 25 mg podávaných dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně předplněnou injekční stříkačkou nebo předplněným perem s pevně stanovenou dávkou.

K dispozici jsou další přípravky obsahující etanercept s vhodnou dávkou pro děti.

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let a s hmotností 62,5 kg nebo vyšší nebo u pacientů s artritidou spojenou s entezitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let a s hmotností 62,5 kg nebo vyšší je obvyklá dávka 25 mg podávaných dvakrát týdně nebo 50 mg podávaných jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let a s hmotností 62,5 kg nebo vyšší je obvyklá dávka 50 mg a podává se jednou týdně. Pokud přípravek Benepali nevykazuje účinek na stav dítěte po 12 týdnech léčby, může lékař ukončit podávání tohoto léku.

Lékař Vám poskytne podrobný návod k přípravě a odměření vhodné dávky.

### **Způsob a cesta podání**

Přípravek Benepali se podává injekcí pod kůži (subkutánní podání).

### **Podrobný návod k podání injekce přípravku Benepali je k dispozici v bodu 7 „Návod k přípravě a podání injekce přípravku Benepali“.**

Roztok přípravku Benepali se nesmí mísit s žádným jiným lékem.

Pro zapamatování je dobré si zapsat do kalendáře dny v týdnu, kdy má být přípravek Benepali podán.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Benepali, než jste měl(a)**

Jestliže jste použil(a) větší dávku přípravku Benepali, než byste měl(a) (buď injekcí příliš velké dávky, nebo příliš častým podáním), **informujte neprodleně lékaře nebo lékárníka**. Vždy si vezměte vnější obal od léku s sebou, a to i tehdy, je-li prázdný.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Benepali**

Jestliže zapomenete podat injekci, měl(a) byste ji aplikovat ihned, jakmile si vzpomenete, ledaže by následující pravidelná dávka měla být podána následující den. V tom případě zapomenutou dávku vynechejte. Potom pokračujte v injekcích v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nezdvójnasobujte dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Benepali**

Po přerušení léčby se mohou vrátit příznaky onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

##### **Alergické reakce**

Jestliže se vyskytne některý z následujících stavů, nepoužívejte dále přípravek Benepali. **Informujte neprodleně lékaře, nebo navštivte oddělení pohotovosti nejbližšího zdravotnického zařízení.**

- Potíže s polykáním nebo dýcháním
- Otok obličeje, hrdla, rukou nebo nohou.
- Pocit nervozity nebo úzkosti, pocit bušení srdce, nebo náhlé zrudnutí kůže a/nebo pocit horka.
- Těžká vyrážka, svědění, nebo kopřivka (vyvýšené červené nebo bledé skvrny na kůži, které často svědí).

Závažné alergické reakce jsou vzácné, avšak kterýkoliv z příznaků uvedených výše může znamenat alergickou reakci na přípravek Benepali, proto neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc.

##### **Závažné nežádoucí účinky**

Jestliže Vy nebo dítě pozorujete některý z následujících stavů, můžete potřebovat urgentní lékařskou pomoc.

- Známky **závažné infekce** (včetně zápalu plic, hlubokých kožních infekcí, infekcí kloubů a infekce krve), jako vysoká horečka, která může být spojená s kašlem, dušností, zimnicí, slabostí, nebo vznikem horkých červených citlivých bolestivých oblastí na kůži nebo v kloubech.
- Známky **krvních chorob**, jako krvácení, podlitiny nebo bledost.
- Známky **nervových poruch**, jako necitlivost nebo mravenčení, změny vidění, bolest očí, nebo nástup slabosti v horní nebo dolní končetině.
- Známky **srdečního selhání** nebo **zhoršení srdečního selhání**, jako únava nebo dýchavičnost při aktivitě, otok kotníků, pocit plnosti v krku nebo v břiše, noční dýchavičnost nebo kašel, zmodrání nehtových lůžek nebo okolí rtů.
- Známky **zhoubného nádorového onemocnění**: zhoubné nádorové onemocnění může postihnout všechny části těla včetně kůže a krve a onemocnění se může projevovat v závislosti na typu a místě zhoubného nádorového onemocnění. Tyto známky onemocnění mohou zahrnovat úbytek hmotnosti, horečku, otoky (bolestivé či nebolestivé), přetrvávající kašel, přítomnost boule na těle nebo výrůstky na kůži.
- Známky **autoimunitní reakce** (nově vytvořené protilátky mohou poškodit normální tkáň v těle) jako jsou bolest, svědění, slabost a poruchy dýchání, myšlení, vnímání nebo zraku.
- Známky lupusu nebo syndromu podobnému lupusu, jako jsou změny hmotnosti, přetrvávající vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo svalů, únava.
- Známky **zánětu cévní stěny**, jako jsou bolest, horečka, zarudnutí nebo horkost kůže, svědění.

Tyto nežádoucí účinky jsou vzácné nebo méně časté, ale představují závažné stavy (některé z nich mohou vzácně skončit i smrtí). Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, neprodleně informujte lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

##### **Jiné nežádoucí účinky**

Znamé nežádoucí účinky přípravku Benepali zahrnují níže uvedené ve skupinách s klesající četností:

- **Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)  
Infekce (včetně nachlazení, zánětu vedlejších nosních dutin, zánětu průdušek, infekce močových cest, zánětu kůže); reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, zčervenání, svědění, bolesti a otoku)(nedostavují se tak často po prvním měsíci léčení; u některých pacientů se rozvinula reakce v nedávno použitém místě injekce); a bolest hlavy.
- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

Alergické reakce; horečka; vyrážka; svědění; protilátky proti normální tkáni (tvorba autoprotilátek).

- **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)  
Závažné infekce (včetně zápalu plic, hlubokých infekcí kůže, infekcí kloubů, infekcí krve a infekce v různých místech); zhoršení městnavého srdečního selhání; nízký počet červených krvinek, nízký počet bílých krvinek, nízký počet neutrofilů (typ bílých krvinek); nízký počet krevních destiček; rakovina kůže (s výjimkou melanomu); lokalizované otoky kůže (angioedém); kopřivka (vyvýšené červené nebo bledé skvrny na kůži, které často svědí); oční zánět; lupénka (nová nebo zhoršující se); zánět cévní stěny postihující více orgánů; zvýšené hodnoty jaterních testů v krvi (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu zvýšených hodnot jaterních testů v krvi udává jako četnost „častá“); křeče a bolest v oblasti břicha, průjem, úbytek hmotnosti nebo krev ve stolici (známky střevních problémů).
- **Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů)  
Závažné alergické reakce (včetně závažných lokalizovaných otoků kůže a sípání); lymfom (typ nádorového onemocnění krve); leukemie (nádorové onemocnění postihující krev a kostní dřev); melanom (typ rakoviny kůže); kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených a bílých krvinek; poruchy nervového systému (se závažnou svalovou slabostí a známkami a příznaky podobnými roztroušené skleróze nebo zánětu očních nervů nebo míchy); tuberkulóza; nový nástup městnavého srdečního selhání; křeče; lupus erythematodes, nebo onemocnění, které jej klinicky připomíná (příznaky mohou zahrnovat přetrvávající vyrážku, horečku, bolest kloubů a únavu); kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a k olupování kůže; zánětlivé onemocnění jater vyvolané poruchou imunitního systému (autoimunitní hepatitida; u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“); porucha imunity, která může postihnout plíce, kůži a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zánět nebo zjizvení plic (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“); Lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích); oportunní infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce; které se vyskytují v důsledku oslabeného imunitního systému); erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka); kožní vaskulitida (zánět cév v kůži); poškození nervů včetně Guillainova–Barrého syndromu (závažné onemocnění, které může postihovat dýchání a poškodit orgány v těle); poškození drobných filtrů v ledvinách, které vede ke špatné funkci ledvin (glomerulonefritida).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů)  
Porucha tvorby krevních buněk v kostní dřev; toxická epidermální nekrolýza (život ohrožující kožní onemocnění).
- **Četnost neznámá** (z dostupných údajů nelze určit)  
Merkelův buněčný karcinom (typ rakoviny kůže); Kaposiho sarkom (vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži); nadměrná aktivace bílých krvinek spojená se zánětem (syndrom aktivace makrofágů); recidiva (opakování) hepatitidy B (jaterní infekce); zhoršení stavu dermatomyositidy (zánět svalů a svalová slabost spojená s kožní vyrážkou); listerie (bakteriální infekce).

### Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nežádoucí účinky a jejich četnost pozorované u dětí a dospívajících jsou podobné těm, které jsou uvedeny výše.

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Benepali uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu a štítku předplněné injekční stříkačky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, 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. Pak se doporučuje přípravek Benepali ihned použít.

Přípravek Benepali lze jednorázově mimo chladničku po dobu až 31 dnů uchovávat při teplotě maximálně do 30 °C; po této době nesmí být znovu uchováván v chladu. Přípravek Benepali musí být zlikvidován, pokud není použit do 31 dnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat si datum, kdy byl přípravek Benepali vyjmut z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek Benepali zlikvidován (ne déle než 31 dnů po vyjmutí z chladničky).

Zkontrolujte roztok v injekční stříkačce. Roztok by měl být čirý až mírně opalescentní, bezbarvý nebo světle žlutý a může obsahovat malé bílé nebo téměř průhledné částice proteinu. Toto je normální vzhled přípravku Benepali. Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud si povšimnete, že roztok změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice. Jestliže si nejste jist(a) vzhledem roztoku, požádejte lékárníka o spolupráci.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Benepali obsahuje

- Léčivou látkou je etanercept. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg etanerceptu.
- Pomocnými látkami jsou: sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci (viz bod 2 „Benepali obsahuje sodík“).

### Jak přípravek Benepali vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Benepali se dodává jako předplněné injekční stříkačky obsahující čirý až slabě opalescentní, bezbarvý nebo světle žlutý injekční roztok (injekce).

Přípravek Benepali je dostupný v baleních obsahujících 4 předplněné injekční stříkačky, balení s více kusy obsahující 2 krabičky, každá obsahující 4 předplněné injekční stříkačky, a balení s více kusy obsahující 6 krabiček, každá obsahující 4 předplněné injekční stříkačky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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



**Výrobce**

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 91 310 7110

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

Ewopharma România SRL  
Tel: + 40 212 601 407

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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

## 7. Návod k použití

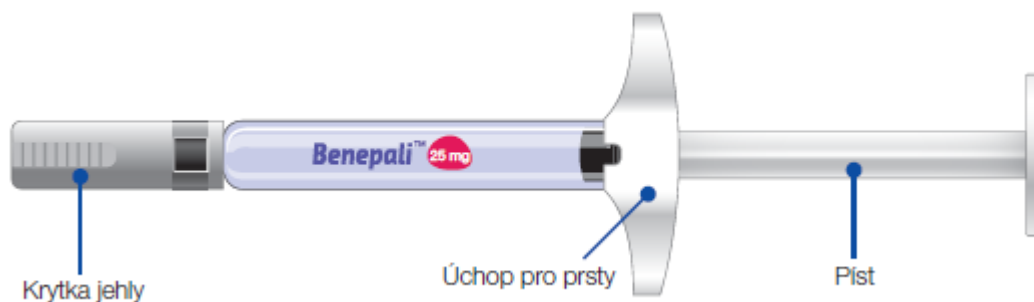
Předtím, než začnete přípravek Benepali používat a pokaždé, když obdržíte nové balení na základě lékařského předpisu, si přečtete návod k použití. Mohou v něm být nové informace.

- **Nepokoušejte** si podat injekci sám/a, pokud Vám lékař nebo zdravotní sestra neukázali, jak se injekce podává.

**Jednorázová předplněná injekční stříkačka obsahuje jednu dávku 25 mg přípravku Benepali.**

Zvolte si dobře osvětlenou, čistou pracovní plochu a shromážděte na ní veškeré vybavení, které budete potřebovat.

- **Nová předplněná injekční stříkačka přípravku Benepali**



- Předplněnou injekční stříkačku **neprotřepávejte**.

**Balení neobsahuje:**

- **1 tampón namočený v alkoholu, gázový polštářek a náplast**



- **Nádobu na likvidaci ostrých předmětů**



### A. Než začnete s podáním injekce

#### 1. Zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku:

**zkontrolujte dobu použitelnosti na obale předplněné injekční stříkačky.**

- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku poté, co vypršela doba použitelnosti.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch. Může dojít k rozbití součástí uvnitř předplněné injekční stříkačky.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud chybí krytka jehly, nebo když není bezpečně připevněna.

#### 2. Zkontrolujte roztok:

**Prohlédněte si léčivý přípravek v předplněné injekční stříkačce.**

Léčivý přípravek má být čirý až mírně opalescentní, bezbarvý nebo světle žlutý a může obsahovat malé bílé nebo téměř průhledné částice bílkoviny.

- **Nepoužívejte** roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsání částice.

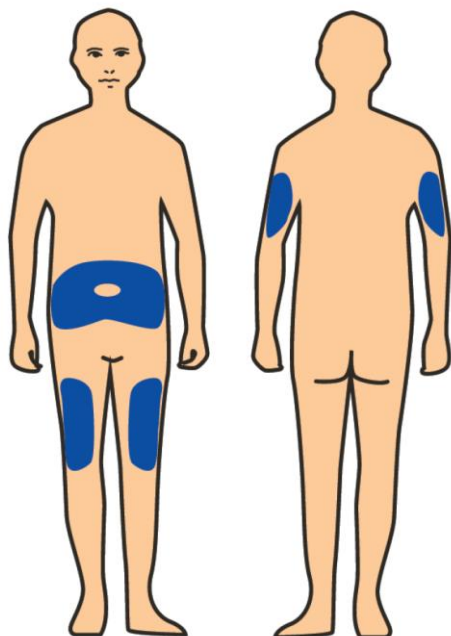
### 3. Nechte léčivý přípravek dosáhnout pokojové teploty:

Z chladničky vyjměte jednu předplněnou injekční stříkačku a nechte ji před injekčním podáním při pokojové teplotě nejméně 30 minut.

Je to důležité, protože pak bude injekční podání léčivého přípravku snadnější a pohodlnější.

- **Nesnímejte** kryt jehly, dokud nebudete připraven/a injekci podat.
- K ohřátí přípravku Benepali **nepoužívejte** tepelné zdroje, jako je například mikrovlnná trouba nebo horká voda.

### 4. Vyberte místo vpichu injekce:



Přední strana      Zadní strana

Předplněná injekční stříkačka s přípravkem Benepali je určena pro podkožní injekční podání. Podává se do stehna, krajiny břišní nebo zadní strany horní části paže (viz obrázek vlevo).

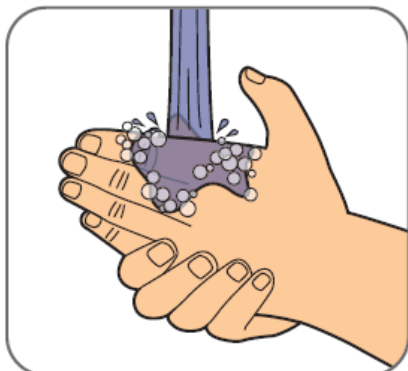
**Pro každou injekci si vyberte vždy jiné místo.**

Pokud injekci podáváte do krajiny břišní, vyberte si místo, které je nejméně 5 cm od pupku.

- **Nepodávejte** injekci do místa, které je zarudlé, tvrdé, pohmožděné nebo bolestivé.
- **Nepodávejte** injekci do jizev nebo strií.
- Jestliže máte lupénku, **nesmíte podat** injekci do vyvýšených, tlustých, červených nebo šupinatých částí kůže ani do jinak poškozených míst na kůži (lézí).

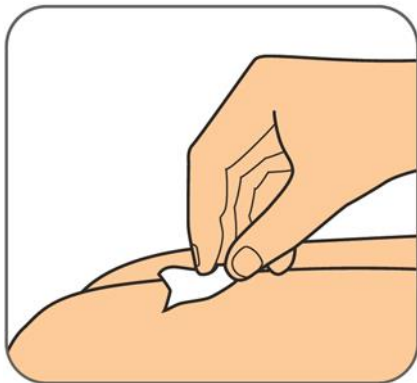
## B. Kroky při podání injekce

### Krok 1:



**Omyjte si ruce mýdlem a vodou.**

### Krok 2:

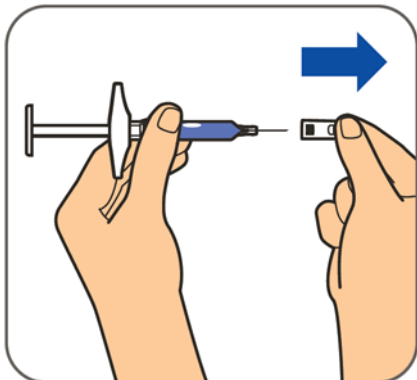


Otřete kůži v místě vpichu tampónem namočeným v alkoholu.

Viz „Vyberte místo vpichu injekce“, kde jsou pokyny pro výběr místa vpichu.

- Před podáním injekce se tohoto místa již **nedotýkejte**.

### Krok 3:

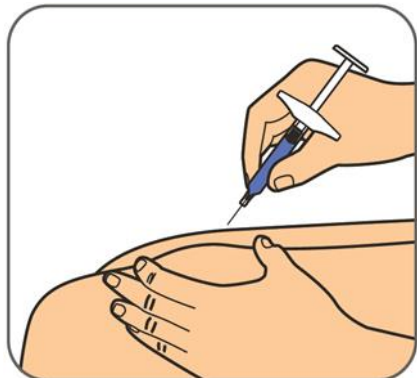


Stáhněte kryt jehly přímým tahem a zlikvidujte jej odhodzením do koše nebo nádoby na ostré předměty.

Viz „Vyberte místo vpichu injekce“, kde jsou pokyny pro výběr místa vpichu.

- **Neotáčejte** ani neohýbejte kryt jehly, když jej odstraňujete, protože to může jehlu poškodit.
- **Nedotýkejte** se táhla pístu při odstraňování krytu jehly.
- **Nikdy kryt na jehlu znovu nenasazujte.**

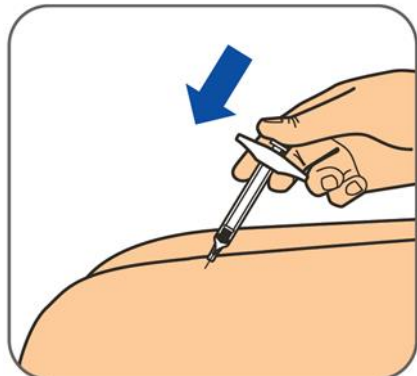
### Krok 4:



Jemným stiskem sevřete kožní řasu v očištěném místě pro vpich injekce. Předplněnou injekční stříkačku držte v úhlu 45 stupňů vůči kůži. Rychlým pohybem, jako když házíte šipkou, zasaňte jehlu celou do kůže.

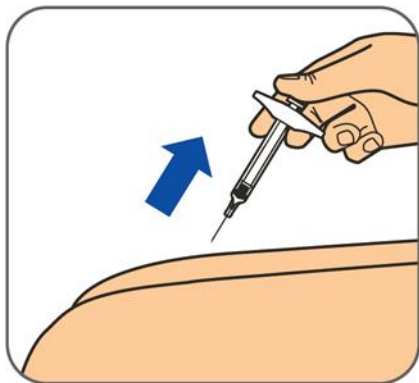
Jakmile bude celá jehla uvnitř, pusťte kůži, kterou svíráte rukou.

### Krok 5:



Pak pomalu stlačujte píst a ustálenou rychlostí injikujte veškerý roztok Benepali.

### Krok 6:



**Když je injekční stříkačka prázdná, vytáhněte jehlu z kůže a držte jehlu stále pod stejným úhlem jako při vpichu.**

- **Nikdy** znovu nezakrývejte jehlu krytem. Opakované zakrytí by mohlo způsobit poranění jehlou.

### Likvidace:



**Celou injekční stříkačku zlikvidujte ve schválené nádobě na ostré předměty.**

Informujte se u svého poskytovatele zdravotní péče na pokyny, jak správně likvidovat plné odpadní nádoby na ostré předměty. Nádoby na likvidaci ostrých předmětů můžete zakoupit v místní lékárně.

- **Neodhazujte** odpadní nádobu na ostré předměty do domácího odpadu.
- **Nerecyklujte.**
- Předplněnou injekční stříkačku přípravku Benepali **nepoužívejte** opakovaně.
- **Uchovávejte tuto nádobu mimo dohled a dosah dětí.**

### C. Péče o místo vpichu injekce

Pokud dojde ke krvácení v místě vpichu, přitlačte na místo vpichu gázový tampón.

- Místo vpichu **netřete**.

Podle potřeby místo vpichu přelepte náplastí.

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Benepali 50 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce etanercept

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám rovněž vydá kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte vzít před léčbou přípravkem Benepali a během ní na vědomí.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo dítěti ve Vaší péči. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy nebo dítě, o které pečujete.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Benepali a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benepali používat
3. Jak se přípravek Benepali používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Benepali uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití přípravku Benepali (viz druhá strana)

#### 1. Co je přípravek Benepali a k čemu se používá

Přípravek Benepali obsahuje léčivou látku etanercept.

Přípravek Benepali je biologické léčivo, které se vyrábí ze dvou lidských bílkovin. Blokuje aktivitu jiné bílkoviny v těle, která způsobuje zánět. Přípravek Benepali snižuje zánět spojený s určitými onemocněními.

U dospělých (věk 18 let a více) se může přípravek Benepali použít k léčení:

- středně těžké až těžké **revmatoidní artritidy (chronické zánětlivé onemocnění kloubů)**,
- **psoriatické artritidy (chronické zánětlivé onemocnění kloubů spojené s lupénkou)**,
- závažných **axiálních spondylartritid (chronické záněty kloubů v oblasti páteře) včetně ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova nemoc)**,
- středně těžké až těžké **plakové psoriázy (ložisková lupénka)**.

Ve všech případech se přípravek Benepali obvykle používá, pokud běžně používané léčebné postupy nebyly dostatečně účinné nebo nejsou pro Vás vhodné.

U **revmatoidní artritidy** se přípravek Benepali obvykle používá v kombinaci s methotrexátem, i když se může použít také samotný, jestliže léčení methotrexátem pro Vás není vhodné. Přípravek Benepali použitý samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem může zpomalit poškození kloubů, způsobené revmatoidní artritidou, a zlepšit Vaši schopnost provádět normální denní činnosti.

U pacientů s **psoriatickou artritidou** postihující více kloubů může přípravek Benepali zlepšit schopnost provádět normální denní činnosti.

U pacientů s **větším počtem symetricky postižených bolestivých nebo oteklých kloubů** (např. ruce, zápěstí a nohy) může přípravek Benepali zpomalit strukturální poškození těchto kloubů způsobená chorobou.

Přípravek Benepali je také určen k léčení následujících onemocnění u dětí a dospívajících:

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy (chronický zánět kloubů neznámé příčiny začínající v dětském věku), pokud léčba methotrexátem není dostatečně účinná nebo pro ně není vhodná:
  - Polyartritida tj. postižení více kloubů (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem, což je protilátka vyskytující se v krvi některých nemocných) a rozšířená oligoartritida tj. postižení 2-4 kloubů u pacientů ve věku od 2 let a o hmotnosti 62,5 kg nebo vyšší.
  - Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let a o hmotnosti 62,5 kg nebo vyšší.
- U artritidy spojené s entezitidou (zánět šlachových úponů) u pacientů ve věku od 12 let a o hmotnosti 62,5 kg nebo vyšší, u nichž nebylo dosaženo odpovídající reakce při podání běžně používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká plaková psoriáza u pacientů ve věku od 6 let a o hmotnosti 62,5 kg nebo vyšší, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba (nebo je nebyli schopni podstoupit).

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benepali používat

### Nepoužívejte přípravek Benepali

- jestliže jste Vy nebo dítě, o které pečujete, **alergičtí na etanercept** nebo kteroukoli další složku **tohoto přípravku** (uvedenou v bodě 6). Jestliže pocítíte Vy nebo dítě příznaky alergické reakce, jako svírání na prsou, s ípání, závrať nebo vyrážku, nepokračujte v podávání přípravku Benepali a ihned vyhledejte lékaře.
- jestliže Vám nebo dítěti hrozí rozvoj **závažné krevní infekce** zvané sepse (otrava krve). Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.
- jestliže Vy nebo dítě máte **jakýkoli druh infekce**. Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Benepali se poraďte se svým lékařem.

- **Alergické reakce:** Jestliže Vy nebo dítě pocítíte příznaky alergické reakce, jako svírání na prsou, s ípání, závrať nebo vyrážku, nepokračujte v podávání přípravku Benepali a ihned vyhledejte lékaře.
- **Infekce/operace:** Jestliže se u Vás nebo u dítěte rozvíjí nová infekce nebo jste před velkou chirurgickou operací, lékař může chtít sledovat léčbu přípravkem Benepali.
- **Infekce/cukrovka:** Informujte lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli opakující se infekce nebo trpíte cukrovkou nebo jinými stavy, při nichž se zvyšuje riziko infekce.
- **Infekce/sledování:** Informujte svého lékaře o každé cestě mimo Evropu, kterou jste absolvoval(a) v poslední době. Pokud se u Vás nebo u dítěte rozvinou příznaky infekce, jako je horečka, zimnice nebo kašel, neprodleně informujte svého lékaře. Lékař může rozhodnout, že Vás nebo dítě bude nadále sledovat na přítomnost infekcí i poté, co přestanete používat přípravek Benepali.
- **Tuberkulóza:** U pacientů léčených přípravkem Benepali byly hlášeny případy tuberkulózy. Lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy předtím, než zahájí léčení přípravkem Benepali. To může zahrnovat podrobnou lékařskou anamnézu, rentgen hrudníku a tuberkulinový test. Výsledky těchto vyšetření musí být zaznamenány do karty pacienta. Je velmi důležité, abyste



informoval(a) lékaře, pokud jste Vy nebo dítě měli tuberkulózu, nebo pokud jste byli v kontaktu s někým, kdo ji měl. Pokud by se vyskytly příznaky tuberkulózy (jako přetrvávající kašel, ztráta hmotnosti, netečnost, mírná horečka), nebo jiná infekce v průběhu léčení nebo po jeho ukončení, informujte neprodleně lékaře.

- **Hepatitida B:** Informujte lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B (zánět jater). Lékař by měl vyšetřit Vás nebo dítě na přítomnost infekce hepatitidy B předtím, než se začnete léčit přípravkem Benepali. Léčba přípravkem Benepali může vést k novému vzplanutí hepatitidy B u pacientů, kteří byli v minulosti nakaženi virem hepatitidy B. Pokud k tomu dojde, musíte přestat přípravek Benepali používat.
- **Hepatitida C:** Informujte lékaře, pokud Vy nebo dítě máte hepatitidu C. Lékař bude sledovat léčení přípravkem Benepali, pokud se infekce zhorší.
- **Krevní poruchy:** Jestliže se u Vás nebo u dítěte objeví známky nebo příznaky jako přetrvávající horečka, bolest v krku, podlitiny, krvácení nebo bledost, vyhledejte neodkladně lékařskou pomoc. Takové příznaky mohou svědčit o možném život ohrožujícím onemocnění krve, které si může vyžádat přerušování podávání přípravku Benepali.
- **Poruchy nervového systému a oční poruchy:** Informujte lékaře, jestliže máte Vy nebo dítě roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transverzální myelitidu (zánět míchy). Lékař určí, zda je přípravek Benepali vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli v minulosti městnavé srdeční selhání, neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání přípravku Benepali.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než Vám bude předepsán přípravek Benepali, informujte lékaře, pokud máte nebo Vám byl někdy diagnostikován lymfom (typ zhoubného onemocnění krve) či jiný typ zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny. U pacientů s těžkou revmatoidní artritidou, kteří trpí tímto onemocněním delší dobu, je riziko vzniku lymfomu vyšší než průměrné. Děti a dospělí, kterým je přípravek Benepali podáván, mají zvýšené riziko vzniku lymfomu nebo jiného typu zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny. U některých dětí a dospívajících pacientů, kterým byl podáván etanercept nebo jiné léčivé přípravky působící stejně jako etanercept, se rozvinula zhoubná nádorová onemocnění/rakovina včetně neobvyklých typů, což někdy vedlo k úmrtí. Někteří pacienti užívající přípravek Benepali onemocněli rakovinou kůže. Informujte lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Upozorněte lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě byli v kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání přípravku Benepali. Lékař stanoví, zda je vhodné preventivní opatření proti planým neštovicím.
- **Zneužívání alkoholu:** Přípravek Benepali by se neměl použít u pacientů, kteří se léčí s hepatitidou spojenou se zneužíváním alkoholu. Informujte, prosím, lékaře, pokud máte Vy nebo dítě ve Vaší péči zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Přípravek Benepali se nedoporučuje k léčení Wegenerovy granulomatózy, vzácného zánětlivého onemocnění. Informujte lékaře, máte-li Vy nebo dítě ve Vaší péči Wegenerovu granulomatózu.
- **Antidiabetika:** Informujte svého lékaře, trpíte-li Vy nebo dítě cukrovkou či užíváte-li léky k léčbě cukrovky. Váš lékař stanoví, zda je u Vás či dítěte nutné během léčby přípravkem Benepali snížit dávku léků k léčbě cukrovky.
- **Očkování:** Některá očkování nemají proběhnout v době podávání přípravku Benepali, např. vakcína proti poliomyelitidě, tj. proti dětské obrně. Prosím, poraďte se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.

### Děti a dospívající

Přípravek Benepali není určen pro použití u dětí a dospívajících s hmotností nižší než 62,5 kg.

- **Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před zahájením podávání přípravku Benepali. Některé očkovací látky nemají být podávány v době léčby přípravkem Benepali, např. ústy podávaná vakcína proti dětské obrně. Prosím, poraďte se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.

Přípravek Benepali se nemá za normálních okolností podávat dětem mladším 2 let nebo o hmotnosti nižší než 62,5 kg s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let nebo o hmotnosti nižší než 62,5 kg s artritidou spojenou s entezitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let nebo s hmotností nižší než 62,5 kg s psoriázou.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Benepali**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte Vy nebo dítě, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat (včetně anakinry, abataceptu nebo sulfasalazinu).

Vy nebo dítě byste **neměli** používat přípravek Benepali s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Ženám ve věku, kdy mohou otěhotnět, se doporučuje, aby používaly vhodnou antikoncepci, aby neotěhotněly během léčby přípravkem Benepali a po dobu tří týdnů po ukončení léčby.

Přípravek Benepali se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek Benepali, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván etanercept, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotenstvími matek, kterým nebyl podáván etanercept ani jiné podobné léky (antagonisté TNF), avšak nebyl hlášen žádný zvláštní druh vrozených vad. V jiné studii nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka dostávala během těhotenství etanercept. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě. Pokud chcete během léčby přípravkem Benepali kojít, promluvte si se svým lékařem. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Benepali v těhotenství a v období kojení ještě před tím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nejsou k dispozici žádné informace o tom, že přípravek Benepali ovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Benepali obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 50 mg, to znamená, že v podstatě je „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Benepali používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže máte pocit, že účinek přípravku Benepali je příliš silný nebo naopak příliš slabý, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka.

### **Použití u dospělých pacientů (věk 18 let a více)**

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka je 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži.

Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku Benepali.

### Ložisková lupénka

Obvyklá dávka je 50 mg jednou týdně.

Alternativně se může podávat 50 mg dvakrát týdně až po dobu 12 týdnů a potom pokračovat 50 mg jednou týdně.

Podle Vaší reakce na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek Benepali používat a zda je třeba léčení opakovat. Pokud po 12 týdnech léčby přípravkem Benepali nedojde ke zlepšení Vašeho stavu, může Vám lékař říci, abyste přestali tento lék používat.

### **Použití u dětí a dospívajících**

Dávka a frekvence dávkování pro dítě nebo dospívajícího bude záviset na tělesné hmotnosti a onemocnění. Váš lékař určí správnou dávku pro dítě a předepíše požadovanou sílu přípravku etanercept. Pediatričtí pacienti o hmotnosti 62,5 kg nebo vyšší mohou dostávat 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně předplněnou injekční stříkačkou nebo předplněným perem s pevně stanovenou dávkou.

K dispozici jsou další přípravky obsahující etanercept s vhodnou dávkou pro děti.

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let a s hmotností 62,5 kg nebo vyšší nebo u pacientů s artritidou spojenou s entezitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let a s hmotností 62,5 kg nebo vyšší je obvyklá dávka 25 mg podávaných dvakrát týdně nebo 50 mg podávaných jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let a s hmotností 62,5 kg nebo vyšší je obvyklá dávka 50 mg a podává se jednou týdně. Pokud přípravek Benepali nevykazuje účinek na stav dítěte po 12 týdnech léčby, může lékař ukončit podávání tohoto léku.

Lékař Vám poskytne podrobný návod k přípravě a odměření vhodné dávky.

### **Způsob a cesta podání**

Přípravek Benepali se podává injekcí pod kůži (subkutánní podání).

**Podrobný návod k podání injekce přípravku Benepali je k dispozici v bodu 7 „Návod k přípravě a podání injekce přípravku Benepali“.** Roztok přípravku Benepali se nesmí mísit s žádným jiným lékem.

Pro zapamatování je dobré si zapsat do kalendáře dny v týdnu, kdy má být přípravek Benepali podán.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Benepali, než jste měl(a)**

Jestliže jste použil(a) větší dávku přípravku Benepali, než byste měl(a) (buď injekcí příliš velké dávky, nebo příliš častým podáním), **informujte neprodleně lékaře nebo lékárníka.** Vždy si vezměte vnější obal od léku s sebou, a to i tehdy, je-li prázdný.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Benepali**

Jestliže zapomenete podat injekci, měl(a) byste ji aplikovat ihned, jakmile si vzpomenete, ledaže by následující pravidelná dávka měla být podána následující den. V tom případě zapomenutou dávku vynechejte. Potom pokračujte v injekcích v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nezdvójnasobujte dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Benepali**

Po přerušení léčby se mohou vrátit příznaky onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

##### **Alergické reakce**

Jestliže se vyskytne některý z následujících stavů, nepoužívejte dále přípravek Benepali. **Informujte neprodleně lékaře, nebo navštivte oddělení pohotovosti nejbližšího zdravotnického zařízení.**

- Potíže s polykáním nebo dýcháním
- Otok obličeje, hrdla, rukou nebo nohou.
- Pocit nervozity nebo úzkosti, pocit bušení srdce, nebo náhlé zrudnutí kůže a/nebo pocit horka.
- Těžká vyrážka, svědění, nebo kopřivka (vyvýšené červené nebo bledé skvrny na kůži, které často svědí).

Závažné alergické reakce jsou vzácné, avšak kterýkoliv z příznaků uvedených výše může znamenat alergickou reakci na přípravek Benepali, proto neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc.

##### **Závažné nežádoucí účinky**

Jestliže Vy nebo dítě pozorujete některý z následujících stavů, můžete potřebovat urgentní lékařskou pomoc.

- Známky **závažné infekce** (včetně zápalu plic, hlubokých kožních infekcí, infekcí kloubů a infekce krve), jako vysoká horečka, která může být spojená s kašlem, dušností, zimnicí, slabostí, nebo vznikem horkých červených citlivých bolestivých oblastí na kůži nebo v kloubech.
- Známky **krvních chorob**, jako krvácení, podlitiny nebo bledost.
- Známky **nervových poruch**, jako necitlivost nebo mravenčení, změny vidění, bolest očí, nebo nástup slabosti v horní nebo dolní končetině.
- Známky **srdečního selhání** nebo **zhoršení srdečního selhání**, jako únava nebo dýchavičnost při aktivitě, otok kotníků, pocit plnosti v krku nebo v břiše, noční dýchavičnost nebo kašel, zmodrání nehtových lůžek nebo okolí rtů.
- Známky **zhoubného nádorového onemocnění**: zhoubné nádorové onemocnění může postihnout všechny části těla včetně kůže a krve a onemocnění se může projevovat v závislosti na typu a místě zhoubného nádorového onemocnění. Tyto známky onemocnění mohou zahrnovat úbytek hmotnosti, horečku, otoky (bolestivé či nebolestivé), přetrvávající kašel, přítomnost boule na těle nebo výrůstky na kůži.
- Známky **autoimunitní reakce** (nově vytvořené protilátky mohou poškodit normální tkáň v těle) jako jsou bolest, svědění, slabost a poruchy dýchání, myšlení, vnímání nebo zraku.
- Známky lupusu nebo syndromu podobnému lupusu, jako jsou změny hmotnosti, přetrvávající vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo svalů, únava.
- Známky **zánětu cévní stěny**, jako jsou bolest, horečka, zarudnutí nebo horkost kůže, svědění.

Tyto nežádoucí účinky jsou vzácné nebo méně časté, ale představují závažné stavy (některé z nich mohou vzácně skončit i smrtí). Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, neprodleně informujte lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

##### **Jiné nežádoucí účinky**

Znamé nežádoucí účinky přípravku Benepali zahrnují níže uvedené ve skupinách s klesající četností:

- **Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)  
Infekce (včetně nachlazení, zánětu vedlejších nosních dutin, zánětu průdušek, infekce močových cest, zánětu kůže); reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, zčervenání, svědění, bolesti a otoku) (nedostavují se tak často po prvním měsíci léčení; u některých pacientů se rozvinula reakce v nedávno použitém místě injekce); a bolest hlavy.

- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)  
Alergické reakce; horečka; vyrážka; svědění; protilátky proti normální tkáni (tvorba autoprotilátek).
- **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)  
Závažné infekce (včetně zápalu plic, hlubokých infekcí kůže, infekcí kloubů, infekcí krve a infekce v různých místech); zhoršení městnavého srdečního selhání; nízký počet červených krvinek, nízký počet bílých krvinek, nízký počet neutrofilů (typ bílých krvinek); nízký počet krevních destiček; rakovina kůže (s výjimkou melanomu); lokalizované otoky kůže (angioedém); kopřivka (vyvýšené červené nebo bledé skvrny na kůži, které často svědí); oční zánět; lupénka (nová nebo zhoršující se); zánět cévní stěny postihující více orgánů; zvýšené hodnoty jaterních testů v krvi (u pacientů léčených rovněžsoučasně methotrexátem je frekvence výskytu zvýšených hodnot jaterních testů v krvi udává jako četnost na hladině „častá“); křeče a bolest v oblasti břicha, průjem, úbytek hmotnosti nebo krev ve stolici (známky střevních problémů).
- **Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů)  
Závažné alergické reakce (včetně závažných lokalizovaných otoků kůže a sípání); lymfom (typ nádorového onemocnění krve); leukemie (nádorové onemocnění postihující krev a kostní dřev); melanom (typ rakoviny kůže); kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených a bílých krvinek; poruchy nervového systému (se závažnou svalovou slabostí a známkami a příznaky podobnými roztroušené skleróze nebo zánětu očních nervů nebo míchy); tuberkulóza; nový nástup městnavého srdečního selhání; křeče; lupus erythematosus, nebo onemocnění, které jej klinicky připomíná (příznaky mohou zahrnovat přetrvávající vyrážku, horečku, bolest kloubů a únavu); kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a k olupování kůže; zánětlivé onemocnění jater vyvolané poruchou imunitního systému (autoimunitní hepatitida; u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“); porucha imunity, která může postihnout plíce, kůži a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zánět nebo zjizvení plic (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“); Lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích); oportunní infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce; které se vyskytují v důsledku oslabeného imunitního systému); erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka); kožní vaskulitida (zánět cév v kůži); poškození nervů včetně Guillainova–Barrého syndromu (závažné onemocnění, které může postihovat dýchání a poškodit orgány v těle); poškození drobných filtrů v ledvinách, které vede ke špatné funkci ledvin (glomerulonefritida).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů)  
Porucha tvorby krevních buněk v kostní dřev; toxická epidermální nekrolýza (život ohrožující kožní onemocnění).
- **Četnost neznámá** (z dostupných údajů nelze určit)  
Merkelův buněčný karcinom (typ rakoviny kůže); Kaposiho sarkom (vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži); nadměrná aktivace bílých krvinek spojená se zánětem (syndrom aktivace makrofágů); recidiva (opakování) hepatitidy B (jaterní infekce); zhoršení stavu dermatomyositidy (zánět svalů a svalová slabost spojená s kožní vyrážkou); listerie (bakteriální infekce).

### Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nežádoucí účinky a jejich četnost pozorované u dětí a dospívajících jsou podobné těm, které jsou uvedeny výše.

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení

nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Benepali uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu a štítku předplněné injekční stříkačky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, 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**. Neohřívajte žádným jiným způsobem. Pak se doporučuje přípravek Benepali ihned použít.

Přípravek Benepali lze jednorázově mimo chladničku po dobu až 31 dnů uchovávat při teplotě maximálně do 30 °C; po této době nesmí být znovu uchovávan v chladu. Přípravek Benepali musí být zlikvidován, pokud není použit do 31 dnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat si datum, kdy byl přípravek Benepali vyjmut z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek Benepali zlikvidován (ne déle než 31 dnů po vyjmutí z chladničky).

Zkontrolujte roztok v injekční stříkačce. Roztok by měl být čirý až mírně opalescentní, bezbarvý nebo světle žlutý a může obsahovat malé bílé nebo téměř průhledné částice proteinu. Toto je normální vzhled přípravku Benepali. Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud si povšimnete, že roztok změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice. Jestliže si nejste jist(a) vzhledem roztoku, požádejte lékárníka o spolupráci.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Benepali obsahuje

- Léčivou látkou je etanercept. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mg etanerceptu.
- Pomocnými látkami jsou: sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci (viz bod 2 „Benepali obsahuje sodík“).

### Jak přípravek Benepali vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Benepali se dodává jako předplněné injekční stříkačky obsahující čirý až slabě opalescentní, bezbarvý nebo světle žlutý injekční roztok (injekce).

Přípravek Benepali je dostupný v baleních obsahujících 4 předplněné injekční stříkačky a baleních s více kusy obsahujících 3 papírové krabičky po 4 předplněných injekčních stříkačkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

**Výrobce**

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

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

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 91 310 7110

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Ewopharma România SRL  
Tel: + 40 212 601 407

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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



## 7. Návod k použití

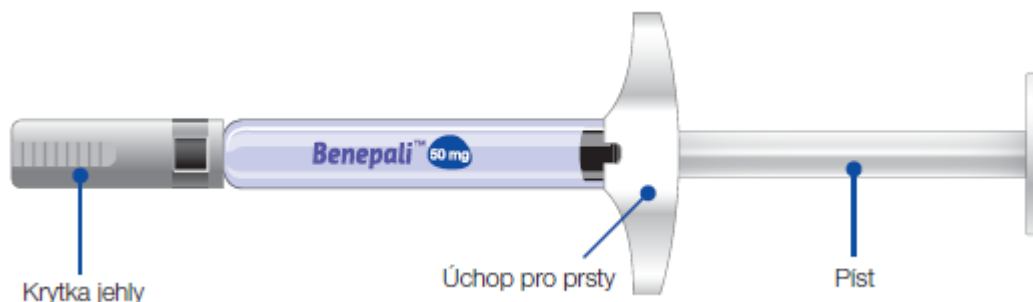
Předtím, než začnete přípravek Benepali používat a pokaždé, když obdržíte nové balení na základě lékařského předpisu, si přečtete návod k použití. Mohou v něm být nové informace.

- **Nepokoušejte** si podat injekci sám/a, pokud Vám lékař nebo zdravotní sestra neukázali, jak se injekce podává.

**Jednorázová předplněná injekční stříkačka obsahuje jednu dávku 50 mg přípravku Benepali.**

Zvolte si dobře osvětlenou, čistou pracovní plochu a shromážděte na ní veškeré vybavení, které budete potřebovat.

- **Nová předplněná injekční stříkačka přípravku Benepali**



- Předplněnou injekční stříkačku **neprotřepávejte**.

**Balení neobsahuje:**

- **1 tampón namočený v alkoholu, gázový polštářek a náplast**



- **Nádobu na likvidaci ostrých předmětů**



### A. Než začnete s podáním injekce

#### 1. Zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku:

**zkontrolujte dobu použitelnosti na obale předplněné injekční stříkačky.**

- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku poté, co vypršela doba použitelnosti.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch. Může dojít k rozbití součástí uvnitř předplněné injekční stříkačky.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud chybí krytka jehly, nebo když není bezpečně připevněna.

#### 2. Zkontrolujte roztok:

**Prohlédněte si léčivý přípravek v předplněné injekční stříkačce.**

Léčivý přípravek má být čirý až mírně opalescentní, bezbarvý nebo světle žlutý a může obsahovat malé bílé nebo téměř průhledné částice bílkoviny.

- **Nepoužívejte** roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsání částice.

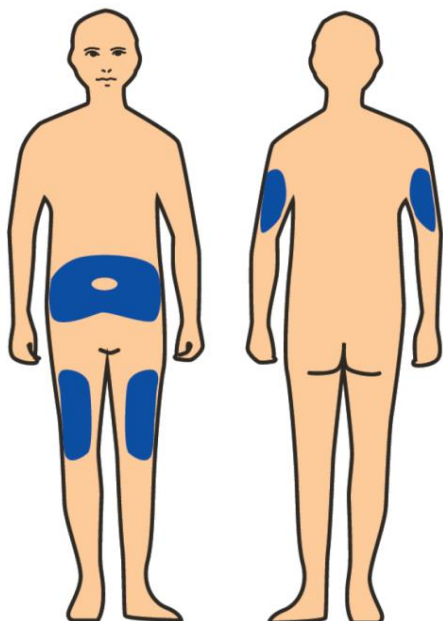
### 3. Nechte léčivý přípravek dosáhnout pokojové teploty:

Z chladničky vyjměte jednu předplněnou injekční stříkačku a nechte ji před injekčním podáním při pokojové teplotě nejméně 30 minut.

Je to důležité, protože pak bude injekční podání léčivého přípravku snadnější a pohodlnější.

- **Nesnímejte** kryt jehly, dokud nebudete připraven/a injekci podat.
- K ohřátí přípravku Benepali **nepoužívejte** tepelné zdroje, jako je například mikrovlnná trouba nebo horká voda.

### 4. Vyberte místo vpichu injekce:



Přední strana    Zadní strana

Předplněná injekční stříkačka s přípravkem Benepali je určena pro podkožní injekční podání. Podává se do stehna, krajiny břišní nebo zadní strany horní části paže (viz obrázek vlevo).

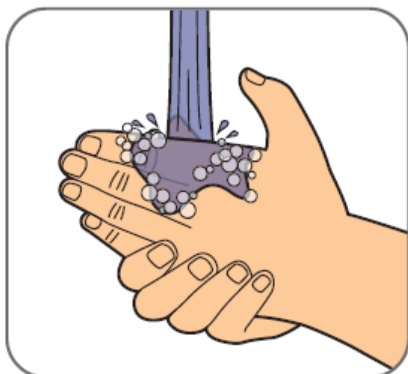
Pro každou injekci si vyberte vždy jiné místo.

Pokud injekci podáváte do krajiny břišní, vyberte si místo, které je nejméně 5 cm od pupku.

- **Nepodávejte** injekci do místa, které je zarudlé, tvrdé, pohmožděné nebo bolestivé.
- **Nepodávejte** injekci do jizev nebo strií.
- Jestliže máte lupénku, **nesmíte podat** injekci do vyvýšených, tlustých, červených nebo šupinatých částí kůže ani do jinak poškozených míst na kůži (lézí).

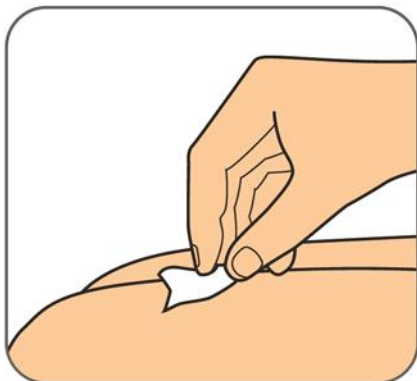
### B. Kroky při podání injekce

#### Krok 1:



Omyjte si ruce mýdlem a vodou.

### Krok 2:

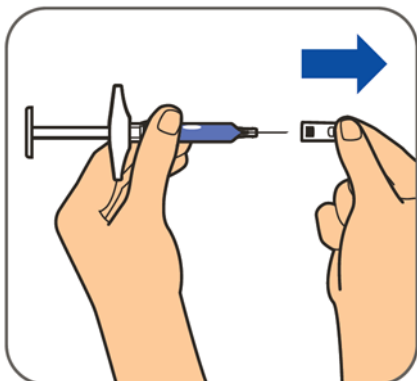


Otřete kůži v místě vpichu tampónem namočeným v alkoholu.

Viz „Vyberte místo vpichu injekce“, kde jsou pokyny pro výběr místa vpichu.

- Před podáním injekce se tohoto místa již **nedotýkejte**.

### Krok 3:

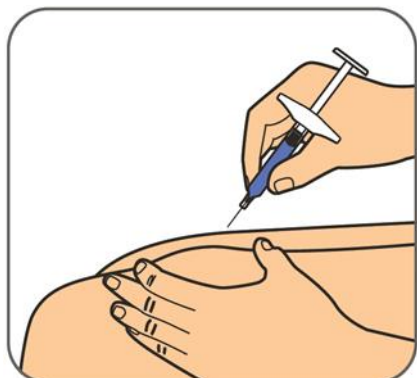


Stáhněte kryt jehly přímým tahem a zlikvidujte jej odhodzením do koše nebo nádoby na ostré předměty.

Viz „Vyberte místo vpichu injekce“, kde jsou pokyny pro výběr místa vpichu.

- **Neotáčejte** ani neohýbejte kryt jehly, když jej odstraňujete, protože to může jehlu poškodit.
- **Nedotýkejte** se táhla pístu při odstraňování krytu jehly.
- **Nikdy kryt na jehlu znovu nenasazujte.**

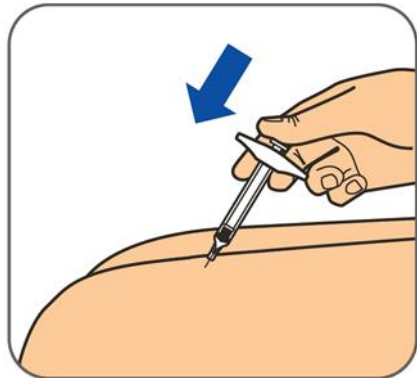
### Krok 4:



Jemným stiskem sevřete kožní řasu v očištěném místě pro vpich injekce. Předplněnou injekční stříkačku držte v úhlu 45 stupňů vůči kůži. Rychlým pohybem, jako když házíte šipkou, zasaňte jehlu celou do kůže.

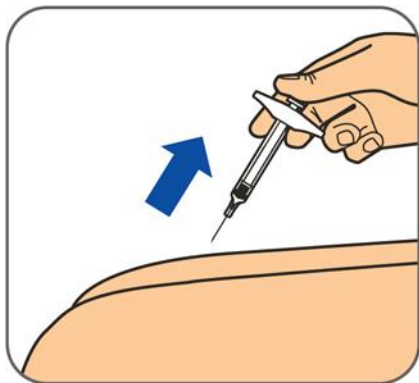
Jakmile bude celá jehla uvnitř, pusťte kůži, kterou svíráte rukou.

### Krok 5:



Pak pomalu stlačujte píst a ustálenou rychlostí injikujte veškerý roztok Benepali.

### Krok 6:



**Když je injekční stříkačka prázdná, vytáhněte jehlu z kůže a držte jehlu stále pod stejným úhlem jako při vpichu.**

- **Nikdy** znovu nezakryjte jehlu krytem. Opakované zakrytí by mohlo způsobit poranění jehlou.

### Likvidace:



**Celou injekční stříkačku zlikvidujte ve schválené nádobě na ostré předměty.**

Informujte se u svého poskytovatele zdravotní péče na pokyny, jak správně likvidovat plné odpadní nádoby na ostré předměty. Nádoby na likvidaci ostrých předmětů můžete zakoupit v místní lékárně.

- **Neodhazujte** odpadní nádobu na ostré předměty do domácího odpadu.
- **Nerecyklujte.**
- Předplněnou injekční stříkačku přípravku Benepali **nepoužívejte** opakovaně.
- **Uchovávejte tuto nádobu mimo dohled a dosah dětí.**

### C. Péče o místo vpichu injekce

Pokud dojde ke krvácení v místě vpichu, přitlačte na místo vpichu gázový tampón.

- Místo vpichu **netřete**.

Podle potřeby místo vpichu přelepte náplastí.

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Benepali 50 mg, injekční roztok v předplněném peru etanercept

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám rovněž vydá kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte vzít před léčbou přípravkem Benepali a během ní na vědomí.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo dítěti ve Vaší péči. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy nebo dítě, o které pečujete.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Benepali a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benepali používat
3. Jak se přípravek Benepali používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Benepali uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití přípravku Benepali (viz druhá strana)

#### 1. Co je přípravek Benepali a k čemu se používá

Přípravek Benepali obsahuje léčivou látku etanercept.

Přípravek Benepali je biologické léčivo, které se vyrábí ze dvou lidských bílkovin. Blokuje aktivitu jiné bílkoviny v těle, která způsobuje zánět. Přípravek Benepali snižuje zánět spojený s určitými onemocněními.

U dospělých (věk 18 let a více) se může přípravek Benepali použít k léčení:

- středně těžké až těžké **revmatoidní artritidy (chronické zánětlivé onemocnění kloubů)**,
- **psoriatické artritidy (chronické zánětlivé onemocnění kloubů spojené s lupénkou)**,
- závažných **axiálních spondylartritid (chronické záněty kloubů v oblasti páteře) včetně ankylozující spondylitidy (Bechtěrevova nemoc)**,
- středně těžké až těžké **plakové psoriázy (ložisková lupénka)**.

Ve všech případech se přípravek Benepali obvykle používá, pokud běžně používané léčebné postupy nebyly dostatečně účinné nebo nejsou pro Vás vhodné.

U **revmatoidní artritidy** se přípravek Benepali obvykle používá v kombinaci s methotrexátem, i když se může použít také samotný, jestliže léčení methotrexátem pro Vás není vhodné. Přípravek Benepali použitý samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem může zpomalit poškození kloubů, způsobené revmatoidní artritidou, a zlepšit Vaši schopnost provádět normální denní činnosti.

U pacientů s **psoriatickou artritidou** postihující více kloubů může přípravek Benepali zlepšit schopnost provádět normální denní činnosti.

U pacientů s **větším počtem symetricky postižených bolestivých nebo oteklých kloubů** (např. ruce, zápěstí a nohy) může přípravek Benepali zpomalit strukturální poškození těchto kloubů způsobená chorobou.

Přípravek Benepali je také určen k léčení následujících onemocnění u dětí a dospívajících:

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy (chronický zánět kloubů neznámé příčiny začínající v dětském věku), pokud léčba methotrexátem není dostatečně účinná nebo pro ně není vhodná:
  - Polyartritida tj. postižení více kloubů (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem, což je protilátka vyskytující se v krvi některých nemocných) a rozšířená oligoartritida tj. postižení 2-4 kloubů u pacientů ve věku od 2 let a o hmotnosti 62,5 kg nebo vyšší.
  - Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let a o hmotnosti 62,5 kg nebo vyšší.
- U artritidy spojené s entezitidou (zánět šlachových úponů) u pacientů ve věku od 12 let a o hmotnosti 62,5 kg nebo vyšší, u nichž nebylo dosaženo odpovídající reakce při podání běžně používané léčby nebo pro ně tato léčba není vhodná.
- Těžká plaková psoriáza u pacientů ve věku od 6 let a o hmotnosti 62,5 kg nebo vyšší, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba (nebo je nebyli schopni podstoupit).

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Benepali používat

### Nepoužívejte přípravek Benepali

- jestliže jste Vy nebo dítě, o které pečujete, **alergičtí na etanercept** nebo kteroukoli další složku **tohoto přípravku** (uvedenou v bodě 6). Jestliže pocítíte Vy nebo dítě příznaky alergické reakce, jako svírání na prsou, sívání, závrať nebo vyrážku, nepokračujte v podávání přípravku Benepali a ihned vyhledejte lékaře.
- jestliže Vám nebo dítěti hrozí rozvoj **závažné krevní infekce** zvané sepse (otrava krve). Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.
- jestliže Vy nebo dítě máte **jakýkoli druh infekce**. Jestliže si nejste jist(a), poraďte se s lékařem.

### Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Benepali se poraďte se svým lékařem.

- **Alergické reakce:** Jestliže Vy nebo dítě objeví alergické reakce, jako je tíha na hrudi, sívání, závrať nebo vyrážka, nepodávejte více přípravku Benepali a kontaktujte ihned lékaře.
- **Infekce/operace:** Jestliže se u Vás nebo u dítěte rozvíjí nová infekce nebo jste před velkou chirurgickou operací, lékař může chtít sledovat léčbu přípravkem Benepali.
- **Infekce/cukrovka:** Informujte lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli opakující se infekce nebo trpíte cukrovkou nebo jinými stavy, při nichž se zvyšuje riziko infekce.
- **Infekce/sledování:** Informujte svého lékaře o každé cestě mimo Evropu, kterou jste absolvoval(a) v poslední době. Pokud se u Vás nebo u dítěte rozvinou příznaky infekce, jako je horečka, zimnice nebo kašel, neprodleně informujte svého lékaře. Lékař může rozhodnout, že Vás nebo dítě bude nadále sledovat na přítomnost infekcí i poté, co přestanete používat přípravek Benepali.
- **Tuberkulóza:** U pacientů léčených přípravkem Benepali byly hlášeny případy tuberkulózy. Lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy předtím, než zahájí léčení přípravkem Benepali. To může zahrnovat podrobnou lékařskou anamnézu, rentgen hrudníku a tuberkulinový test. Výsledky těchto vyšetření musí být zaznamenány do karty pacienta. Je velmi důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud jste Vy nebo dítě měli tuberkulózu, nebo pokud jste byli v

kontaktu s někým, kdo ji měl. Pokud by se vyskytly příznaky tuberkulózy (jako přetrvávající kašel, ztráta hmotnosti, netečnost, mírná horečka), nebo jiná infekce v průběhu léčení nebo po jeho ukončení, informujte neprodleně lékaře.

- **Hepatitida B:** Informujte lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B (zánět jater). Lékař by měl vyšetřit Vás nebo dítěte na přítomnost infekce hepatitidy B předtím, než se začnete léčit přípravkem Benepali. Léčba přípravkem Benepali může vést k novému vzplanutí hepatitidy B u pacientů, kteří byli v minulosti nakaženi virem hepatitidy B. Pokud k tomu dojde, musíte přestat přípravek Benepali používat.
- **Hepatitida C:** Informujte lékaře, pokud Vy nebo dítě máte hepatitidu C. Lékař bude sledovat léčení přípravkem Benepali, pokud se infekce zhorší.
- **Krevní poruchy:** Jestliže se u Vás nebo u dítěte objeví známky nebo příznaky jako přetrvávající horečka, bolest v krku, podlitiny, krvácení nebo bledost, vyhledejte neodkladně lékařskou pomoc. Takové příznaky mohou svědčit o možném život ohrožujícím onemocnění krve, které si může vyžádat přerušování podávání přípravku Benepali.
- **Poruchy nervového systému a oční poruchy:** Informujte lékaře, jestliže Vy nebo dítě máte roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transverzální myelitidu (zánět míchy). Lékař určí, zda je přípravek Benepali vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli v minulosti městnavé srdeční selhání, neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání přípravku Benepali.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než Vám bude předepsán přípravek Benepali, informujte lékaře, pokud máte nebo Vám byl někdy diagnostikován lymfom (typ zhoubného onemocnění krve) či jiný typ zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny. U pacientů s těžkou revmatoidní artritidou, kteří trpí tímto onemocněním delší dobu, je riziko vzniku lymfomu vyšší než průměrné. Děti a dospělí, kterým je přípravek Benepali podáván, mají zvýšené riziko vzniku lymfomu nebo jiného typu zhoubného nádorového onemocnění/rakoviny. U některých dětí a dospívajících pacientů, kterým byl podáván etanercept nebo jiné léčivé přípravky působící stejně jako etanercept, se rozvinula zhoubná nádorová onemocnění/rakovina včetně neobvyklých typů, což někdy vedlo k úmrtí. Někteří pacienti užívající přípravek Benepali onemocněli rakovinou kůže. Informujte lékaře, pokud u Vás dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Upozorněte lékaře, jestliže jste byli Vy nebo dítě v kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání přípravku Benepali. Lékař stanoví, zda je vhodné preventivní opatření proti planým neštovicím.
- **Zneužívání alkoholu:** Přípravek Benepali by se neměl použít u pacientů, kteří se léčí s hepatitidou spojenou se zneužíváním alkoholu. Informujte, prosím, lékaře, pokud máte Vy nebo dítě ve Vaší péči zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Přípravek Benepali se nedoporučuje k léčení Wegenerovy granulomatózy, vzácného zánětlivého onemocnění. Informujte lékaře, máte-li Vy nebo dítě ve Vaší péči Wegenerovu granulomatózu.
- **Antidiabetika:** Informujte svého lékaře, trpíte-li Vy nebo dítě cukrovkou či užíváte-li léky k léčbě cukrovky. Váš lékař stanoví, zda je u Vás či dítěte nutné během léčby přípravkem Benepali snížit dávku léků k léčbě cukrovky.
- **Očkování:** Některá očkování nemají proběhnout v době podávání přípravku Benepali, např. vakcína proti poliomyelitidě, tj. proti dětské obrně. Prosím, poraďte se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.

### Děti a dospívající

Přípravek Benepali není určen pro použití u dětí a dospívajících s hmotností nižší než 62,5 kg.

- **Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před zahájením podávání přípravku Benepali. Některé očkovací látky nemají být podávány v době léčby přípravkem Benepali, např. ústy podávaná vakcína proti dětské obrně. Prosím, poraďte se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.

- **Zánětlivé onemocnění střev:** Byly hlášeny případy zánětlivého onemocnění střev u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) léčených etanerceptem. Informujte svého lékaře, pokud se u dítěte objeví křeče a bolest břicha, průjem, ztráta hmotnosti nebo krev ve stolici.

Přípravek Benepali nemá za normálních okolností podávat dětem mladším 2 let nebo o hmotnosti nižší než 62,5 kg s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let nebo o hmotnosti nižší než 62,5 kg s artritidou spojenou s entezitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let nebo s hmotností nižší než 62,5 kg s psoriázou.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Benepali**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo dítě užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat (včetně anakinry, abataceptu nebo sulfasalazinu).

Vy nebo dítě byste **neměli** používat přípravek Benepali s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Ženám ve věku, kdy mohou otěhotnět, se doporučuje, aby používaly vhodnou antikoncepci, aby neotěhotněly během léčby přípravkem Benepali a po dobu tří týdnů po ukončení léčby.

Přípravek Benepali se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek Benepali, může u Vašeho novorozence existovat vyšší riziko infekce. Jedna studie ukázala, že když byl matkám v těhotenství podáván etanercept, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s těhotenstvími matek, kterým nebyl podáván etanercept ani jiné podobné léky (antagonisté TNF), avšak nebyl hlášen žádný zvláštní druh vrozených vad. V jiné studii nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka dostávala během těhotenství etanercept. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě. Pokud chcete během léčby přípravkem Benepali kojít, promluvte si se svým lékařem. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o užívání přípravku Benepali v těhotenství a v období kojení ještě před tím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nejsou k dispozici žádné informace o tom, že přípravek Benepali ovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Benepali obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 50 mg, to znamená, že v podstatě je „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Benepali používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže máte pocit, že účinek přípravku Benepali je příliš silný nebo naopak příliš slabý, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka.

### **Použití u dospělých pacientů (věk 18 let a více)**

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka je 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži.

Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku Benepali.



### Ložisková lupénka

Obvyklá dávka je 50 mg jednou týdně.

Alternativně se může podávat 50 mg dvakrát týdně až po dobu 12 týdnů a potom pokračovat 50 mg jednou týdně.

Podle Vaší reakce na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek Benepali používat a zda je třeba léčení opakovat. Pokud po 12 týdnech léčby přípravkem Benepali nedojde ke zlepšení Vašeho stavu, může Vám lékař říci, abyste přestali tento lék používat.

### **Použití u dětí a dospívajících**

Dávka a frekvence dávkování pro dítě nebo dospívajícího bude záviset na tělesné hmotnosti a onemocnění. Váš lékař určí správnou dávku pro dítě a předepíše požadovanou sílu etanerceptu. Pediatriční pacienti o hmotnosti 62,5 kg nebo vyšší mohou dostávat 25 mg podávaných dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně předplněnou injekční stříkačkou nebo předplněným perem s pevně stanovenou dávkou.

K dispozici jsou další přípravky obsahující etanercept s vhodnou dávkou pro děti.

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let a s hmotností 62,5 kg nebo vyšší nebo u pacientů s artritidou spojenou s entezitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let a s hmotností 62,5 kg nebo vyšší je obvyklá dávka 25 mg podávaných dvakrát týdně nebo 50 mg podávaných jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let a s hmotností 62,5 kg nebo vyšší je obvyklá dávka 50 mg a podává se jednou týdně. Pokud přípravek Benepali nevykazuje účinek na stav dítěte po 12 týdnech léčby, může lékař ukončit podávání tohoto léku.

Lékař Vám poskytne podrobný návod k přípravě a odměření vhodné dávky.

### **Způsob a cesta podání**

Přípravek Benepali se podává injekcí pod kůži (subkutánní podání).

**Podrobný návod k podání injekce přípravku Benepali je k dispozici v bodu 7 „Návod k přípravě a podání injekce přípravku Benepali“.** Roztok přípravku Benepali se nesmí mísit s žádným jiným lékem.

Pro zapamatování je dobré si zapsat do kalendáře dny v týdnu, kdy má být přípravek Benepali podán.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Benepali, než jste měl(a)**

Jestliže jste použil(a) větší dávku přípravku Benepali, než byste měl(a) (buď injekcí příliš velké dávky, nebo příliš častým podáním), **informujte neprodleně lékaře nebo lékárníka.** Vždy si vezměte vnější obal od léku s sebou, a to i tehdy, je-li prázdný.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Benepali**

Jestliže zapomenete podat injekci, měl(a) byste ji aplikovat ihned, jakmile si vzpomenete, ledaže by následující pravidelná dávka měla být podána následující den. V tom případě zapomenutou dávku vynechejte. Potom pokračujte v injekcích v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nezdvójnasobujte dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Benepali**

Po přerušení léčby se mohou vrátit příznaky onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

##### **Alergické reakce**

Jestliže se vyskytne některý z následujících stavů, nepoužívejte dále přípravek Benepali. **Informujte neprodleně lékaře, nebo navštivte oddělení pohotovosti nejbližšího zdravotnického zařízení.**

- Potíže s polykáním nebo dýcháním
- Otok obličeje, hrdla, rukou nebo nohou.
- Pocit nervozity nebo úzkosti, pocit bušení srdce, nebo náhlé zrudnutí kůže a/nebo pocit horka.
- Těžká vyrážka, svědění, nebo kopřivka (vyvýšené červené nebo bledé skvrny na kůži, které často svědí).

Závažné alergické reakce jsou vzácné, avšak kterýkoliv z příznaků uvedených výše může znamenat alergickou reakci na přípravek Benepali, proto neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc.

##### **Závažné nežádoucí účinky**

Jestliže pozorujete některý z následujících stavů, můžete Vy nebo dítě potřebovat urgentní lékařskou pomoc.

Známky **závažné infekce** (včetně zápalu plic, hlubokých kožních infekcí, infekcí kloubů a infekce krve), jako vysoká horečka, která může být spojená s kašlem, dušností, zimnicí, slabostí, nebo vznikem horkých červených citlivých bolestivých oblastí na kůži nebo v kloubech.

- Známky **krvních chorob**, jako krvácení, podlitiny nebo bledost.
- Známky **nervových poruch**, jako necitlivost nebo mravenčení, změny vidění, bolest očí, nebo nástup slabosti v horní nebo dolní končetině.
- Známky **srdečního selhání** nebo **zhoršení srdečního selhání**, jako únava nebo dýchavičnost při aktivitě, otok kotníků, pocit plnosti v krku nebo v břiše, noční dýchavičnost nebo kašel, zmodrání nehtových lůžek nebo okolí rtů.
- Známky **zhoubného nádorového onemocnění**: zhoubné nádorové onemocnění může postihnout všechny části těla včetně kůže a krve a onemocnění se může projevovat v závislosti na typu a místě zhoubného nádorového onemocnění. Tyto známky onemocnění mohou zahrnovat úbytek hmotnosti, horečku, otoky (bolestivé či nebolestivé), přetrvávající kašel, přítomnost boule na těle nebo výrůstky na kůži.
- Známky **autoimunitní reakce** (nově vytvořené protilátky mohou poškodit normální tkáň v těle) jako jsou bolest, svědění, slabost a poruchy dýchání, myšlení, vnímání nebo zraku.
- Známky lupusu nebo syndromu podobnému lupusu, jako jsou změny hmotnosti, přetrvávající vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo svalů, únava.
- Známky **zánětu cévní stěny**, jako jsou bolest, horečka, zarudnutí nebo horkost kůže, svědění.

Tyto nežádoucí účinky jsou vzácné nebo méně časté, ale představují závažné stavy (některé z nich mohou vzácně skončit i smrtí). Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, neprodleně informujte lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

##### **Jiné nežádoucí účinky**

Znamé nežádoucí účinky přípravku Benepali zahrnují níže uvedené ve skupinách s klesající četností:

- **Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)  
Infekce (včetně nachlazení, zánětu vedlejších nosních dutin, zánětu průdušek, infekce močových cest, zánětu kůže); reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, zčervenání, svědění, bolesti a otoku).  
Reakce v místě injekce (nedostávají se tak často po prvním měsíci léčení).  
U některých pacientů se rozvinula reakce v předchozím místě injekce.

- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)  
Alergické reakce; horečka; svědění; vyrážka; protilátky proti normální tkáni (tvorba autoprotilátek).
- **Méně časté** (mohou postihnout až 1 z 100 pacientů)  
Závažné infekce (včetně zápalu plic, hlubokých infekcí kůže, infekcí kloubů, infekcí krve a infekce v různých místech); zhoršení městnavého srdečního selhání; nízký počet červených krvinek, nízký počet bílých krvinek, nízký počet neutrofilů (typ bílých krvinek); nízký počet krevních destiček; rakovina kůže (s výjimkou melanomu); lokalizované otoky kůže (angioedém); kopřivka (vyvýšené červené nebo bledé skvrny na kůži, které často svědí); oční zánět; lupénka (nová nebo zhoršující se); zánět cévní stěny postihující více orgánů; zvýšené hodnoty jaterních testů v krvi (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu zvýšených hodnot jaterních testů v krvi udává jako četnost „častá“); křeče a bolest v oblasti břicha, průjem, úbytek hmotnosti nebo krev ve stolici (známky střevních problémů).
- **Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1000 pacientů)  
Závažné alergické reakce (včetně závažných lokalizovaných otoků kůže a sípání); lymfom (typ nádorového onemocnění krve); leukemie (nádorové onemocnění postihující krev a kostní dřev); melanom (typ rakoviny kůže); kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených a bílých krvinek; poruchy nervového systému (se závažnou svalovou slabostí a známkami a příznaky podobnými roztroušené skleróze nebo zánětu očních nervů nebo míchy); tuberkulóza; nový nástup městnavého srdečního selhání; křeče; lupus erythematosus, nebo onemocnění, které jej klinicky připomíná (příznaky mohou zahrnovat přetrvávající vyrážku, horečku, bolest kloubů a únavu); která může vést k závažným puchýřům a k olupování kůže; zánětlivé onemocnění jater vyvolané poruchou imunitního systému (autoimunitní hepatitida; u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“); porucha imunity, která může postihnout plíce, kůži a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zánět nebo zjizvení plic (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako četnost „méně častá“); Lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bělavé síťovité kresby na sliznicích); oportunní infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce; které se vyskytují v důsledku oslabeného imunitního systému); erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka); kožní vaskulitida (zánět cév v kůži); poškození nervů včetně Guillainova–Barrého syndromu (závažné onemocnění, které může postihovat dýchání a poškodit orgány v těle); poškození drobných filtrů v ledvinách, které vede ke špatné funkci ledvin (glomerulonefritida).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10000 pacientů)  
Porucha tvorby krevních buněk v kostní dřev; toxická epidermální nekrolýza (život ohrožující kožní onemocnění).
- **Četnost neznámá** (z dostupných údajů nelze určit)  
Merkelův buněčný karcinom (typ rakoviny kůže); Kaposiho sarkom (vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži); nadměrná aktivace bílých krvinek spojená se zánětem (syndrom aktivace makrofágů); recidiva (opakování) hepatitidy B (jaterní infekce); zhoršení stavu dermatomyositidy (zánět svalů a svalová slabost spojená s kožní vyrážkou); listerie (bakteriální infekce).

### Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nežádoucí účinky a jejich četnost pozorované u dětí a dospívajících jsou podobné těm, které jsou uvedeny výše.

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení

nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Benepali uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené obalu a štítku předplněného pera za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po vyjmutí předplněného pera z chladničky **počkejte přibližně 30 minut, až dosáhne roztok přípravku Benepali v peru pokojové teploty**. Neohřívejte žádným jiným způsobem. Pak se doporučuje přípravek Benepali ihned použít.

Přípravek Benepali lze jednorázově mimo chladničku po dobu až 31 dnů uchovávat při teplotě maximálně do 30 °C; po této době nesmí být znovu uchováván v chladu. Přípravek Benepali musí být zlikvidován, pokud není použit do 31 dnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat si datum, kdy byl přípravek Benepali vyjmut z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek Benepali zlikvidován (ne déle než 31 dnů po vyjmutí z chladničky).

Zkontrolujte roztok v peru pohledem skrz kontrolní okénko. Roztok by měl být čirý až mírně opalescentní, bezbarvý nebo světle žlutý a může obsahovat malé bílé nebo téměř průhledné částice proteinu. Toto je normální vzhled přípravku Benepali. Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud si povšimnete, že roztok změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice. Jestliže si nejste jist(a) vzhledem roztoku, požádejte lékárníka o spolupráci.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Benepali obsahuje

- Léčivou látkou Benepali je etanercept. Jedno předplněné pero obsahuje 50 mg etanerceptu.
- Pomocnými látkami jsou: sacharóza, chlorid sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci (viz bod 2 „Benepali obsahuje sodík“).

### Jak přípravek Benepali vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Benepali se dodává jako injekční roztok v předplněném peru (injekční roztok). Pero obsahuje čirý až slabě opalescentní, bezbarvý nebo slabě žlutý injekční roztok (injekce).

Přípravek Benepali je dostupný v baleních obsahujících 4 předplněná pera a baleních s více kusy obsahujících 3 papírové krabičky po 4 předplněných perech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

**Výrobce**

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

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

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 91 310 7110

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Ewopharma România SRL  
Tel: + 40 212 601 407

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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

## 7. Návod k použití

Předtím, než začnete přípravek Benepali používat a pokaždé, když obdržíte nové balení na základě lékařského předpisu, si přečtete návod k použití. Mohou v něm být nové informace.

- **Nepokoušejte** si podat injekci sám/a, pokud Vám lékař nebo zdravotní sestra neukázali, jak se injekce podává.

**Jednorázové předplněné pero obsahuje jednu dávku 50 mg přípravku Benepali.**

Zvolte si dobře osvětlenou, čistou pracovní plochu a shromážděte na ní veškeré vybavení, které budete potřebovat.

- **Nová předplněné pero přípravku Benepali**



- Předplněné pero **neprotřepávejte**.

**Balení neobsahuje:**

- **1 tampón namočený v alkoholu, gázový polštářek a náplast**



- **Nádobu na likvidaci ostrých předmětů**



**A. Než začnete s podáním injekce**

### 1. Zkontrolujte předplněné pero:

**Zkontrolujte dobu použitelnosti na obale předplněného pera.**

- **Nepoužívejte** předplněné pero poté, co vypršela doba použitelnosti.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud spadlo na tvrdý povrch. Může dojít k rozbití součástí uvnitř předplněného pera.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud chybí krytka jehly, nebo když není bezpečně připevněna.

### 2. Zkontrolujte roztok:

**Prohlédněte si léčivý přípravek kontrolním okénkem.**

Léčivý přípravek má být čirý až mírně opalescentní, bezbarvý nebo světle žlutý a může obsahovat malé bílé nebo téměř průhledné částice bílkoviny.

- **Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice.**

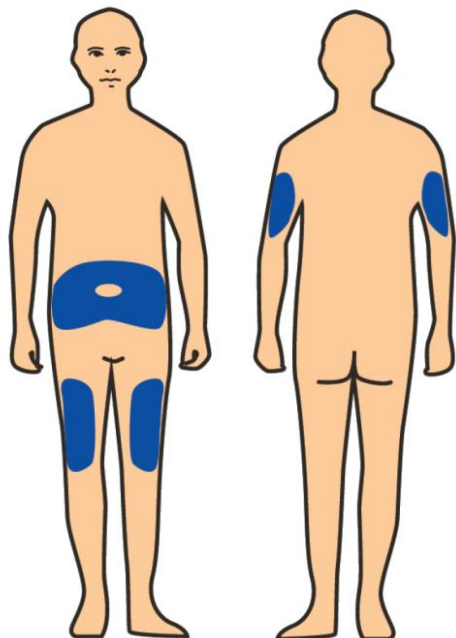
### 3. Nechte léčivý přípravek dosáhnout pokojové teploty:

Z krabičky uložené v chladničce vyjměte jedno předplněné pero a nechte jej před injekčním podáním při pokojové teplotě nejméně 30 minut.

Je to důležité, protože pak bude injekční podání léčivého přípravku snadnější a pohodlnější.

- **Nesnímejte** krytku jehly, dokud nebudete připraven/a injekci podat.
- K ohřátí přípravku Benepali **nepoužívejte** tepelné zdroje, jako je například mikrovlnná trouba nebo horká voda.

### 4. Vyberte místo vpichu injekce:



Přední strana      Zadní strana

Předplněné pero s přípravkem Benepali je určeno pro podkožní injekční podání. Podává se do stehna, krajiny břišní nebo zadní strany horní části paže (viz obrázek vlevo).

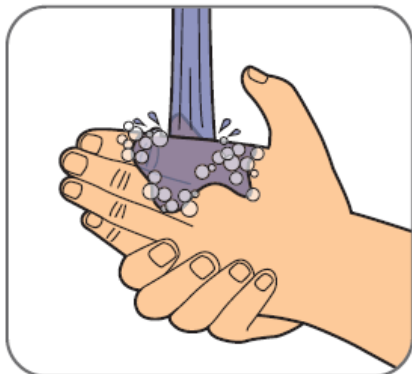
Pro každou injekci si vyberte vždy jiné místo.

Pokud injekci podáváte do krajiny břišní, vyberte si místo, které je nejméně 5 cm od pupku.

- **Nepodávejte** injekci do místa, které je zarudlé, tvrdé, pohmožděné nebo bolestivé.
- **Nepodávejte** injekci do jizev nebo strií.
- Jestliže máte lupénku, **nesmíte podat** injekci do vyvýšených, tlustých, červených nebo šupinatých částí kůže ani do jinak poškozených míst na kůži (lézí).

## B. Kroky při podání injekce

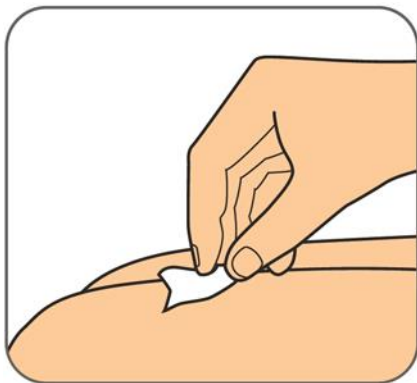
### Krok 1:



Omyjte si ruce mýdlem a vodou.



### Krok 2:

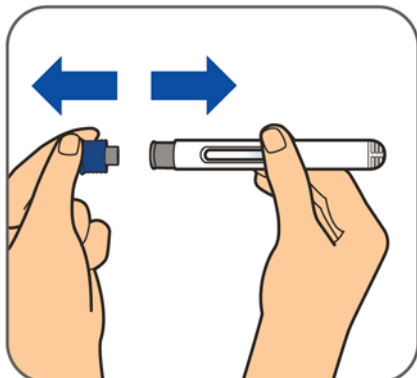


**Otřete kůži v místě vpichu tampónem namočeným v alkoholu.**

Viz „Vyberte místo vpichu injekce“, kde jsou pokyny pro výběr místa vpichu.

- Před podáním injekce se tohoto místa již **nedotýkejte**.

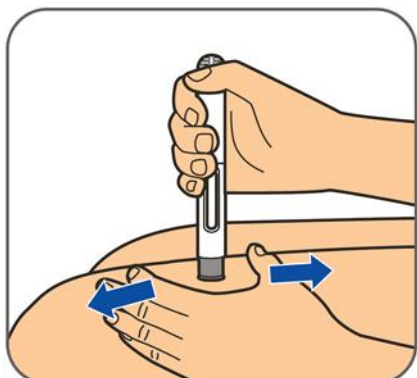
### Krok 3:



**Stáhněte krytku jehly přímým tahem a zlikvidujte jej odhozením do koše nebo nádoby na ostré předměty.**

- **Neotáčejte** ani neohýbejte kryt jehly, když jej odstraňujete, protože to může jehlu poškodit.
- **Nikdy kryt na jehlu znovu nenasazujte.**

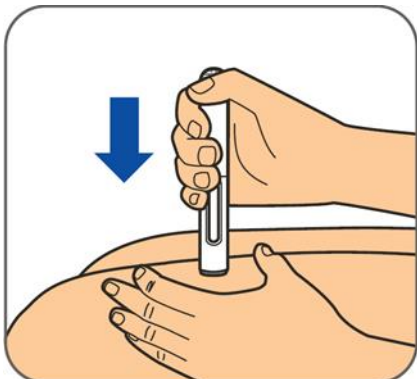
### Krok 4:



**Jemně roztáhněte kůži v očištěném místě pro vpich injekce. Předplněné pero držte v úhlu 90 stupňů vůči kůži.**

- Kůži **nesvírejte**.
- Roztažením kůže vytvoříte pevný povrch.

### Krok 5:



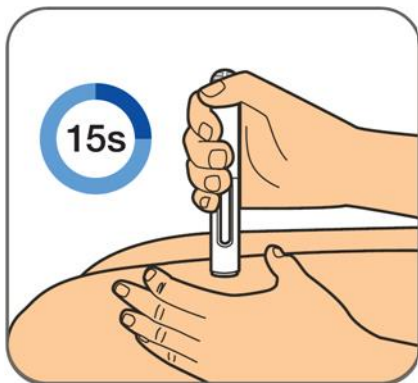
**Pevně přitlačte předplněné pero dolů do místa určeného k podání injekce.**

Zařízení klikne, když začne injekční podání.

**Držte i nadále předplněné pero pevně přitlačené k místu vpichu.**

Zařízení klikne podruhé.

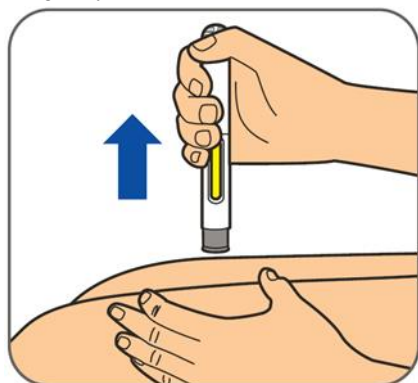
### Krok 6:



Po druhém kliknutí pomalu počítejte do 15, aby bylo zajištěno úplné injekční podání.

- **Neuvolňujte** tlak proti místu vpichu před dokončením injekce.
- **Nepohybujte** předplněným perem v průběhu injekce.

### Krok 7:



**Odstraňte prázdné pero z kůže.**

Kryt jehly zcela jehlu zakryje.

**Zkontrolujte žlutý píst pera v okénku, abyste si ověřili, že byla podána plná dávka.**

### Likvidace:



**Prázdné pero zlikvidujte ve schválené nádobě na ostré předměty.**

Informujte se u svého poskytovatele zdravotní péče na pokyny, jak správně likvidaci plné odpadní nádoby na ostré předměty. Nádoby na likvidaci ostrých předmětů můžete zakoupit v místní lékárně.

- **Neodhazujte** odpadní nádobu na ostré předměty do domácího odpadu.
- **Nerecyklujte.**
- **Uchovávejte tuto nádobu mimo dohled a dosah dětí.**

### C. Péče o místo vpichu injekce

Pokud dojde ke krvácení v místě vpichu, přitlačte na místo vpichu gázový tampón.

- Místo vpichu **netřete**.

Podle potřeby místo vpichu přelepte náplastí.